



**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Láser verde versus láser verde complementado con resección transuretral prostática bipolar (RTUP bipolar) para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna (HPB) en cuanto a flujometría, volumen residual y síntomas irritativos**

**Samira Reyes Dassum**

**Gabriela Bustamante, MPH., Directora de Tesis**

Tesis de Grado presentada como requisito  
para la obtención del título de Médico

Quito, abril de 2014

**Universidad San Francisco de Quito  
Colegio de Ciencias de la Salud**

**HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS**

**Láser verde versus láser verde complementado con resección  
transuretral prostática bipolar (RTUP bipolar) para el tratamiento de la  
hipertrofia prostática benigna (HPB) en cuanto a flujometría, volumen  
residual y síntomas irritativos**

**Samira Reyes Dassum**

Gabriela Bustamante, MPH.  
Director de Tesis

.....

Oscar Gilbert, MD.  
Miembro del Comité de Tesis

.....

Jean Jiménez, MD.  
Miembro del Comité de Tesis

.....

Michelle Grunauer, MD.  
Decana de la Escuela de Medicina  
Colegio de Ciencias de la Salud

.....

Quito, abril de 2014

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Samira Reyes Dassum

C. I.: 1711391753

Fecha: Quito, abril de 2014

## **Agradecimientos**

Agradecida eternamente con todas las personas que colaboraron con el desarrollo de esta tesis, en especial a Gabriela Bustamante, Jean Jimenez, Carlos Hermosa Bossano y el Dr. Oscar Gilbert.

Sin dejar atrás a mi familia, mis pilares más fundamentales: Daniel Guarderas, Guillermo Gonzalez, Samira Dassum y Hadia Reyes.

## Resumen

### Justificación

No existen estudios que comparen láser verde con láser verde complementado con RTUP bipolar y los efectos sobre la flujometría (QMAX), volumen residual miccional (VRM) y síntomas irritativos.

### Métodos

Se seleccionaron aleatoriamente 120 pacientes que habían recibido tratamiento sólo con láser verde y se utilizó todos los pacientes que habían recibido láser verde con RTUP bipolar (40 pacientes) en dos hospitales privados del Ecuador (*Centro Quirúrgico DaVinci* y el *Hospital de los Valles*) entre el 2010 y el 2013. Sesenta y siete pacientes en total fueron incluidos en el estudio. Se obtuvo valores pre y pos operatorios de QMAX, VRM, presencia de síntomas irritativos y volumen prostático los cuales fueron comparados dentro del mismo grupo y entre los dos grupos de tratamiento utilizando la prueba t de Student (pareada e independiente), test de chi-cuadrado y regresión lineal.

### Resultados

Este estudio incluyó 67 pacientes, de los cuales 45 recibieron láser verde y 22 recibieron láser verde con RTUP bipolar. Los pacientes que recibieron terapia combinada tuvieron una mejoría significativa en sus valores de QMAX pos intervención ( $p=0,039$ ) y el volumen prostático se redujo más ( $p=0,001$ ) en comparación al grupo de monoterapia. No hubo diferencia en el  $\Delta$ QMAX (diferencia en valores pre y pos intervención del QMAX),  $\Delta$ VRM (diferencia en valores pre y pos intervención del VRM) ó en la presencia de síntomas irritativos entre los dos grupos de tratamiento.

### Conclusiones

La flujometría posoperatoria fue significativamente superior en el grupo de terapia combinada. La reducción del volumen prostático fue mucho mayor en el grupo de terapia combinada. Combinar láser verde con RTUP bipolar puede resultar beneficioso para los pacientes con HPB, sin embargo, se requiere una muestra más grande y el uso de una escala de síntomas prostáticos validada. Adicionalmente, existe evidencia que el estado de fumador del paciente puede influir independientemente en el  $\Delta$ QMAX.

## Abstract

### Background

There are no studies that compare Greenlight laser HPS 120-W with Greenlight laser HPS 120-W complemented with bipolar TURP and the effects on QMAX, post-void residual (PVR) and irritative symptoms.

### Methods

We randomly selected 120 patients who received treatment with Greenlight laser HPS 120-W only and used all the patients who underwent Greenlight laser HPS 120-W complemented with bipolar TURP (40 patients) at two private hospitals in Ecuador ("*Centro Quirúrgico DaVinci*" and "*Hospital de los Valles*") between 2010 and 2013. Sixty-seven patients from both groups were ultimately included in the study. Preoperative and postoperative values for QMAX, PVR, presence of irritative symptoms and prostate volume were compared within the same treatment group and between the two treatments groups using student-T tests (paired and independent), chi-squared test and linear regression.

### Results

The study included 67 patients, 45 of them received Greenlight laser HPS 120-W and 22 of them received Greenlight laser HPS 120-W complemented with bipolar TURP. Patients who underwent combined therapy experienced a significant improvement in their postoperative QMAX values ( $p=0,039$ ) and a greater reduction in prostate volume ( $p=0,001$ ) in comparison to those who only received Greenlight laser HPS 120-W. There was, however, no difference in terms of  $\Delta$ QMAX (difference between pre and postoperative QMAX values),  $\Delta$ PVR (difference between pre and post-operative PVR values) and the presence of irritative symptoms between treatment groups.

### Conclusions

The postoperative QMAX was significantly superior in the combined therapy group. The postoperative prostate volume was significantly smaller in the combined therapy group. There is an indication that combining Greenlight laser HPS 120-W with bipolar TURP could result beneficial in patients with BPH, however, a larger sample and the use of a validated prostate symptom scale is needed. Additionally, there is evidence that the smoking status of the patient independently influences the outcome of  $\Delta$ QMAX.

