



# Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



## Original-Endourología - Urolitiasis

# Efecto en el sangrado perioperatorio durante la resección transuretral de la próstata tras un mes de tratamiento con dutasteride

J.A. Arratia-Maqueo, R. Garza-Cortés, L.S. Gómez-Guerra y J.R. Cortés-González\*

Servicio de Urología, Hospital Universitario «Dr. José E. González» UANL Monterrey, NL México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de febrero de 2010

Aceptado el 26 de junio de 2010

#### Palabras clave:

Hiperplasia prostática benigna

Hematuria

Finasteride

Resección transuretral de la próstata

Dutasteride

### R E S U M E N

**Objetivo:** Evaluar el efecto del dutasteride en el sangrado perioperatorio durante la resección transuretral de la próstata (RTU-P).

**Material y métodos:** Un total de 40 pacientes fueron incluidos. Los pacientes recibiendo finasteride o dutasteride, creatinina >2 mg/ml, con volumen prostático <30cc, edad <50 fueron excluidos. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos. En el grupo 1: 24 pacientes consecutivos que aceptaron recibir dutasteride 0,5 mg/día durante 30 días previo a la RTU-P. En el grupo 2, 16 pacientes consecutivos sin tratamiento adicional (control). Los valores de hemoglobina previos e inmediatamente posteriores a la RTU-P y el peso del tejido resecado en gramos fueron recolectados. El cirujano estuvo cegado. El análisis estadístico utilizado fue la prueba t de student, la prueba no paramétrica de Mann-Whitney y una regresión lineal múltiple.

**Resultados:** En el grupo 1, 33%(8) mejoró su sintomatología obstructiva urinaria baja y no evitaron la RTU-P. La media de la diferencia, entre los grupos 1 y 2, de la Hb en los valores antes y después de la RTU-P fue 0,11 g/dl (IC 95% -0,55; 0,77, valor de la p 0,88). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables del modelo de regresión lineal múltiple.

**Conclusiones:** El dutasteride no tuvo un impacto significativo en las variables estudiadas en este pequeño estudio no aleatorizado.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Effect of one month treatment with dutasteride on transurethral resection of the prostate

### A B S T R A C T

**Objective:** Evaluate the effect of dutasteride in perioperative bleeding during Transurethral Resection of Prostate (TURP).

**Materials and Methods:** Forty consecutive patients with criteria for TURP were included. Finasteride/dutasteride use, renal impairment, prostate <30 cc, age <50 were excluded.

#### Keywords:

Benign Prostatic Hyperplasia

Hematuria

Finasteride

\*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jrcor77@yahoo.com, jeff.cortes-gonzalez@ki.se (J.R. Cortés-González).

Transurethral resection of the prostate  
Dutasteride

Patients were divided in 2 groups. Group 1: 24 consecutive patients treated with dutasteride 0.5 mg/day/30-days prior TURP. Group 2: 16 without treatment. Prostatic volume, difference in hemoglobin pre/post TURP, duration and amount of resected tissue were recorded. Surgeon was blinded. Statistical analysis: Multiple linear regression, Mann-Whitney and student t-tests were used.

Results: In group 1, 33%(8) improved their lower urinary tract symptoms and skipped TURP. Mean Hemoglobin loss difference between groups was 0.11 gr/dl (CI 95% -0.55; 0.77,  $p=0.88$ ). There was no statistical difference among variables. No positive or negative predictive values in the linear regression model.

Conclusion: Dutasteride did not significantly impact the studied variables in these non randomized and small sample size settings.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El finasteride es un inhibidor de la 5- $\alpha$ -reductasa (5ARI) que bloquea la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT) y tiene indicación en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB)<sup>1</sup>. Se ha estudiado su efecto en el tratamiento de la hematuria de origen prostático<sup>2-4</sup>. Otro efecto estudiado del finasteride en el tratamiento de la HPB ha sido en relación a la disminución del sangrado perioperatorio durante la resección transuretral de próstata (RTU-P). Este efecto ha tenido buenos resultados aún y cuando el fármaco ha sido dado por diferentes periodos de tiempo<sup>1,5,6</sup>. El dutasteride es un nuevo 5ARI dual. Difiere del finasteride por que inhibe ambas isoenzimas de la 5- $\alpha$ -reductasa resultando en una supresión casi complete de la DHT sérica<sup>7</sup>. El efecto del dutasteride en la reducción del sangrado durante la RTU-P ha sido abordado poco en la literatura.

