



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y ESTUDIOS DE
POSGRADO DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

TESIS
SERENO A REPENS COMO ADYUVANTE EN LA RESECCIÓN
TRANSURETRAL DE PRÓSTATA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
UROLOGÍA

PRESENTA:
URIEL TRIAS NAVA

TUTOR EXPERTO
JUAN ANTONIO LUGO GARCÍA

MÉXICO DF. 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

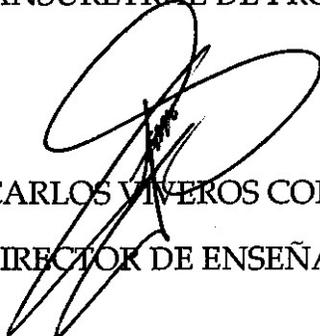
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

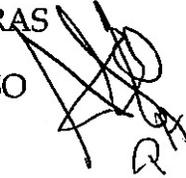
AUTORIZACIÓN DE TESIS

SERENOA REPENS COMO ADYUVANTE DURANTE LA RESECCIÓN
TRANSURETRAL DE PRÓSTATA



DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. JUAN ANTONIO LUGO GARCÍA
DIRECTOR DE TESIS



Agosto de 2012.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS	12
HIPÓTESIS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
TAMAÑOS DE LA MUESTRA	14
DEFINICIÓN DE VARIABLES	15
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	16
METODOLOGÍA	17
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	21
GRÁFICAS	23
ANEXOS	27
BIBLIOGRAFÍAS	30

AGRADECIMIENTOS

VÍCTOR M. TRIAS Y DOLORES L. NAVA

Por ser los formadores en mi vida, gracias por apoyarme siempre, darme confianza, amor y ser mi ejemplo de vida, no pude haber escogido padres mejores, los amo.

VIOLETA Y MINERVA

A mis hermanas por ser mis amigas, mis compañeras de viajes y de la vida, mis chaparras, las quiero.

AZUL MICHEL

A mi sobrina por ser la luz en mi obscuridad y darme fuerza en los ratos de tristeza.

A MIS PRIMOS

Por estar siempre cuando los necesito, y ser los mejores hermanos que pude tener.

A MIS TÍOS Y ABUELOS

Por ser la mejor familia en la que pude haber nacido.

A MIS AMIGOS

Por ser los compañeros en las peleas, viajes, risas, tristezas

A MIS MAESTROS

Por ser los formadores en mi practica y clínica urológica, gracias por compartir sus enseñanzas, amistad y su dedicación.

Dr. Carlos Viveros Contreras
Dr. Juan Antonio Lugo García
Dr. Jesús Torres Aguilar
Dr. Rodrigo Arellano Cuadros
Dr. Omar Hernández León
Dr. Gumaro Martínez Carrillo

ANTECEDENTES

Actualmente en el mundo y en nuestro país, el número de población adulta se ha incrementado debido a que la esperanza de vida ha aumentado, observándose una importante cantidad de población masculina en edad avanzada.

Dentro de las patologías que presenta el hombre adulto se encuentra el crecimiento prostático obstructivo, en la mayor parte de los casos requerirá tratamiento, médico o quirúrgico, el padecimiento por si mismo ocasiona disminución de la calidad de vida, así como una gran repercusión económica. (2)

En los pacientes con crecimiento prostático obstructivo que son sometidos a cirugía, el sangrado transoperatorio es una de las complicaciones más frecuentes que dificultan el periodo Trans y postoperatorio. (1)

En 1994 la Agencia para cuidados de la salud y las guías de investigación clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia prostática benigna estimó que 2.2% de los casos requirieron cateterización y evacuación transuretral, o re-intervención quirúrgica por sangrado postoperatorio, tras realizar resección transuretral de próstata. (1)

Serenoa Repens es una planta perteneciente a la familia de las Palmáceas, caracterizada por tener una altura de uno a tres metros; tallos reptantes que hacen que crezcan los palmitos como si fueran matas. Esta palmera debe su nombre científico al botánico norteamericano Sereno Watson quien fue el primero en descubrirla. Asimismo, la forma reptante que presentan sus tallos hizo que se le denominara *Repens*¹. Los extractos lipídicos contienen principalmente ácidos grasos libres (oleico, laurico y mirístico). También contienen pequeñas cantidades de fitosteroles, alcoholes grasos, flavonoides y polifenoles². Los frutos del palmito salvaje (*Serenoa Repens*), luego de ser sometidos a un proceso de secado, son utilizados para la elaboración del extracto hexánico-lipídico-esterólico (HLE) con los que se elaboran los comprimidos que utiliza la medicina humana para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna (HPB). Hoy en día, la teoría con mayor peso científico acerca de la formación de la hipertrofia prostática benigna, está referida a la acumulación de dihidrotestosterona (DHT) en el tejido prostático, y en menor medida, a la acumulación de estradiol, el cual aumenta el número de receptores androgénicos a ese nivel. En esta enfermedad al aumentar el tamaño de la próstata, la uretra se comprime y toma un aspecto similar a una hendidura. (7)