## Tabla de contenido

### Tabla de contenido

Resumen .....	6
Abstract.....	7
Lista de figuras .....	9
Láser verde versus láser verde complementado con resección transuretral prostática bipolar (RTUP bipolar) para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna (HPB) en cuanto a flujometría, volumen residual y síntomas irritativos .....	10
Métodos .....	12
Población de estudio .....	12
Diseño del estudio y definición de variables .....	13
Análisis estadístico .....	14
Bioética.....	14
Resultados.....	14
Pre-intervención.....	14
Pos-intervención: diferencias entre monoterapia y terapia combinada .....	16
Láser verde: comparación de variables pre y pos intervención.....	20
Láser verde con RTUP bipolar: comparación de variables pre y pos intervención .....	20
Comparación láser verde versus láser verde con RTUP bipolar .....	20
Discusión .....	23
Referencias .....	27

**Lista de figuras**

Tabla 1: Características basales pre intervención.....	16
Tabla 2: Variables clínico-quirúrgicas pos intervención.....	17
Tabla 3: Desenlaces clínicos: diferencias dentro de cada tratamiento (pre vs pos intervención) y entre los dos tratamientos (monoterapia vs. Terapia combinada).....	18
Tabla 4: Regresión lineal univariable y multivariable para variables dependientes $\Delta QMAX$ y $\Delta VRM$ .....	19
Figura 1: Comparación de flujometría pre y pos intervención entre los dos grupos.....	21
Figura 2: Comparación de volumen residual miccional pre y pos intervención entre los dos grupos .....	21
Figura 3: Comparación de síntomas irritativos pre y pos intervención entre los dos grupos .....	22

## **Láser verde versus láser verde complementado con resección transuretral prostática bipolar (RTUP bipolar) para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna (HPB) en cuanto a flujometría, volumen residual y síntomas irritativos**

Samira Reyes, MD, Jean Jimenez, MD, Gabriela Bustamante, MPH, Oscar Gilbert, MD

La próstata normal tiene un volumen de 20 ml y se divide en cuatro zonas histológicas, la zona periférica, central, anterior y la zona transicional<sup>2</sup>. La zona transicional es donde ocurre el fenómeno de hiperplasia de las células estromales, epiteliales y del músculo liso resultando en la hipertrofia prostática benigna (HPB)<sup>2</sup>. La HPB es uno de los problemas más frecuentes en los hombres y su incidencia aumenta conforme aumenta la edad. La prevalencia se estima que puede alcanzar el 80% en los hombres de 70 a 79 años mientras que en hombres de 40 a 49 años es del 25%<sup>1</sup>.

Se desconoce la fisiopatología exacta de la HPB pero se estipula que puede deberse a un mayor número de receptores adrenérgicos en la zona transicional, posiblemente un componente genético o la presencia de receptores estrogénicos que conllevan al desarrollo de nuevo tejido prostático<sup>3</sup>.

A pesar de ser una entidad benigna, los síntomas y las complicaciones de la HPB tienen un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. La HPB se presenta clínicamente con síntomas del sistema urinario inferior (SSUI) los cuales se clasifican en dos grandes grupos. El primer grupo son los síntomas obstructivos producidos por el efecto de masa que ejerce la próstata y de esa manera obstruye el tracto de salida de la vejiga<sup>1</sup>. Los síntomas obstructivos son flujo débil, tenesmo vesical, goteo post-miccional, dificultad para iniciar el chorro miccional y una sensación de vaciamiento incompleto<sup>1</sup>. El segundo grupo de SSUI es secundario a trastornos del almacenamiento vesical ó irritación e incluyen la poliaquiuria, nocturia, urgencia urinaria, incontinencia urinaria y disuria<sup>1</sup>. Las complicaciones principales son infecciones de vías urinarias a repetición, retención urinaria aguda e insuficiencia renal<sup>1</sup>.

Existen varios tratamientos para la HPB y se dividen en tres grandes grupos. El tratamiento expectante, farmacológico y el quirúrgico<sup>2</sup>. La elección del tratamiento se realiza en base a la sintomatología del paciente y en relación al grado que influyen en sus actividades diarias.

Las guías de la Asociación de Urología Americana del 2010 recomiendan la cirugía como tratamiento inicial en pacientes con síntomas refractarios o que han presentado

complicaciones de su HPB. Hace aproximadamente setenta años, la resección transuretral de la próstata (RTUP) ha sido considerada el tratamiento quirúrgico ideal (“gold-standard”) de la HPB<sup>13</sup>. La RTUP bipolar es una técnica que se utiliza para resecar próstatas entre 30 y 80 ml<sup>5</sup>. Se la realiza bajo anestesia general o raquídea y consiste en introducir un resectoscopio por la uretra que contiene un asa que reseca tejido prostático a través de la uretra y utiliza solución salina para la irrigación cuya osmolaridad es similar a la del plasma, y por ende no se dan trastornos metabólicos o hidroelectrolíticos<sup>10</sup>. Sin embargo, la RTUP bipolar posee ciertas desventajas, por ejemplo, existe más sangrado con esta técnica (paciente con anticoagulantes no deben someterse a este tratamiento o deben suspender su tratamiento con estos fármacos), disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, estenosis uretral, dolor e infección post intervención e incontinencia<sup>11</sup>. Por estas razones han surgido varias técnicas que están desafiando a la RTUP como el “gold-standard”, entre ellas el láser verde HPS (*high performance system*).

El láser HPS (*high performance system*) opera en una longitud de onda de 532 nm, también se lo denomina láser verde porque esta longitud de onda corresponde al color verde dentro del espectro electromagnético<sup>12</sup>. El láser verde calienta el agua intracelular y produce vaporización del tejido prostático a una profundidad de 1-2 mm<sup>12</sup>. La onda emitida por este láser es absorbida por la hemoglobina en los vasos prostáticos lo cual produce coagulación de los mismos durante el procedimiento<sup>12</sup>. La coagulación que se produce durante la intervención permite que esta terapia sea aplicada a pacientes que están tomando anticoagulantes o tienen discrasias sanguíneas, una ventaja que tiene sobre la RTUP bipolar. Además, produce efectos comparables a la RTUP bipolar en cuanto a la flujometría y volumen residual miccional (VRM)<sup>6,7</sup>. Al igual que la RTUP bipolar, este tratamiento es reservado para próstatas de hasta 80 ml, pero con la desventaja de que con el láser no se puede obtener tejido para muestras histológicas<sup>12</sup>.

La experiencia con el uso del láser verde en el Hospital de los Valles y el Centro Quirúrgico DaVinci como monoterapia para el tratamiento de la HPB, ha demostrado que muchos pacientes persisten con síntomas irritativos, principalmente disuria y urgencia, pos-intervención. Debido a este problema, se empezó a complementar la monoterapia con láser verde con RTUP bipolar en los pacientes con HPB con el objetivo de disminuir los síntomas irritativos y establecer su efecto sobre la flujometría y volumen miccional residual. Es así que se establece la necesidad de este estudio.

Este estudio compara sistemáticamente los desenlaces de estos dos tratamientos: terapia de láser verde versus terapia de láser verde complementada con RTUP bipolar para establecer si existen diferencias en los valores de flujometría y volumen miccional residual pos-intervención en pacientes con HPB con cada tratamiento. Como desenlaces secundarios también se analizará la presencia de síntomas irritativos y volumen de próstata pos intervención.