## Material y métodos

### Pacientes

Entre abril del 2007 y julio del 2008, los pacientes con síntomas urinarios obstructivos bajos (SOUB) severos (>20) según el cuestionario internacional de síntomas prostáticos (IPSS por sus siglas en inglés) o retención urinaria y catéter in situ fueron invitados de manera consecutiva a participar en este estudio. El estudio fue enviado y aprobado por el comité de ética de nuestra institución. A todos los pacientes se les proporcionó una hoja de consentimiento informado previo a su inclusión. Los pacientes recibiendo finasteride o dutasteride, con daño renal (definido como niveles séricos

de creatinina >2 mg/ml), con volumen prostático <30 cc, edad <50 fueron excluidos de este estudio. Los pacientes con antígeno prostático específico (PSA) anormal (>4 ng/dl) y/o tacto rectal anormal durante el examen físico se les tomó una biopsia y una vez que el resultado histopatológico fue negativo y aceptaron participar, fueron incluidos en el estudio. Un total de 40 pacientes fueron incluidos en este estudio. El volumen prostático fue medido previo al tratamiento con ultrasonido transrectal (TRUS) usando un aparato GE de alta definición 2007 X pro con un transductor de 7,5 mHz (General Electric Company<sup>®</sup>, USA). Las características de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

### Tratamiento

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos. En el grupo 1 se incluyeron 24 pacientes consecutivos que aceptaron recibir dutasteride (Avodart<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline) 0,5 mg/día durante 30 días previo a la RTU-P. En el grupo 2 se incluyeron 16 pacientes consecutivos sin tratamiento adicional como grupo control. El cuestionario IPSS no fue realizado posterior al tratamiento ya que no fue parte de los objetivos del estudio.

### RTU-P

La RTU-P fue realizada usando un resectoscopio de 24 Fr de flujo continuo (ACMI Corporation, USA Elite System<sup>TM</sup>) con el paciente con anestesia general, epidural o espinal. Mientras se realizó la RTU-P, glicina al 1,5% (Glisuret<sup>®</sup> Laboratorios PiSA) fue utilizada como solución de irrigación. Los valores de hemoglobina (Hb) previos e inmediatamente posteriores a la RTU-P, así como el peso del tejido resecado en gramos (PTR)

**Tabla 1 – Características de los pacientes**

Variable	Grupo 1 (dutasteride) Media (DE)	Grupo 2 (control) Media (DE)	Valor de la p
Edad	71 (5,6)	73 (8,7)	0,52 <sup>a</sup>
PSA total en ng/dl	5,72 (4,4)	6,9 (5)	0,86 <sup>b</sup>
Volumen prostático en cm <sup>3</sup>	66,8 (26,9)	57 (20,4)	0,25 <sup>a</sup>

DE: Desviación estándar.

<sup>a</sup> Prueba t de student,

<sup>b</sup> Prueba de Mann-Whitney.

fueron recolectados. El cirujano estuvo cegado. La ingesta de aspirina fue suspendida 7 días previos al procedimiento.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa MedCalc versión 11.1.1 (<http://www.medcalc.be>). Cuando existía distribución normal en los datos, las diferencias fueron analizadas con la prueba t de student. En caso contrario la prueba no paramétrica de Mann-Whitney fue preferida. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para identificar efectos significativos en un modelo de sangrado. En el modelo, La variable dependiente fue la diferencia en los niveles de Hb pre y post RTU-P entre ambos grupos. Esto fue calculado restando el nivel de Hb pre menos el nivel de Hb post RTU-P en cada grupo por separado. Posteriormente se calculó la diferencia obtenida del grupo 1 menos la del grupo 2 para obtener la diferencia de nivel de Hb entre los grupos. Los grupos, el volumen prostático y el PTR fueron las variables independientes. Se cumplieron con los requerimientos para el uso de regresión lineal.