Se conocen varios factores implicados en la patogenia: hormonas andrógenas y sus receptores, músculo liso prostático y sus receptores adrenérgicos, las respuestas del detrusor y factores de crecimiento. De 80 a 90 % de la Testosterona (T) se convierte en DHT por acción de la enzima 5--reductasa, hay 2 subtipos de esta enzima 1 y 2, se encuentran en la piel y el hígado, pero en la próstata esta solo la isoenzima tipo 2. La DHT actúa de manera parácrina sobre las células epiteliales estimulando el crecimiento de la próstata. Diversos tratamientos antiandrogénicos se emplean con éxito para reducir el tamaño de la próstata y aliviar los síntomas. Dentro de estos los más usados son: agonistas

de la hormona liberadora de gonadotropina (nafarelina, leuprolida), inhibidores de los receptores de andrógenos (acetato de ciproterona, flutamida), progestágenos e inhibidores de la 5- reductasa (finasteride). La mayor parte de estos agentes produce efectos adversos como: impotencia, bochornos y disminución de la libido. Por otra parte, los estrógenos aumentan el número de receptores de andrógenos, estimulando así el crecimiento de la próstata. El músculo liso prostático también juega un papel importante, la contracción de la próstata esta mediada por receptores α_1 , al igual que en el cuello de la vejiga. La estimulación de estos receptores aumenta la resistencia uretral prostática, entonces el bloqueo α_1 mejora los síntomas, es por eso que se usan fármacos como prazosina y terazosina, el problema es que estos fármacos producen efectos adversos como hipotensión postural. La respuesta de la vejiga a la obstrucción es una hipertrofia del músculo detrusor y se puede llegar a alterar también la respuesta nerviosa, provocando insuficiencia del detrusor. Para tratar la inestabilidad obstructiva del detrusor se usan fármacos con actividad autónoma (como antagonistas α_1) y fármacos que estabilizan las membranas del músculo liso (anticolinérgicos). A consecuencia de esta gran cantidad de factores, la obstrucción al flujo de salida urinaria y la disfunción vesical son los causantes de los principales signos y síntomas: dificultad para iniciar la micción, disminución de la velocidad de flujo, acortamiento del intervalo de micción, nictúria y urgencia miccional. Debido a que los síntomas del tracto urinario bajo asociados a la hiperplasia benigna de próstata son comunes en los hombres maduros y que los tratamientos farmacológicos atacan a un solo factor de patogenia, me interesó investigar una terapia alternativa como lo es el uso de los HLE de *Serenoa Repens* (SR), ya que estos extractos poseen más de un principio activo y pueden actuar atacando a más de un factor de patogenia, además su uso puede evitar los efectos adversos de los fármacos usados. (9)

B-ESTUDIOS CLÍNICOS: Se analizaron 3 estudios clínicos donde se estudió la eficacia y seguridad de los extractos de *Serenoa Repens* (SR) urinario, estos estudios fueron divididos en aquellos que tuvieron tratamiento previo con otros fármacos, pacientes con cirugía previa, e historia de cáncer uretral. El trabajo de Gerber y col. no tomo como parámetro de exclusión la velocidad de flujo urinario. (11)

PARÁMETROS EVALUADOS:

En cuanto a la eficacia se tomaron en cuenta en los 3 estudios la escala del número de síntomas prostáticos (IPSS), calidad de vida (QL), Velocidad de flujo urinario (Q_{max}) y el tamaño de próstata.

1-NUMERO DE SÍNTOMAS PROSTÁTICOS (IPSS):

2-CALIDAD DE VIDA (QL):

3-VELOCIDAD DE FLUJO URINARIO (Q_{max})

4-NIVELES DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA):

5-VOLUMEN PROSTÁTICO:

6-SEGURIDAD:

ESTUDIOS PRECLÍNICOS: Las bases farmacológicas de estos estudios clínicos pueden encontrarse en varios estudios experimentales para evaluar la eficacia y seguridad de los extractos de SR, de los cuales se describen tres:

1-EFECTO DE SR SOBRE EL REFLEJO DE MICCIÓN Y ACTIVIDAD DE UNIÓN A LOS RECEPTORES AUTONÓMICOS:

2-EFECTOS ANTIANDROGÉNICOS Y TOXICIDAD DE LOS EXTRACTOS DE SR:

3-EFECTO SIMPATICOMIMETICO DE LOS EXTRACTOS DE SR SOBRE LA GLÁNDULA PROSTÁTICA AISLADA DE RATA:

4-ESTUDIOS EXPERIMENTALES IN VIVO SOBRE LA HEPATOTOXICIDAD DE LOS EXTRACTOS DE SR:

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES FINALES:

Los resultados obtenidos en los estudios clínicos aportan evidencia acerca de la eficacia de los extractos de SR para reducir el número de síntomas prostáticos, Con respecto a la calidad de vida (QL) en el trabajo de Gerber y colaboradores (2001), no se observó mejoría estadísticamente significativa en el grupo de SR respecto del grupo tratado con placebo. En cambio en el trabajo de Hizh y colaboradores (2007), hubo una mejoría equivalente a la producida por tamsulozina. La velocidad de flujo urinario no aumentó significativamente en los trabajos de Gerber y col (2001) y Gerber y col (1998), pero en el trabajo de Hizh y col (2007) el aumento fue estadísticamente significativo y no hubo diferencias significativas respecto al tratamiento con tamsulozina. Los niveles de antígeno prostático específico no se redujeron en el trabajo de Gerber y colaboradores (1998), sin embargo en el trabajo de Hizh y colaboradores (2007) sí se redujo significativamente el nivel de PSA. El tamaño de la próstata se redujo significativamente por el tratamiento con SR en el trabajo de Hizh y colaboradores (2007) además esa reducción no tuvo diferencias significativas respecto al tratamiento con tamsulozina. A pesar de esto SR es efectivo en el tratamiento de la HPB. En cuanto a los efectos adversos SR es mucho más segura que el resto de los tratamientos farmacológicos, ya que solo se produjo un caso de diarrea entre todos los pacientes tratados en los tres estudios clínicos, hubo un caso de hepatitis colestásica es importante tenerlo en cuenta porque describe los síntomas al suspender y retomar el tratamiento. Sin embargo el caso clínico corresponde a un paciente con alcoholismo crónico y es este un factor de riesgo importante para que se desarrolle esta enfermedad. Si bien en los estudios clínicos el extracto demostró ser eficaz, solo explican que actúa reduciendo los niveles de andrógenos y que mejora los síntomas. En el trabajo experimental de Wadworth y colaboradores (2007), se observó el efecto de éstos extractos sobre los andrógenos, dando como resultado una reducción de la DHT prostática, pero sin afectar los niveles de andrógenos sanguíneos. Esto nos demuestra que los extractos de SR se concentran en la próstata e inhiben la 5-reductasa prostática, pero no tienen efectos a nivel sistémico. Esto explica por qué en los estudios clínicos, hubo mejoría de los pacientes y no tuvieron efectos sistémicos adversos asociados a los andrógenos como ginecomastia o reducción de la lívido. En este estudio se demostró también la seguridad de estos extractos, ya que no se vio variación en el peso de los órganos estudiados (testículos, bazo, riñón) en ratas, ni en el peso corporal total. Hay que considerar que son sólo 2 semanas de estudio, habría que realizar estudios de toxicidad a más largo plazo. Además en el estudio in vitro se inhibe la proliferación de células tumorales, y los estudios in vivo demostraron que