## **Métodos**

### Población de estudio

Este estudio retrospectivo revisó las historias clínicas de varios pacientes con HPB tratados en el Centro Quirúrgico DaVinci (CQDV) y el Hospital de los Valles (HDLV) entre el 2010 y el 2013. Desde el año 2012 hasta la fecha de este estudio, 40 pacientes con HPB se sometieron a la terapia combinada (RTPU bipolar + láser verde). Se revisaron 256 historias clínicas de los pacientes tratados con monoterapia (solamente láser verde) entre el 2010 y el 2013 con el objetivo de seleccionar a los controles del estudio. Por cada paciente con terapia combinada, se escogió a tres pacientes de monoterapia logrando una relación entre casos y controles de 1:3. Entre los controles, se seleccionó 120 historias clínicas aleatoriamente utilizando el programa “Random Digit Generator” (<http://www.random.org/integers/>) que genera dígitos aleatorios correspondientes a los números de historias asignadas.

Los criterios de inclusión son: hombres mayores de 50 años; tener diagnóstico de hipertrofia prostática benigna por ecografía o histología; haber recibido terapia con láser verde o láser verde complementada con RTUP bipolar en el CQDV ó el HDLV; tener los valores de las variables principales pre y pos intervención completas en la historia clínica. Los criterios de exclusión son: hombres menores a 50 años; tener diagnóstico de cáncer de próstata; tamaño de próstata pre intervención mayor a 80 ml; que los síntomas del sistema urinario inferior sean causados por otras entidades que no sean hipertrofia prostática benigna, como por ejemplo cáncer prostático, enfermedades neurológicas degenerativas (Esclerosis Múltiple), enfermedades que afecten el sistema nervioso autonómico (Diabetes Mellitus), haber recibido una cirugía previa en el área pélvica-genital (posible lesión nerviosa o de estructuras aledañas). 45 (37.5%) de los pacientes con HPB tratados con

monoterapia y el 22 (55%) de los tratados con terapia combinada cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

#### Diseño del estudio y definición de variables

Este es un estudio de cohorte retrospectivo diseñado para comparar dos técnicas quirúrgicas (láser verde versus láser verde complementado con RTUP bipolar) en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna (HPB). La variable independiente es la terapia que han recibido los pacientes, láser verde ó láser verde complementado con RTUP bipolar. Las variables dependientes principales son la flujometría y el volumen miccional residual pos-intervención. Las variables dependientes secundarias son la presencia de síntomas irritativos y volumen de próstata pos intervención.

La flujometría fue evaluada usando el mismo equipo, Urodyn 1000, en todos los pacientes de este estudio. Se pide a los pacientes que evacuen su vejiga en el equipo Urodyn 1000 que produce e imprime un gráfico y los valores correspondientes a la velocidad de flujo (ml/seg), incluyendo QMAX (velocidad máxima del chorro miccional). Para el valor pre intervención se utilizó el último valor QMAX antes de la cirugía y para el valor pos intervención se utilizó el primer valor de flujometría posterior a la intervención que estaba anotado en la historia clínica.

El VRM (ml) se midió mediante ecografía el volumen de orina que permanece en la vejiga posterior a la evacuación de la misma con ecografía. Todas las ecografías de los pacientes fueron realizadas e interpretadas por el mismo médico ecografista usando el mismo equipo ecográfico. Para este estudio se utilizó el primer valor de VRM posterior a la intervención que estaba anotado en la historia clínica para el valor VRM pos intervención y el último valor antes de la cirugía para el valor pre intervención.

La presencia de síntomas irritativos se estableció mediante un cuestionario directo acerca de la presencia de “ardor al orinar” (disuria) o “urgencia urinaria”. La presencia de síntomas irritativos se estableció si estaban documentados en la historia clínica como presentes antes y después de la intervención.

El volumen prostático antes y después de la intervención fue definido por ecografía por el mismo médico ecografista y el mismo equipo ecosonográfico en todos los pacientes del estudio.

## Análisis estadístico

Los datos recolectados fueron ingresados anónimamente al programa de estadísticas SPSS en el cual se utilizó para el análisis estadístico. Las variables continuas fueron analizadas mediante la prueba t de Student pareada para la comparación entre el mismo grupo y la prueba t de Student independiente para la comparación entre los dos grupos. Se asumió igualdad de varianzas cuando el Test de Levene daba un valor  $p > 0,05$ . Las variables categóricas fueron analizadas mediante el test de chi-cuadrado. Se tomó un valor de  $p < 0,05$  como significativo. Posterior a esto se realizó una regresión lineal simple univariable con doce variables, de las cuales se incluyeron las variables demográficas y las que obtuvieron una  $p < 0,05$  en el análisis univariable en una regresión lineal simple multivariable. Para comparar las variables entre los tratamientos se computó la diferencia pre intervención y pos intervención de la flujometría, volumen residual miccional y presencia de síntomas irritativos, volumen prostático, PSA libre y relación PSA.

## Bioética

Para la recolección de datos, se asignó un número de tres dígitos aleatorios a cada historia clínica para que el análisis de los datos permanezca anónimo. Se creó una hoja de Excel® en donde se mantuvo bajo clave el número historia clínica con el número de tres dígitos correspondiente. Únicamente el investigador principal tuvo acceso a este archivo Excel® así asegurando el anonimato de los pacientes. Se obtuve permiso del Dr. Oscar Gilbert así como el HDLV y el CQDV para la recolección y análisis de los datos utilizados. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad San Francisco.

## Resultados

### *Pre-intervención*

#### Variables demográficas:

No existieron diferencias significativas entre los pacientes tratados con monoterapia y aquellos tratados con terapia combinada en relación a sus características demográficas pre intervención tales como peso, talla, IMC (índice de masa corporal), comorbilidades

pre-existent, estado de fumador y ecografía renal, con excepción de la edad (Tabla 1). Los pacientes que sólo recibieron láser verde fueron, en promedio, más jóvenes ( $60,22 \pm 7,87$  años) que los pacientes que complementaron su terapia con RTUP bipolar ( $65,09 \pm 8,15$  años) valor  $p= 0,022$ .