### Resultados

En el grupo 1, 8 pacientes (33%) llamaron a nuestro servicio para indicar que mejoraron sus SOUB y que no deseaban ser sometidos a la RTU-P. Por lo tanto, 32 pacientes fueron sometidos al procedimiento cuando fue programado. Al obtener los niveles de la diferencia en los niveles de Hb post RTU-P, 2 pacientes (uno en cada grupo) fueron considerados como observaciones atípicas, por lo que con el fin de cumplir los requerimientos de la regresión lineal fueron eliminados del análisis final. No se reportaron complicaciones. La media de la diferencia, entre el grupo 1 vs el grupo 2, de la Hb en los valores antes y después de la RTU-P fue 0,11 g/dl (IC 95% -0,55; 0,77, valor de la p 0,88). La media del PTR fue de 17,6 (DE 7,53) vs. 18 g (DE 5,92) en el grupo 1 vs el grupo 2 respectivamente como se muestra en la tabla 2. Ningún paciente requirió ser reintervenido. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables

evaluadas en el modelo de regresión lineal múltiple como se observa en la tabla 3.

### Discusión

Estudios en humanos con finasteride han establecido que existe una reducción en el flujo sanguíneo y en la densidad vascular<sup>8</sup>. El sangrado durante la RTU-P es esperado y se ha descrito que cerca del 4% de los pacientes no tratados pudieran requerir transfusión sanguínea posterior al procedimiento<sup>9</sup>. Sin embargo, esto puede reducirse a un valor cercano al 0% si ha sido previamente tratado con finasteride<sup>1,5</sup>. El efecto del dutasteride, en este rubro, ha sido discutido poco en la literatura.

Se ha demostrado que los 5ARI reducen: el volumen prostático de un 20 a un 27%, los SOUB así como el riesgo de retención urinaria<sup>7,10,11</sup>. En nuestro estudio, 33% tuvieron una mejora en los SOUB después de un mes de tratamiento con dutasteride. El valor causal de esta observación está en entredicho ya que no fue evaluado un grupo controlado con placebo que evaluara los SOUB.

Donohue et al manifestó que el finasteride en una dosis diaria por 2 semanas antes de la RTU-P disminuía el sangrado<sup>1</sup>. Estos hallazgos motivaron el uso del finasteride entre los urólogos, sin embargo, con resultados menos consistentes. Hahn et al<sup>12</sup> en un estudio multicéntrico doble ciego, aleatorizado controlado con placebo no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el brazo del dutasteride en comparación con el del placebo, posterior a 2 y 4 semanas de tratamiento. Estos resultados fueron observados también por Tuncel et al<sup>13</sup> en un ensayo clínico con una muestra menor. A pesar de que nuestro estudio no fue aleatorizado y el tamaño de la muestra fue pequeño, tuvimos los mismos resultados, en donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, pudiera haber dificultades en la interpretación de nuestro estudio ya que no fue medida la concentración de Hb en la solución de irrigación, el pequeño número de variables en el modelo y que hubo necesidad de eliminar las observaciones atípicas para

**Tabla 2 – Resultados**

Variable	Grupo 1 (dutasteride) Media (DE)	Grupo 2 (control) Media (DE)	Valor de la p
Tiempo de resección en min	67 (16,6)	64 (17,1)	0,68 <sup>a</sup>
Peso de tejido resecado en g	17,6 (7,53)	18 (5,9)	0,87 <sup>a</sup>
Disminución de Hb en g/dl	1,42 (0,85)	1,53 (0,91)	0,73 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Prueba t de student.

**Tabla 3 – Regresión lineal múltiple. R<sup>2</sup>=0,054, Razón de F=0,4847, p=0,69**

VARIABLES INDEPENDIENTES	Coeficiente	Error estándar	t	Valor de la p
(Constante)	0,8530			
Peso del tejido resecado en g	0,01644	0,02556	0,643	0,5261
Grupos	-0,1622	0,3427	-0,473	0,6401
Volumen prostático en cm <sup>3</sup>	0,00679	0,007193	0,944	0,3542

cumplir con los requerimientos de la regresión lineal múltiple.