disminuye la incidencia de cáncer y el grado de tumor. El peso de la próstata y del tracto urogenital no se modificó, esta medida se hizo para valorar la eficacia ya que una disminución del peso equivale a reducción del tumor. Esta controversia con el resto de los resultados puede deberse al periodo corto de tratamiento que no llega a generar una reducción significativa del peso de estos órganos.

El trabajo de Cao y colaboradores (2006) nos demuestra que los extractos de SR tienen una acción simpaticomimética in vitro, ya que actúa como amina de acción indirecta. (10)

EN RESUMEN:

Los extractos de *Serenoa repens* son eficaces para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario bajo, asociados a la hiperplasia benigna de próstata. Su mecanismo de acción es inhibir la conversión de testosterona en dihidrotestosterona y evitar la acción de ésta sobre los receptores androgénicos, reduciendo así el crecimiento de la glándula prostática. Además de este efecto tiene actividad antagonista α_1 reduciendo el tono del ML prostático y actividad antagonista M para aumentar la capacidad de la vejiga y concomitantemente el intervalo de micción. Parte de sus componentes actúan como amina de acción indirecta en 17 estudios in vitro, aunque no se manifiesten in vivo. Sin embargo hay que tener precaución con la posible interacción con IMAOs. Además de ser eficaz, es un tratamiento seguro, ya que solo generó diarrea en el total de pacientes estudiados, y los estudios experimentales demostraron que no genera daño hepático. (12)

Esencialmente, el objetivo principal de los tratamientos médicos es posponer el mayor tiempo posible la intervención quirúrgica. *Serenoa repens* tiene un triple mecanismo de acción – Anti- Androgénico, Anti- Inflamatorio y Anti Proliferativo- lo cual permite actuar directamente sobre el desarrollo de la enfermedad. *Serenoa repens* tiene un respaldo científico muy amplio que demuestra su eficacia versus placebo, tamsulosina y finasteride con una excelente tolerabilidad. (13)

MARCO TEÓRICO

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un crecimiento no canceroso de la glándula prostática vinculado con la edad y con la secreción hormonal. Es responsable de trastornos urinarios en la mayoría de los hombres, generalmente después de los 50 años de edad. Aunque es un padecimiento benigno, puede afectar la calidad de vida del paciente, y cuando no se trata puede conducir a otras complicaciones. (6)

La HPB es el tumor benigno más común en los varones mayores de 50 años. La frecuencia de HPB ha aumentado en los países desarrollados debido al envejecimiento de la población por el incremento de la esperanza de vida. (5)

La clínica de la HPB está determinada por tres características principales: hiperplasia, síntomas y obstrucción. Se trata de aspectos yuxtapuestos pero independientes. Los tratamientos de la HPB actúan sobre estos tres procesos o solo en parte de ellos. En este último caso, deben ser destinados exclusivamente a una categoría específica de pacientes.

El principal objetivo del tratamiento de la HPB sigue siendo la mejoría de los síntomas y el malestar que estos inducen. Los síntomas pueden ser divididos en obstructivos e irritativos, cuya intensidad se evalúa actualmente mediante un cuestionario de siete puntos conforme la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (I-PSS) y el impacto sobre la calidad de vida mediante una escala específica. Cabe observar que hay poca correlación entre el volumen de la próstata y la intensidad de los síntomas. (4)

- Fisiopatología

Los cambios histológicos en la glándula prostática en los hombres de edad avanzada se caracterizan por hiperplasia de los compartimentos tanto epitelial como del estroma de la glándula prostática. (3)

Varios mecanismos parecen estar involucrados en la fisiopatología de la HPB:

- Regulación hormonal
- Interrelación estroma-epitelio
- Procesos inmunes e inflamatorios
- Inervación adrenérgica de células musculares prostáticas.

- Regulación Hormonal

El crecimiento y la homeostasis de la próstata dependen de los andrógenos. En la glándula prostática, la actividad androgénica de la testosterona es magnificada por su reducción a dihidrotestosterona (DHT). Esta biotransformación es catalizada en las células prostáticas por dos isoenzimas de la 5 alfa reductasa, tipo I y tipo II.

Existen dos rutas principales para la biosíntesis de esteroides sexuales potentes y antagonicos. El primer camino implica la reducción de testosterona a DHT, vía 5 alfa reductasa. El segundo camino supone la conversión de andrógenos a estrógenos, vía aromatasa.

Estas rutas son irreversibles y mutuamente excluyentes debido a que sus respectivos productos no son sustratos para la otra ruta metabólica. Sin embargo, a pesar de estas actividades antagonicas existe mayor evidencia que demuestra que, en la próstata, la aromatización a estrógenos está influenciada por la capacidad de la glándula de metabolizar testosterona y androstenediona en DHT.

Así, la inhibición de 5 alfa reductasa lleva a un aumento sustancial en la formación de estrógenos. Recíprocamente la estimulación de la 5 alfa reductasa priva a la enzima

aromatasa de su sustrato y reduce la capacidad de la glándula para convertir andrógeno en estrógenos. (3)

- Procesos inmunes e inflamatorios

Estudios recientes de inmuno-histoquímica y citometría de flujo han revelado que en la HPB, a diferencia de la próstata normal, hay un proceso inflamatorio crónico representado por una infiltración de leucocitos, principalmente linfocitos y macrófagos.