#### Variables clínico-quirúrgicas:

De manera similar, no existieron diferencias significativas pre-intervención entre los pacientes de monoterapia y terapia combinada en relación al nivel de antígeno prostático específico, flujometría, VRM, presencia de síntomas irritativos y si recibieron tratamiento clínico o no (Tabla 1). La única diferencia significativa entre los grupos fue en relación al volumen prostático antes de la intervención que fue mayor en los pacientes que recibieron láser verde con RTUP bipolar ( $54,55 \pm 15,39$  ml) que en los pacientes que sólo recibieron láser verde ( $40,81 \pm 11,80$  ml),  $p < 0,001$ .

El antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés *prostate specific antigen*) libre no varió de manera estadísticamente significativa ( $p=0,054$ ) sin asumir varianzas iguales (Test de Levene  $p < 0,05$ ). La relación del PSA tampoco varió de manera significativa entre los dos grupos ( $p=0,120$ ). Es importante mencionar que no hubo una distribución normal entre los grupos debido a que 5 pacientes tuvieron valores mayores a 100 ng de PSA libre y todos ellos pertenecieron al grupo de terapia combinada.

Existe una tendencia a que un mayor número de pacientes que reciben terapia combinada presenten síntomas irritativos (urgencia o disuria) pre intervención. Antes de ser intervenidos, el 41% de los pacientes con terapia combinada presentaron síntomas irritativos mientras que sólo el 20% de los pacientes con monoterapia presentaron síntomas irritativos, ( $p= 0,07$ ).

Tabla 1: Características basales pre intervención

	Tipo de tratamiento			
	Láser verde		Láser verde con RTUP bipolar	
	N	X (SD)	N	X (SD)
Edad (años)*	45	60,22 ( $\pm$ 7,87)	22	65,09 ( $\pm$ 8,15)
Peso (kg)	42	74,52 ( $\pm$ 8,26)	21	76,10 ( $\pm$ 10,34)
Talla (m)	41	1,71 ( $\pm$ 0,05)	21	1,71 ( $\pm$ 0,07)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	41	25,36 ( $\pm$ 2,53)	21	26,00( $\pm$ 3,41)
Fumador	16	36%	6	41%
Volumen próstata pre intervención (ml) **	45	40,81 ( $\pm$ 11,80)	22	54,55 ( $\pm$ 15,39)
PSA libre pre intervención (ng)	43	3,19 ( $\pm$ 1,99)	22	99,11( $\pm$ 220,29)
Relación PSA pre intervención (%)	38	25,58( $\pm$ 12,27)	20	20,38( $\pm$ 8,84)
Flujometría (QMAX) pre intervención	45	9,84 ( $\pm$ 4,28)	22	19,46( $\pm$ 43,40)
VRM (ml) pre intervención	45	116,33( $\pm$ 94,80)	22	115,45( $\pm$ 75,59)
Síntomas irritativos pre intervención	9	20%	9	41%
Diabetes	4	9%	2	11%
Hipertensión arterial	10	23%	5	29%
ECO renal normal	40	91%	17	77%
Recibieron tratamiento clínico previo	29	64%	18	82%

\* $p < 0.05$  utilizando la prueba t de Student para variables continuas y chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas

\*\*  $p < 0.001$  utilizando la prueba t de Student para variables continuas y chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas

IMC, índice de masa corporal; PSA, *prostate specific antigen*; QMAX, flujo máximo, VRM, volumen residual miccional; ECO, ecografía.

#### Pos-intervención: diferencias entre monoterapia y terapia combinada

##### Variables clinico-quirúrgicas:

Después de la intervención se observó una diferencia significativa entre los grupos en relación al valor de flujometría posterior a la intervención (Tabla 2). El grupo con terapia combinada presentó un valor de flujometría mucho más elevado que el grupo que sólo recibió láser verde  $52,89 \pm 65,93$  ml/seg versus  $21,91 \pm 8,42$  ml/seg, respectivamente, valor  $p = 0,039$ , sin asumir igualdad de varianzas (Test de Levene,  $p < 0,001$ ).

El volumen de próstata posterior a la intervención, no difirió significativamente entre los dos grupos (18,51  $\pm$  9,39 ml en el grupo láser verde versus 18,45  $\pm$  9,50 ml en el grupo de terapia combinada, p=0.981). De igual manera, el VRM no fue significativamente distinto entre los dos grupos: 21,81  $\pm$  29,03 ml en el grupo de láser verde y 27,68  $\pm$  33,44 ml en el grupo con RTUP bipolar, p= 0,462. El número de pacientes que presentaron síntomas irritativos posteriores a su intervención no difirió entre los dos grupos (67% en el grupo de láser verde y 59% en el grupo de terapia combinada, p= 0,551).

Tabla 2: Variables clínico-quirúrgicas pos intervención

	Tipo de tratamiento			
	Láser verde		Láser verde con RTUP bipolar	
	N	X (SD)	N	X (SD)
Volumen próstata pos intervención (ml)	41	18,51 ( $\pm$ 9,39)	20	18,45 ( $\pm$ 9,50)
PSA libre pos intervención (ng)	35	2,23( $\pm$ 1,96)	7	283,10( $\pm$ 393,68)
Relación PSA pos intervención (%)	32	26,03( $\pm$ 11,79)	7	23,00( $\pm$ 13,30)
Flujometría (QMAX) pos intervención *	45	21,91( $\pm$ 8,42)	22	52,89( $\pm$ 65,93)
VRM (ml) pos intervención	45	21,81 ( $\pm$ 29,03)	22	27,68( $\pm$ 33,44)
Síntomas irritativos pos intervención	30	67%	13	59%

\*p<0.05 utilizando la prueba t de Student para variables continuas y chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas

PSA, *prostate specific antigen*; QMAX, flujo máximo, VRM, volumen residual miccional.