La base científica detrás de la acción del dutasteride en la reducción de la hematuria de origen prostático está en la inhibición de factores de crecimiento angiogénicos que producen una reducción en la vascularidad de la glándula. Esto fue mostrado por Donahue et al posterior a 2 semanas de tratamiento con finasteride<sup>14</sup>. Kravchick et al, mostró en un estudio reciente que, por ultrasonido, la vascularidad de la glándula prostática se reducía posterior a 6 semanas de tratamiento con dutasteride<sup>15</sup>. Sin embargo, la metodología fue limitada y estos resultados deben ser confirmados por otros estudios. Los efectos a largo plazo de estos fármacos han sido objeto de investigaciones sobre un posible efecto químico preventivo en el tratamiento del cáncer de próstata<sup>16,17</sup>. Sin embargo estas observaciones van mas allá del objetivo de este artículo. Independientemente de esto, si ambos tratamientos han mostrado tener mecanismos similares de acción en relación a la vascularidad, ¿por qué el dutasteride no ha podido demostrar buenos resultados en la reducción del sangrado perioperatorio durante la RTU-P en los ensayos clínicos? La expresión del factor de crecimiento endotelial en tejido suburetral observado en estudios con finasteride no fue observado por Hahn et al debido a dificultades técnicas, así pues, puede ser posible que la explicación detrás de esta pregunta esté en un estudio mas concienzudo del tejido prostático.

## Conclusiones

El dutasteride, independientemente de las limitaciones metodológicas de este estudio, no pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas en relación al efecto en el sangrado durante la RTU-P. Esto fue en concordancia con lo reportado previamente en la literatura. Deberán realizarse más estudios en búsqueda de la razón de la falta de eficacia del dutasteride en comparación con el finasteride en este rubro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral Prostate Resection and Bleeding: A Randomized, Placebo Controlled Trial of the Role of Finasteride for Decreasing Operative Blood Loss. *J Urol*. 2002;168:2024-6.
2. Puchner PJ, Miller MI. The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a preliminary report. *J Urol*. 1995;154:1779-82.
3. Carlin BI, Bodner DR, Spirnak JP, Resnick MI. Role of finasteride in the treatment of recurrent hematuria secondary to benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1997;31:180-2.
4. Sieber PR, Rommel FM, Huffnagle HW, Breslin JA, Agusta VE, Harpster LE. The treatment of gross hematuria secondary to prostatic bleeding with finasteride. *J Urol*. 1998;159:1232-3.
5. Ozdal OL, Ozden C, Benli K, Gökaya S, Bulut S, Memiş A. Effect of short-term finasteride therapy on perioperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TUR-P): a randomized controlled study. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2005;8:215-8.
6. Hagerty JA, Ginsberg PC, Harmon JD, Harkaway RC. Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate. *Urology*. 2000;55:684-9.
7. Djavan B, Milani S, Fong YK. Dutasteride: a novel dual inhibitor of 5 $\alpha$ -reductase for benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:311-7.
8. Joseph IB, Nelson JB, Denmeade SR, Isaacs JT. Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. *Clin Cancer Res*. 1997;3:2507-11.
9. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluation of 3,885 patients. *J Urol*. 2002;167:999-1003.
10. Naslund M, Miner MA. Review of the Clinical Efficacy and Safety of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors for the Enlarged Prostate. *Clinical Therapeutics*. 2007;29:17-25.
11. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:557-63.
12. Hahn RG, Fagerström T, Tammela TL, Van Vierssen Trip O, Beisland HO, Duggan A, et al. Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU Int*. 2007;99:587-94.
13. Tuncel A, Ener K, Han O, Nalcacioglu V, Aydin O, Seckin S, et al. Effects of short-term dutasteride and Serenoa repens on perioperative bleeding and microvessel density in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43:377-82.
14. Donohue JF, Hayne D, Karnik U, Thomas DR, Foster MC. Randomized, placebo-controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks. *BJU Int*. 2005;96:1319-22.
15. Kravchick S, Cytron S, Mamonov A, Peled R, Linov L. Effect of short-term dutasteride therapy on prostate vascularity in patients with benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Urology*. 2009;73:1274-8.
16. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1192-202.
17. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:215-224.