Esta activación del sistema inmunitario induce a través de la liberación de citosinas, la secreción de algunos factores de crecimiento. Esto podría explicar la relación recientemente establecida entre la hiperplasia prostática y la inflamación.

Cabe señalar que los tejidos alterados por los procesos inflamatorios liberan Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (FCEV), un factor angiogénico dependiente de los andrógenos, necesario para la importante proliferación vascular en el cáncer de próstata, pero con una expresión en la HPB que aún debe ser investigada. (4)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la HPB son producidos por la compresión de la uretra por la glándula hiperplásica e inflamada, esto reduce el flujo urinario, induce alteraciones en la micción y daña la calidad de vida. Estos síntomas se caracterizan por un incremento de la frecuencia urinaria, sensación de vaciado incompleto, intermitencia, urgencia, chorro urinario débil, dificultad inicial y nicturia.

La obstrucción y la intensidad de la irritación se evalúan actualmente por el IPSS, un cuestionario de siete puntos desarrollado por el “Comité de Evaluación de la Asociación Americana de Urología”.

Las respuestas son puntuadas del 0 al 5. Cada pregunta le permite al paciente escoger una de las seis respuestas indicando la frecuencia de un síntoma particular. La cuenta total es la suma de la puntuación de cada pregunta desde el 0 al 35. (6)

Los pacientes pueden ser clasificados como:

- Ligeramente sintomáticos: I-PSS entre 0-7
- Moderadamente sintomáticos: I-PSS entre 8 y 19
- Severamente sintomáticos: I-PSS entre 20 a 35

La valoración de la calidad de vida usada junto con el I-PSS es una única pregunta que evalúa el impacto de los síntomas en la calidad de vida del paciente. Aunque esta última pregunta no puede captar el impacto global de los síntomas del tracto urinario bajo sobre la calidad de vida, puede servir como un valioso punto de partida para una conversación médico-paciente con respecto a este importante problema.

DIAGNÓSTICO

Una historia médica completa debe obtenerse acerca de la naturaleza y duración de los síntomas genitourinarios, procedimientos quirúrgicos previos, en particular cuando afectan al tracto genitourinario, así como problemas de salud en general, en particular la función sexual. Además, debe tomarse en cuenta la medicación tomada actualmente por el paciente y la disposición del paciente para los posibles procedimientos quirúrgicos.

Cuando los pacientes presentan además de síntomas del tracto urinario inferior, síntomas que sugieran HPB, la documentación de la frecuencia de los síntomas y su impacto en la calidad de vida, deberían ser partes de la evaluación inicial. El I-PSS es el instrumento recomendado.

Debe realizarse un examen rectal digital para evaluar el tono del esfínter anal y la glándula prostática con respecto al tamaño aproximado, consistencia, forma y anomalías sugestivas de cáncer de próstata.

Realizar una valoración de laboratorio, análisis de orina y la función renal por la determinación de creatinina en suero, así mismo la exclusión del cáncer de próstata mediante la medición de Antígeno Prostático Específico (APE) en suero. La ecografía abdominal permite la determinación de la orina residual post-vaciamiento y el tamaño de la próstata.

Finalmente, para diferenciar hombres con una tasa de flujo urinario bajo debido a una baja actividad del detrusor de aquellos con obstrucción, conviene realizar estudios urodinámicos de la presión del flujo. (7)

COMPLICACIONES

El sangrado transoperatorio es una complicación mayor de la resección transuretral de próstata, los coágulos formados pueden llevar a la retención de orina, y requerir transfusión sanguínea.

Hagerty y colaboradores reportaron un grupo de pacientes con resección transuretral de próstata que recibieron tratamiento preoperatorio con finasteride por 4 meses, y mostraron una disminución importante del sangrado perioperatorio. (8)

Carlin et al notaron que el sangrado disminuía en el crecimiento prostático tras dos semanas de iniciado el tratamiento. (3)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual es la eficacia del uso preoperatorio de *Serenoa Repens* para disminuir la el sangrado en la resección transuretral de próstata en pacientes portadores de sonda Foley transuretral (SFTU) en el servicio de Urología del Hospital Juárez de México?

JUSTIFICACIÓN

Un importante número de pacientes en el Servicio de Urología con crecimiento prostático, y retención aguda de orina refractaria a tratamiento medico son tratados con cateterismo transuretral continuo, temporal y prolongado. Por cuestiones culturales y sistema operativo de las Instituciones de Salud los pacientes retardan su atención quirúrgica y portan la sonda Foley por períodos prolongados de tiempo.

En los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata (RTUP) una de las complicaciones más importantes es el sangrado transoperatorio, que dificulta el procedimiento e incrementa la morbilidad. Se realizará el presente estudio en busca de una alternativa para disminuir el sangrado perioperatorio en estos pacientes.

OBJETIVO

General:

Determinar la eficacia para disminuir el sangrado transoperatorio en pacientes portadores de SFTU, por más de un mes, utilizando *Serenoa repens*, este medicamento se administrará treinta días antes de la resección transuretral de próstata en pacientes del Hospital Juárez de México.

Específicos:

- Cuantificar la pérdida sanguínea en pacientes sometidos a Resección Transuretral de Próstata (RTUP)
- Relacionar tiempo quirúrgico con cantidad de sangrado
- En caso de comprobar la eficacia de *Serenoa Repens* recomendar uso preoperatorio del mismo
- Disminuir la necesidad de hemoderivados en pacientes sometidos al procedimiento

HIPÓTESIS

Serenoa Repens es eficaz para disminuir el sangrado transoperatoria, al ingerirlo durante un mes previo a la cirugía, en pacientes portadores de sonda Foley transuretral.