Tabla 3: Desenlaces clínicos: diferencias dentro de cada tratamiento (pre vs pos intervención) y entre los dos tratamientos (monoterapia vs. Terapia combinada)

Desenlaces		Láser verde				Láser verde con RTUP bipolar				P (indpt)
		preintervención	posintervención	$\Delta$	P (par)	Preintervención	posintervención	$\Delta$	P (par)	
Principales	Flujometría (ml/seg)	9,84 ( $\pm$ 4,28)	21,91( $\pm$ 8,42)	12,08	0,000**	19,46( $\pm$ 43,40)	52,89( $\pm$ 65,93)	33,42	0,069	0,236
	VRM (ml)	116,33( $\pm$ 94,80)	21,81 ( $\pm$ 29,03)	94,52	0,000**	115,45( $\pm$ 75,59)	27,68( $\pm$ 33,44)	87,77	0,000**	0,772
Secundarios	Síntomas irritativos	20%	67%	47%	0,429	41%	59%	18%	0,779	0.544 ‡
	Volumen prostático (ml)	40,81 ( $\pm$ 11,80)	18,51 ( $\pm$ 9,39)	22.16	0,000**	54,55 ( $\pm$ 15,39)	18,45 ( $\pm$ 9,50)	33.55	0,000**	0,001**
	PSA libre (ng)	3,19 ( $\pm$ 1,99)	2,23( $\pm$ 1,96)	-1,35	0,000**	99,11( $\pm$ 220,29)	283,10( $\pm$ 393,68)	49,24	0,560	0,550
	PSA relación (%)	25,58( $\pm$ 12,27)	26,03( $\pm$ 11,79)	0,3231	0,879	20,38( $\pm$ 8,84)	23,00( $\pm$ 13,30)	3,14	0,045*	0,258

\*p<0.05 utilizando la prueba t de Student para variables continuas y chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas

\*\* p< 0.001 utilizando la prueba t de Student para variables continuas y chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas

‡ valor p utilizando el test de chi cuadrado únicamente para la presencia de síntomas irritativos pos intervención

VRM, volumen residual miccional; PSA, *prostate specific antigen*;  $\Delta$ : diferencia entre valor pre tratamiento y pos tratamiento

P(par): valor p de prueba t de Student pareado comparando el valor pre- vs. post-intervención; P(indpt): valor p de prueba t de Student independiente comparando el valor  $\Delta$  entre tratamientos.

Tabla 4: Regresión linear univariable y multivariable para variables dependientes  $\Delta QMAX$  y  $\Delta VRM$

Variables	$\Delta QMAX$		$\Delta VRM$	
	Univariable (p)	Multivariable (p)	Univariable (p)	Multivariable (p)
Tipo de intervención	0,086 +	0,747	0,772 +	0,344
Edad	0,418 +	0,455	0,929 +	0,949
IMC	0,548 +	0,605	0,476 +	0,485
Fumador	0,015 + *	0,019 *	0,118 +	0,461
Volumen prostático	0,007 + *	0,064	0,318 +	0,412
PSA libre	0,028 + *	0,657	0,407 +	0,573
TTO clínico previo	0,094 +	0,172	0,881 +	0,908
PSA relación	0,281		0,358	
Síntomas irritativos	0,118		0,179	
Diabetes	0,936		0,448	
Hipertensión arterial	0,116		0,590	
ECO renal	0,587		0,508	

+ Variables que fueron incluidas en la regresión linear multivariable

\*  $p < 0,05$  utilizando regresión linear simple

$\Delta QMAX$ , diferencia entre valor pre y pos intervención;  $\Delta VRM$ , diferencia entre valor pre y pos intervención; IMC, índice de masa corporal; TTO, tratamiento; PSA, *prostate specific antigen*; ECO, ecografía

*Láser verde: comparación de variables pre y pos intervención*

En la *Tabla 3* se comparan los valores pre y pos intervención dentro de cada grupo como entre los dos grupos. Hubo una diferencia significativa entre el valor pre intervención y pos intervención de la flujometría (pre:  $9,84 \pm 4,28$  ml/seg; pos:  $21,91 \pm 8,42$  ml/seg,  $p=0,000$ ) y volumen residual miccional (pre:  $116,33 \pm 94,80$  ml; pos:  $21,81 \pm 29,03$  ml,  $p=0,000$ ) en los pacientes de láser verde. Se evidencia una diferencia significativa en los desenlaces secundarios en cuanto al volumen prostático (pre:  $40,81 \pm 11,80$  ml; pos:  $18,51 \pm 9,39$  ml,  $p=0,000$ ) y PSA libre (pre:  $3,19 \pm 1,99$  ng; pos:  $2,23 \pm 1,96$  ng,  $p=0,000$ ). Aunque el número de pacientes que presentaron síntomas irritativos pos intervención aumentó, esta diferencia no fue significativa ( $p=0,429$ ) y tampoco para la relación del PSA (PSA libre/PSA total),  $p=0,879$ .

*Láser verde con RTUP bipolar: comparación de variables pre y pos intervención*

En la *Tabla 3* se observa que dentro de la terapia combinada el VRM mejoró significativamente entre pre intervención ( $115,45 \pm 75,59$  ml) y pos intervención ( $27,68 \pm 33,44$  ml),  $p=0,000$ . Se evidencia también una tendencia a que la flujometría mejore (pre:  $19,46 \pm 43,40$  ml/seg; pos:  $52,89 \pm 65,93$  ml/seg,  $p=0,069$ ). En los desenlaces secundarios, se encontró una diferencia significativa en el volumen prostático pre intervención ( $54,55 \pm 15,39$  ml) y pos intervención ( $18,45 \pm 9,50$  ml),  $p=0,000$ . También, se encontró una tendencia a que aumente la relación PSA (PSA libre/PSA total) pre intervención de  $20,38 \pm 8,84$  % a  $23,00 \pm 13,30$  % pos intervención,  $p=0,045$ . No hubo diferencias significativas entre los valores pre y pos intervención en cuanto al número de pacientes que presentaron síntomas irritativos ( $p=0,779$ ) ó los valores de PSA libre ( $p=0,560$ ).

*Comparación láser verde versus láser verde con RTUP bipolar*

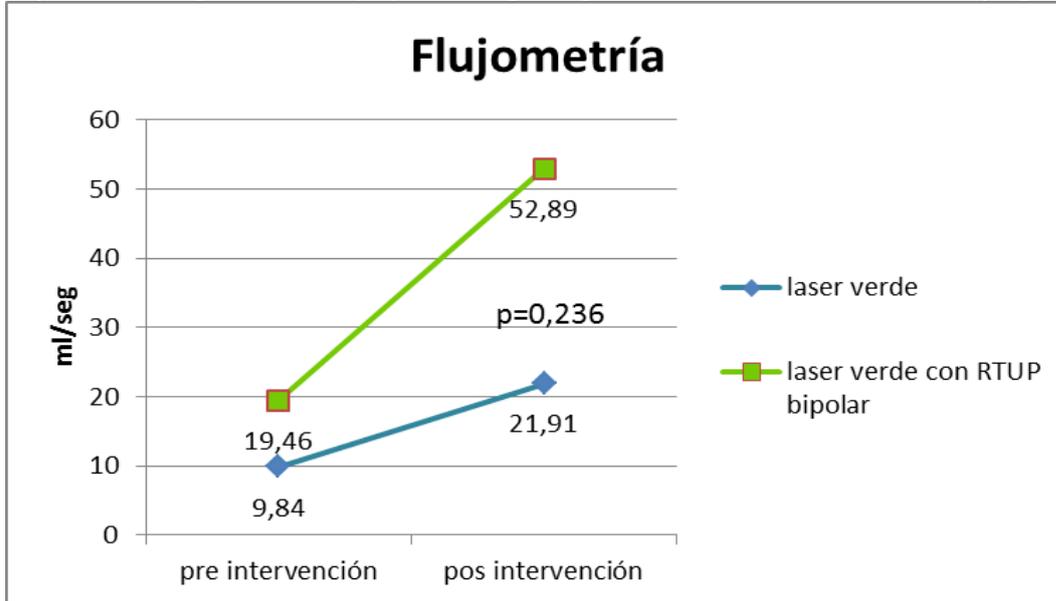
*Desenlaces principales*

Flujometría

No se determinó una diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto al  $\Delta$ QMAX (diferencia entre la flujometría pre intervención y pos intervención); láser verde:  $12,08$  ml/seg; láser verde con RTUP bipolar:  $33,42$  ml/seg,  $p=0,236$ . Aun cuando el valor post intervención de la flujometría varió significativamente entre los dos grupos (*Tabla 2*),

la diferencia entre el valor pre y post intervención de la flujometría ( $\Delta Q_{MAX}$ ), entre los dos grupos, no fue significativa (Tabla 3).

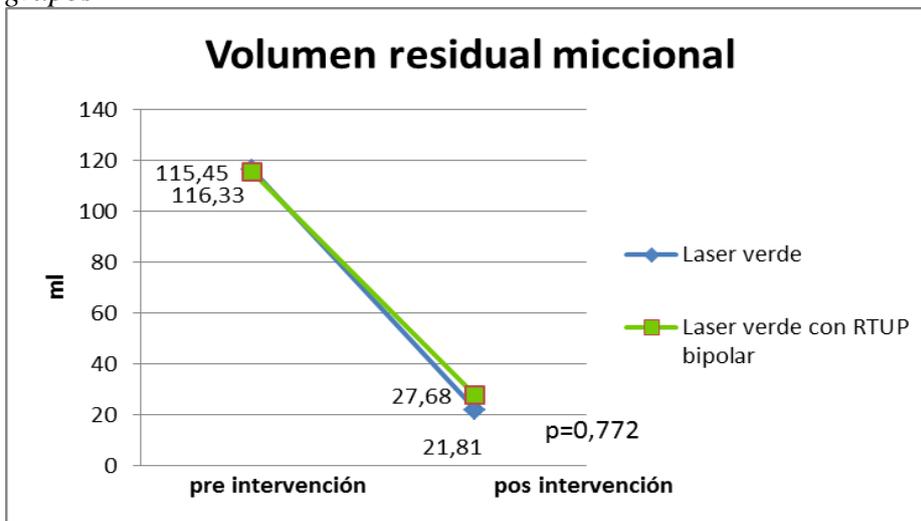
Figura 1: Comparación de flujometría pre y pos intervención entre los dos grupos



#### Volumen residual miccional

No hubo una diferencia significativa en cuanto al  $\Delta V_{RM}$  (diferencia entre el valor  $V_{RM}$  pre y pos intervención) entre los dos grupos de tratamiento (láser verde 94,52 ml; láser verde con RTUP bipolar: 87,77 ml), p= 0,772.

Figura 2: Comparación de volumen residual miccional pre y pos intervención entre los dos grupos



### *Desenlaces secundarios*

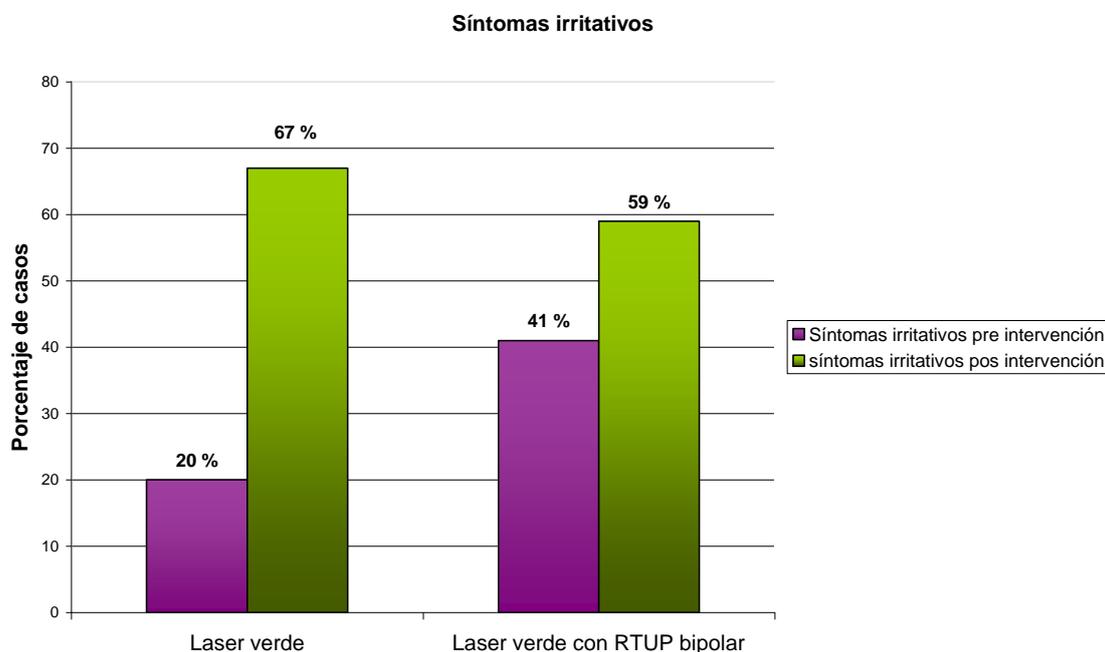
#### Volumen prostático

El volumen prostático posterior al tratamiento fue significativamente menor en el grupo de láser verde (22.16 ml) que en el grupo de terapia combinada (33.55 ml)  $p= 0,001$ .