Hipótesis de trabajo

- Los pacientes tendrán un sangrado transoperatorio menor a 300 ml
- La necesidad de hemotransfusión en pacientes con uso preoperatorio de Serenoa Repens será menor al 4%
- Los días de estancia hospitalaria se reducirán a 1 día de postoperatorio en 80% de los casos
- La reintervención por sangrado no se presentará en estos pacientes
- Se disminuirá la presencia de retención aguda de orina por coágulos

Hipótesis alterna

Serenoa Repens no es eficaz disminuyendo la hemorragia transoperatoria, al ingerirlo durante un mes previo a la resección transuretral de próstata en pacientes portadores de sonda foley transuretral.

Hipótesis nula

No existe diferencia en la disminución de la hemorragia transoperatoria en pacientes portadores de sonda foley transuretral sometidos a RTUP, tratados con Serenoa Repens preoperatorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Ensayo clínico aleatorio, controlado, prospectivo, longitudinal.

Campo de aplicación

Pacientes que acudan a la consulta externa de Urología del Hospital Juárez de México, portadores de sonda foley transuretral por un periodo mayor a un mes, sometidos a resección transuretral de próstata.

Universo

Pacientes que acudan al servicio de Urología del Hospital Juárez de México portadores de sonda foley transuretral y que requieran resección transuretral de próstata

Duración del estudio

El estudio se realizará del 1° de Enero 2012 hasta completar la muestra mínima calculada.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se elegirán 30 pacientes con diagnóstico de crecimiento prostático portadores de SFTU, en la consulta externa de Urología del Hospital Juárez de México, con tamaño prostático menor de 60 gr., y se distribuirán aleatoriamente en dos grupos de 15 pacientes. El grupo 1 se manejará con Serenoa repens a dosis de 160 mg cada doce horas durante un mes previo a la cirugía. El grupo 2 se manejará con placebo.

Criterios de inclusión

- Pacientes con crecimiento prostático obstructivo
- Pacientes portadores de sonda foley transuretral por más de treinta días
- Pacientes con un crecimiento prostático hasta de 60 gr.
- Pacientes portadores de sonda foley transuretral sin tratamiento previo con Serenoa Repens

Criterios de exclusión

- Pacientes con insuficiencia renal crónica
- Pacientes con neoplasia de otra índole
- Pacientes en tratamiento con Serenoa repens o Finasteride al momento de su primera consulta
- Pacientes en tratamiento con ácido acetil-salicílico
- Pacientes con alteraciones en la coagulación
- Pacientes con hemoglobina preoperatoria < de 10 mg/dl
- Pacientes con insuficiencia hepática

Criterios de eliminación

- Pacientes alérgicos al medicamento
- Pacientes que no acepten formar parte del estudio
- Pacientes que fallezcan por otra causa diferente al procedimiento
- Pacientes que no completen el protocolo
- Pacientes que no completen el mes continuo de tratamiento con Serenoa repens.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- Administración de Serenoa repens: variable cualitativa, se determinará, previa aleatorización, si el paciente tomo o no el medicamento durante 30 días. Se obtendrá del expediente clínico.
- Estancia hospitalaria: variable cuantitativa, nominal; se reportará en días a partir de la realización de la resección transuretral de próstata hasta el día en que se indique alta hospitalaria.
- Tamaño de la próstata: variable cuantitativa, nominal, será expresada en gramos mediante tacto rectal en la exploración física y se corroborara mediante reporte de ultrasonido trans-abdominal
- Presencia de Sonda Foley transuretral por más de 30 días: variable cualitativa, absoluta, se recabará del expediente clínico y será definida mediante la respuesta si o no.
- Hemoglobina y hematocrito pre y post quirúrgica: variable cuantitativa, nominal, continua, será tomada al paciente un día antes del procedimiento y al final del mismo, expresada en g/dl.
- Tiempo de cirugía: variable cuantitativa, nominal, y continua a partir del primer corte de la resección hasta que se retire el equipo de resección transuretral, expresado en minutos.
- Cantidad de tejido resecado durante el procedimiento: variable cuantitativa, nominal, absoluta, se realizará mediante el peso del tejido resecado tras el procedimiento, y será expresada en gramos de tejido.
- Sangrado quirúrgico: variable cuantitativa, nominal, se tomará de la hoja de reporte del procedimiento quirúrgico, la cual es estimada por el Servicio de Anestesiología.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha de inicio: 1º Enero del 2012.

Duración del estudio: 1º de Enero 2012 al 30 de Junio de 2012.

Recolección de datos: del 1º de Enero 2012 al 30 de Junio de 2012.

Análisis de resultados: 1º al 30 de Julio de 2012.

Redacción: Agosto 2012

Envío a publicación: septiembre del 2012

METODOLOGÍA

Descripción general del estudio

Ensayo clínico, controlado, con distribución aleatoria, prospectivo, longitudinal, que evaluará la eficacia Serenoa repens para disminuir el sangrado perioperatorio a dosis de 160mg cada doce horas durante un mes previo a la cirugía.

El estudio se divide en tres fases:

- 1.- Fase de selección
- 2.- Fase de tratamiento.
- 3.- Fase de seguimiento

1.- Fase de selección y aleatorización

Después que el paciente cumpla los requisitos de los criterios de inclusión y no inclusión y sea candidato a la RTUP, se le invitará a formar parte del estudio solicitándole la firma de la carta de consentimiento informado para ingresar al estudio. Se le asignará un número y ubicará en forma aleatoria en alguno de los dos grupos.

Los pacientes que se incluyan en el grupo 1 (Serenoa repens) se les proporcionarán el Tratamiento completo en forma gratuita.

Los pacientes que se incluyan en el grupo 2 se le administrará tratamiento placebo

2.- Fase de tratamiento

Una vez incluido en uno de los grupos se maneja por los médicos de base y residentes del servicio de Urología, previa información completa al paciente y en su caso al familiar responsable sobre los lineamientos generales para la realización del estudio.

Se capacitará al personal de médicos residentes.

Dosis

Se administrarán 160mgs cada doce horas., durante un mes previo a RTUP. Se proporcionará una tarjeta para el registro diario de la ingesta del medicamento. Un familiar adulto será el responsable de administrar el medicamento y del llenado de la tarjeta.

3.- Fase de seguimiento

Al ingresar el paciente a hospitalización para realizar el procedimiento quirúrgico, se le tomará una biometría hemática 24 hrs. antes del procedimiento y otra posterior al procedimiento quirúrgico

Además se medirá el tejido resecado en gramos, el tiempo quirúrgico, litros de glicina que se usaron durante el procedimiento, hemorragia quirúrgica estimada, y los días de hospitalización posterior a la cirugía.

ANÁLISIS DE DATOS

Se realizará mediante el llenado de una tarjeta de registro, que contiene las variables establecidas previamente, al término del procedimiento quirúrgico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico **Statistical Package for the Social Sciences (SPSS-12)**, Se emplearan tabla y gráficos de tallo y hojas para mostrar los resultados, aplicando la prueba T para igualdad de medidas.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

Se incluyeron un total de 40 pacientes en el presente estudio, los cuales fueron distribuidos en dos grupos al azar, cada grupo con un total de 20 pacientes. El primer grupo recibió Serenoa repens a dosis de 160 mg cada 12 hrs durante 30 días y el segundo grupo recibió placebo. No se presentó ninguna exclusión en el número de pacientes por grupo. La edad media del grupo con tratamiento experimental fue de 70.8 ± 5.76 años (63 a 81 años) y para el grupo placebo fue de 70.53 ± 7.15 años (58 a 80 años) [gráfica 1]. El peso medio de la próstata en el grupo con tratamiento experimental fue de 43.66 ± 8.95 gramos (30 a 60 gramos), mientras que en el grupo placebo fue de 44.66 ± 7.66 gramos (30 a 60 gramos) [gráfica 2]. La hemoglobina preoperatoria en los pacientes del grupo experimental fue de 13.72 ± 0.95 g/dl (11.8 a 15.2 g/dl) y de 13.44 ± 0.93 g/dl (11.7 a 14.7 g/dl) en el grupo control. La pérdida sanguínea mediante nuestras variables de hemoglobina y hematocrito postquirúrgicos, siendo las de grupo experimental de 0.986 ± 0.403 g/dl (0.4 a 1.7 g/dl) de hemoglobina, y en el grupo control de 3.34 ± 1.38 % de hematocrito (1.3 a 6.2 %), y de 1.313 ± 0.64 g/dl (0.4 a 2.4), 3.64 ± 2.36 (0.5 a 8 %)(gráficas 3 y 4). La cantidad de tejido resecado fue de 35.8 ± 8.22 gramos (20 a 50 gramos), mientras que en el grupo placebo fue de 35.33 ± 8.48 gramos (20 a 50 gramos). Los días de estancia intrahospitalaria del grupo en tratamiento fue de 1.13 ± 0.35 días: 80% fue de 1 día (n=16) y el 20% durante 2 días (n=4), en el grupo control los días de hospitalización fueron de 1.2 ± 0.41 días: 75% fue de 1 día (n=15) y 25 % de 2 días (n=5). El sangrado transoperatorio estimado por el servicio de anestesiología fue de 340 ± 73.67 ml en el grupo experimental y de 353.33 ± 81.21 ml en el grupo placebo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-12 aplicando la prueba T para la igualdad de medidas, se utilizaron estadísticos descriptivos (media y mediana error estándar) a fin de determinar el porcentaje de la población de estudio.

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 Hemoglobina (Hb) y Hematocrito (Hct) pre y post Resección Transuretral de Próstata (RTUP) entre ambos grupos. Esto fue calculado restando el nivel de Hb y Hct pre menos el nivel de Hb post RTUP 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.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.1$) en cuanto a la edad de los pacientes, peso de la próstata, resección, cantidad de hemoglobina y hematocrito pre y post operatorios, tiempo quirúrgico y la cantidad de tejido resecado.

El sangrado transoperatorio no mostró diferencia estadística significativa a pesar de que se encontraron cifras diferentes.

DISCUSIÓN

El sangrado en la Resección Transuretral de Próstata de próstata depende de factores preoperatorios como el tamaño e inflamación de la glándula, de factores operatorios tales como el control de los vasos arteriales y la perforación de la cápsula prostática con apertura de senos venosos, y de factores postoperatorios como son el manejo inicial de la irrigación vesical y los episodios de aumento de la presión abdominal (esfuerzos físicos y dificultad al defecar).

Se han realizado estudios en humanos con finasteride y han establecido que existe una reducción en el flujo sanguíneo y en la densidad vascular. 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.

Se ha demostrado que los inhibidores de la 5 alfa reductasa reducen: el volumen prostático de un 20 a un 27%, los SOUB así como el riesgo de retención urinaria. En nuestro estudio, 33% tuvieron una mejora en los SOUB después de un mes de tratamiento con Serenoa repens. 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. Estos hallazgos motivaron el uso del finasteride entre los urólogos, sin embargo, con resultados menos consistentes. Hahn et al 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 en un ensayo clínico con una muestra menor.

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. 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 sin resultados definitivos en el uso transoperatorio en la resección transuretral de próstata, motivo por el cual el propósito de nuestro estudio fue el de utilizar el Serenoa repens como una alternativa económica con mecanismo de acción similar, con menores efectos adversos.

En este estudio todos los pacientes portaron sonda Foley transuretral durante al menos un mes, el cual consideramos un factor importante para el aumento de la vascularidad, así como un efecto inflamatorio local, lo que podría representar un aumento en el sangrado

transoperatorio del procedimiento.