#### Presencia de síntomas irritativos

Antes de la intervención sólo el 20% del grupo de láser verde presentó síntomas irritativos (disuria y/o urgencia) en comparación al 41% del grupo de láser verde con RTUP bipolar. Posterior a la intervención, el 67% del grupo del láser verde presentó con síntomas irritativos en comparación al 59% de los pacientes con terapia combinada, aunque esta diferencia no es significativa ( $p= 0,429$  grupo láser verde;  $p=0,779$  grupo láser verde con RTUP bipolar). Se realizó un test de chi cuadrado para la presencia de síntomas irritativos posterior a la intervención y se comparó los dos grupos, sin embargo, la diferencia no fue significativa,  $p= 0,544$ .

*Figura 3: Comparación de síntomas irritativos pre y pos intervención entre los dos grupos*



### Relación del PSA

En cuanto a la relación de PSA, no se evidencian diferencias entre los dos grupos,  $p= 0,258$  (láser verde 0,3231% versus láser verde con RTUP bipolar 3,14%).

### PSA libre

En el grupo de la monoterapia con láser verde, el PSA libre disminuyó un promedio de 1,35 ng y en el grupo de terapia combinada el PSA libre aumentó un promedio de 49,24 ng, pero no fue significativo  $p= 0,550$ .

### **Discusión**

El valor de flujometría pos intervención en el grupo de láser verde y RTUP bipolar fue significativamente mayor en comparación al grupo que sólo recibió láser.

Adicionalmente, existe una tendencia a que el tipo de tratamiento influye en la diferencia de los valores de flujometría pre y pos intervención. Sin embargo, al comparar el cambio después de la intervención (el valor  $\Delta$ ), tanto de flujometría como volumen residual miccional, no hubo una diferencia significativa cuando se comparó la respuesta al tratamiento de hipertrofia prostática benigna con láser verde versus láser verde complementado con RTUP bipolar. Lo que si se rescató es que el estado de fumador del paciente, el volumen prostático y el valor de PSA libre influyen significativamente en la diferencia entre los valores pre y pos intervención de la flujometría. Tomando en cuenta todas las variables, el estado de fumador del paciente tiene el mayor impacto sobre la diferencia en flujometría pre y pos intervención. Es posible que, en este estudio, la muestra pequeña y la variabilidad en el tiempo que se hizo el seguimiento de estos parámetros en cada paciente (no todos los parámetros clínico-quirúrgicos fueron evaluados al mismo mes posquirúrgico) no permitieron evidenciar un verdadero impacto de la terapia combinada sobre la flujometría y volumen residual miccional.

Los desenlaces secundarios revelan que los pacientes que recibieron terapia combinada tuvieron un menor volumen de próstata posterior a la intervención quirúrgica en relación a los pacientes que sólo recibieron láser verde. No hubo diferencia entre los dos tratamientos en cuanto a los síntomas irritativos.

En cuanto a la flujometría, hubo una mejoría significativa con una media de 9,84 ml/seg pre intervención y una media de 21,91 ml/seg pos intervención en los pacientes que sólo recibieron terapia con láser verde. Estos resultados son comparables a los encontrados

por David Bouchier-Hayes et al en un estudio aleatorizado reciente en el cual la flujometría con láser verde aumentó de 8,5 a 20,6 ml/seg<sup>6</sup>. Paralelamente, en un estudio del 2008 se observa que no hubo diferencia en la flujometría comparando vaporización fotoselectiva (con láser verde KTP de 80 W) con resección transuretral de la próstata<sup>7</sup>.

Como se mencionó anteriormente, no se encontró una diferencia significativa en el valor  $\Delta Q_{MAX}$  entre tratamientos. No existen estudios que comparen láser verde con láser verde con RTUP bipolar, pero si hay múltiples estudios que comparan láser verde con RTUP bipolar, en los cuales no se evidencian diferencias significativas en cuanto a flujometría entre estos dos tratamientos. Sin embargo, la RTUP bipolar permanece el “gold-standard” debido a sus costos más bajos y el hecho de que se aprende con más rapidez<sup>14</sup>.

En cuanto al volumen residual miccional, el estudio del Tugcu et al, 2008, observó que la terapia con láser verde disminuyó el volumen residual miccional de un promedio de 107,9 ml a 7,5 ml mientras que para el grupo de resección transuretral de próstata disminuyó de 100,3 ml a 7,6 ml,  $p < 0,001$ <sup>7</sup>. Estos valores se asemejan a los encontrados en este estudio en donde con láser verde el VRM disminuyó de 116,3 ml a 21,81 ml ( $p = 0,000$ ) y en el grupo de terapia combinada de 115,45 ml a 27,68 ml ( $p = 0,000$ ). Es decir, la mejoría dentro de cada grupo fue significativa en los dos tratamientos. Sin embargo, en este estudio no se evidenció una diferencia entre los dos grupos para el  $\Delta VRM$  ( $p = 0,772$ ), lo cual concuerda con un estudio clínico aleatorizado del 2010 donde tampoco hubo una diferencia entre los dos grupos analizados<sup>8</sup>. Aun cuando en este estudio no se encontró una diferencia significativa en relación al volumen residual miccional, valdría la pena volver a realizar este estudio con una muestra más grande en donde posiblemente se encuentre una disminución significativa del VRM en el grupo de terapia combinada.

En este estudio no se encontró una diferencia significativa en la presencia de síntomas irritativos post intervención entre los dos grupos de tratamiento (67% de los pacientes que recibieron láser versus 59% de los pacientes que recibieron terapia combinada). Este resultado concuerda con un estudio prospectivo en donde tampoco se encontró una diferencia entre la presencia de síntomas irritativos posterior a la intervención, no se reporta un valor p pero se afirma que no es significativo<sup>9</sup>. En este estudio mencionado, la escala IPSS mejoró en 71% posterior al tratamiento con láser verde y 72% posterior al tratamiento con RTUP<sup>9</sup>. Este estudio nació en base a la observación que la terapia combinada disminuye los síntomas irritativos pos intervención en pacientes

con HPB. Aun cuando este estudio no revela diferencias entre los dos grupos de tratamiento, se destaca la importancia de repetir este estudio con escalas de sintomatología valoradas, por ejemplo el IPSS ya que existe la posibilidad que se revele alguna diferencia.