Durante nuestro estudio no encontramos cambios estadísticos con las variables consideradas de hemoglobina, hematocrito pre y postoperatorio, así como el sangrado calculado durante el procedimiento (variable apreciativa), con el uso de Serenoa repens administrado durante un mes previo al procedimiento, por lo que no demostramos que represente un adyuvante durante la resección transuretral de próstata, ya que los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p= 0.142$). A pesar de que nuestro estudio no fue aleatorizado y el tamaño de la muestra fue pequeño, tuvimos resultados similares a los encontrados en otros estudios mencionados, en donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparativas con el uso de finasteride o dutasteride en la resección transuretral de próstata . Sin embargo, pudiera haber dificultades en la interpretación de nuestro estudio ya que no fue medida la concentración de Hemoglobina en la solución de irrigación, y al pequeño número de variables en el modelo.

Ningún paciente requirió re intervención quirúrgica inmediata durante el estudio.

Con los resultados obtenidos consideramos que el Serenoa repens no cuenta con mecanismos de acción que disminuya la neo-vascularización del tejido prostático, por lo tanto no actúa como adyuvante para el sangrado transoperatorio durante la resección transuretral de próstata.

CONCLUSIONES

La magnitud de la hemorragia intraoperatoria en la resección transuretral de próstata depende del tamaño de la próstata, la duración de la resección y, hasta cierto punto, la pericia del cirujano. El sangrado arterial se controla mediante la electrocoagulación, sin embargo en algunos casos es de difícil control asociado con un aumento en la morbilidad con complicaciones por disminución en la visibilidad, como necesidad de reemplazo de la sonda vesical (4%), perforación de la capsula prostática (2%), necesidad de transfusiones sanguíneas (1%), así como necesidad de mayor tiempo intrahospitalario.

Durante este estudio, tratamos de disminuir la morbilidad y los factores adversos, sin embargo no pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas en relación al efecto en el sangrado durante la Resección Transuretral de Próstata que pudiera actuar como adyuvante durante el procedimiento. Deberán realizarse más estudios en búsqueda de la razón de la falta de eficacia del Serenoa repens en comparación con el finasteride en este rubro.