Las fortalezas de este estudio recaen en el hecho de que es el único estudio que compara láser verde con láser verde complementado con RTUP bipolar. Actualmente, a nivel internacional y nacional no existen estudios que comparen láser verde versus láser verde complementado con RTUP bipolar. A pesar de ser retrospectivo, se realizó un seguimiento consistente a cada paciente utilizando los mismos instrumentos para medir la flujometría y volumen miccional residual en cada paciente. Los mismos médicos clínicos (dos médicos) evaluaron la presencia de síntomas irritativos y todos los pacientes fueron evaluados por el mismo médico ecografista y ecógrafo. La importancia de este estudio se debe principalmente a que existen hallazgos que sugieren que la terapia combinada puede ser superior a la monoterapia en pacientes con HPB y puede servir como un estudio piloto para futuras investigaciones.

Las limitaciones de este estudio son algunas. En primer lugar, el tratamiento no fue asignado aleatoriamente a los pacientes por lo que las características basales de la población no fueron homogéneas, sino que los pacientes del grupo del láser verde fueron más jóvenes y tenían volúmenes prostáticos menores al otro grupo. Sin embargo, se ajustó por estas variables para aliviar esta limitación usando regresión lineal multivariable. El grupo de láser verde fueron pacientes más jóvenes posiblemente porque el láser verde es una técnica mínimamente invasiva, con poco tiempo de hospitalización y bajo riesgo de sangrado por lo cual pacientes más jóvenes pudieron optar por realizarse este tratamiento antes en vez de esperar. Otra limitación es que no se utilizó una escala validada para los síntomas prostáticos, como el IPSS, debido a que en estos centros notaron que muchos pacientes no querían llenar el cuestionario IPSS por vergüenza, así que optaron que el médico pregunte directamente si existe la presencia de síntomas irritativos o no. No se pudo hacer nada en este estudio para aliviar esta limitación pero se recomienda el uso de una escala validada que pudiese revelar resultados más significativos en cuanto a la presencia de síntomas prostáticos. Además, se recomienda informar a los pacientes sobre la confidencialidad y anonimidad de la información propiciada y de tal manera aumentar el número de pacientes que llenan el formulario de la escala validada. La presencia de síntomas prostáticos es lo que más influye en la calidad de vida de los pacientes, razón por

la cual, utilizar una escala validada puede proveer información muy importante al momento de escoger un tratamiento sobre otro.

Este estudio demuestra que la flujometría pos intervención mejoró significativamente en el grupo de terapia combinada. Igualmente, el volumen prostático disminuyó más cuando se utilizó terapia combinada en comparación a monoterapia. Estos hallazgos sugieren que posiblemente existan ventajas de complementar láser verde con RTUP bipolar y este es un buen estudio piloto para continuar investigando esta posibilidad. A lo mejor, al usar una escala de síntomas prostáticos validada, un diseño aleatorio experimental y una muestra más grande se pueda observar que en realidad los síntomas irritativos son menores en el grupo de terapia combinada. Además, otros parámetros clínico-quirúrgicos como el volumen residual miccional puedan seguir la misma tendencia que obedeció la flujometría en este estudio.

Este estudio investiga un nuevo campo en el tratamiento de la HPB al combinar terapias. Aun cuando existen varios estudios que demuestran que el láser verde es comparable a la RTUP bipolar, la RTUP bipolar no se ha podido desplazar como el “gold-standard” en el tratamiento de la HPB en próstatas menores a 80 ml. Tal vez sea el momento de dejar intentar substituir la RTUP bipolar y, más bien, indagar la posibilidad de combinar estas dos terapias para obtener mejores resultados para los pacientes con HPB, como lo sugiere este estudio.

## Referencias

1. Sarma, A. V., y Wei, J. T. (2012). Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *New England Journal of Medicine*, (367), doi: 10.1056/NEJMcp1106637
2. American Urological Association. (2010). American urological association guideline: Management of benign prostatic hyperplasia (bph). Extraído de <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf>
3. Lepor, H. (2005). Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. *Reviews in Urology*, 7, Extraído de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1477609/>
4. McVary, K. T. (2003). Clinical evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Reviews in Urology*, S3-S11. Extraído de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1502354/>
5. European Association of Urology. (2006). Guidelines on benign prostatic hyperplasia. Extraído de [http://www.uroweb.org/fileadmin/user\\_upload/Guidelines/11 BPH.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/11 BPH.pdf)
6. Bouchier-Hayes, D. M., Anderson, P., Van Appledorn, S., & Bugeja, P. (2006). Ktp laser versus transurethral resection: Early results of a randomized trial. *Journal of Endourology*, 20(8), 580-85. doi: 10.1089/end.2006.20.580
7. Tugcu, V., Tasci, A. I., Sahin, S., & Zorluoglu, F. (2008). Comparison of photoselective vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: A prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow up. *Journal of Endourology*, 22(7), doi: 10.1089/end.2007.0321
8. Al-Ansari, A., Younes, N. *et al.* (2010). Greenlight hps 120-w laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: A randomized clinical trial with midterm follow-up. *European Urology*, 58(3), 349-355. Extraído de [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(10\)00463-X](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(10)00463-X)

9. Bachmann, A., Schürch, L. et al (2005). Photoselective vaporization (pvp) versus transurethral resection of the prostate (turp): A prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *European Urology*, 48, 965-972. doi: 10.1016/j.eururo.2005.07.001
10. Michielsen, D. P. J., Debacker, T. et al. (2007). Bipolar transurethral resection in saline— an alternative surgical treatment for bladder outlet obstruction?. *The Journal of Urology*, 178, doi: 10.1016/j.juro.2007.07.038
11. Seoung Wook, L., Jong Bo, et al. (2013). Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: A quality and meta-analysis . *International Neurology Journal*, 17(2), 59-66. Extraído de <http://ejin.org/DOIx.php?id=10.5213/inj.2013.17.2.59>
12. Sountoulides, P., Tsakiris, P. et al. (2008). The evolution of ktp laser vaporization of the prostate . *Yonsei Medical Journal*, Extraído de <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2008.49.2.189&vmod e=FULL>
13. Marszalek, M., Ponholzer, A., Pusman, M., Berger, I., & Madersbacher, S. (2009). Transurethral resection of the prostate. *European Urology*, 504-512. doi: 10.1016/j.eursup.2009.02.003
14. Fayad, A. S. et al (2011). Holmium laser enucleation versus bipolar resection of the prostate: A prospective randomized study. which to choose?. *Journal of Endourology*, 25(8), doi: doi:10.1089/end.2011.0059