GRAFICO 1

Distribución de pacientes por edad y grupo

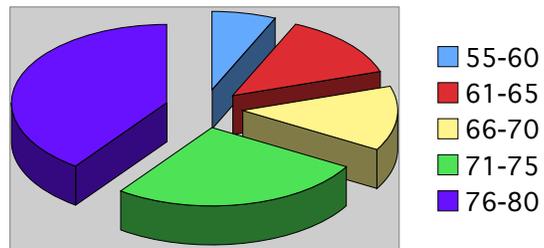


GRAFICO 2

Peso prostático por grupo

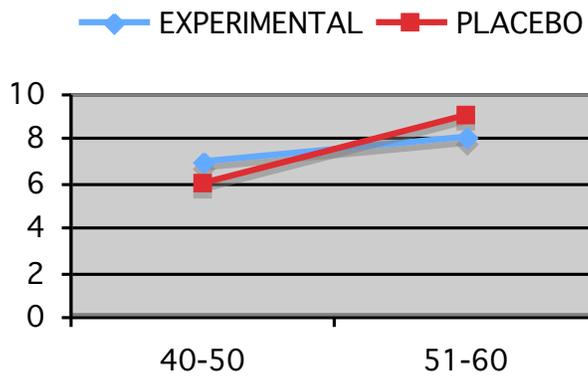


GRAFICO 3

Perdida de hemoglobina por grupo de pacientes

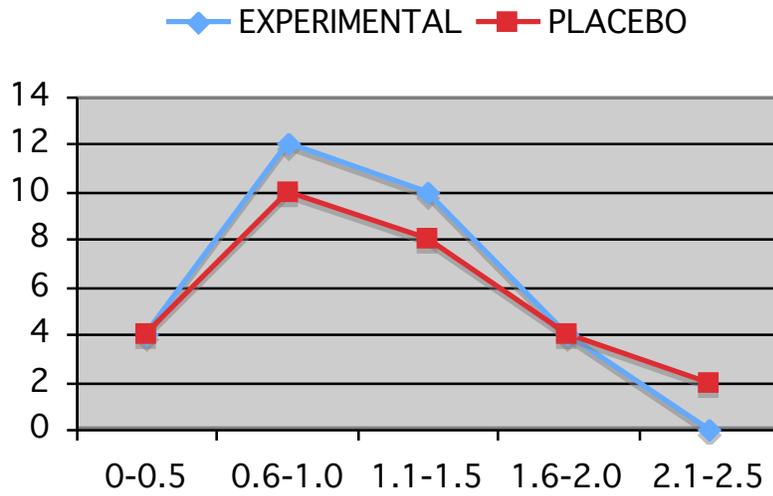


GRAFICO 4

Perdida de hematocrito por grupo de edad

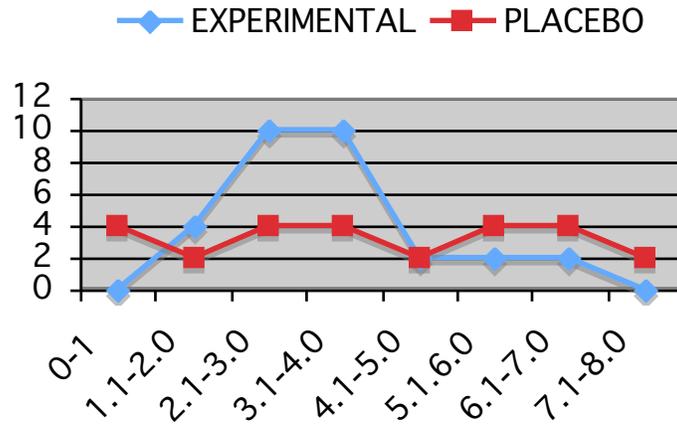
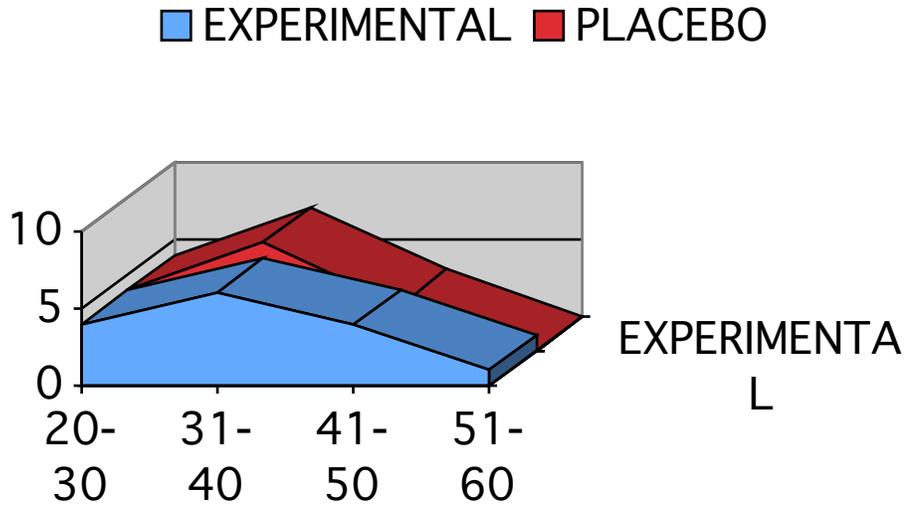


Grafico 5
Resección prostática por grupo de pacientes



Anexo 1

Tarjeta de recolección de datos

Ficha de identificación

Nombre:

Expediente:

Edad:

Variables		si	no
Uso preoperatorio de Serenoa repens			
Días de estancia hospitalaria			
Tamaño de la próstata			
Sangrado transoperatorio			
Hemoglobina y hematocrito preoperatoria			
Hemoglobina y hematocrito postoperatoria			
Litros de glicina utiliza en la cirugía			
Tiempo de la cirugía			
Cantidad de tejido resecado			

Anexo 2
FORMA DE CONSENTIMIENTO

Para firma del paciente:

1.- Confirmando que he leído y comprendido la hoja de información para el paciente del estudio Uso de *Serenoa repens* preoperatorio en pacientes con sonda foley transuretral. Se me ha explicado el estudio y tuve oportunidad de preguntar mis dudas.

2.- Entiendo que mi participación es voluntaria y que si decido no participar en el estudio no habrá ninguna penalización ni perderé ninguno de los beneficios a los que tengo derecho. También entiendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin que se vean afectados mi cuidado médico o mis derechos legales.

3.- Entiendo que los registros del estudio y mis registros médicos pueden ser revisados por personal autorizado del Hospital Juárez de México o sus representantes, por autoridades regulatorias o por el comité de ética cuando esto sea relevante para mi participación en el estudio. Autorizo a estas personas el acceso directo a mis registros y entiendo que dicha información se tratará como confidencial.

4.- Entiendo que tengo el derecho de acceder a mis registros médicos y a corregir cualquier información que yo piense que es incorrecta.

5.- Acepto participar en este estudio

Para ser llenado por la persona calificada que lleva a cabo el proceso del consentimiento:

Confirmando que he explicado y hablado con el paciente sobre la naturaleza, objetivo, requerimientos y riesgos del estudio. También he hablado con él sobre los tratamientos alternos y me aseguraré que se le entregue una copia de esta forma al paciente.

Nombre completo (letra de molde): _____

Firma: _____ Fecha: _____

Paciente:

Nombre completo (letra de molde): _____

Firma: _____ Fecha: _____

Anexo 2

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para ser llenado por 2 testigos imparciales

Confirmando que la información en la hoja de información para el paciente y cualquier otra información escrita se le explicó con precisión al paciente y que, aparentemente, ésta fue entendida por él y que otorgó su consentimiento de manera voluntaria.

Testigo 1:

Nombre completo (letra de molde): _____

Firma: _____ Fecha: _____

Relación con el paciente: _____

Confirmando que la información en la hoja de información para el paciente y cualquier otra información escrita se le explicó con precisión al paciente y que, aparentemente, ésta fue entendida por él y que otorgó su consentimiento de manera voluntaria.

Testigo 2:

Nombre completo (letra de molde): _____

Firma: _____ Fecha: _____

Relación con el paciente: _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Walsh P., Retik A. et al. Campbell Urology 9na edition, Volumen 2, 1349 – 1474.
2. Miller, M. I., and Puchner, P. J.: Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *Urology*, 51: 237, 1998.
3. Kirby, R., Prostatic diseases. 3a. Ed. Chapter 5.
4. Marshall S., et al. Treatment of prostatic bleeding suppression of angiogenesis by androgen deprivation. *J Urol*. 1993; 149:1553-7
5. Alonso, Jorge R.- Tratado de fitomedicina, bases clínicas y farmacológicas- Isis Ediciones s.r.l, 1998, 780-781.
6. Dietary supplements: a framework for evaluating safety. Washington: national academies press; 2005, 376-379.
7. Carilla E., Briley M., Fauran F. Et al.: Binding of permixon (N. R). A new tratment for prostatic benign hiperplasia, to the cytosolic androgen receptor in the rat prostate. *J. Steroid Biochemistry*. 20: 521-523, 1984.
8. Mephe J. S, Gasmong W. F.- Fifiopatología médica- El manual moderno, 2000 pp 644-651.
9. Gerber G. S.; Kuznetsov D.; Jhonson B. C. and Burstein J. D. Randomized, Double-Blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 58: 960-965, 2001.
10. Gerber G. S; Zaraja G. P.; Bales G. T.; Chodak G. W. and Contreras B. A. Saw palmetto (*Serenoa Repens*) in men with lower urinary tract symptoms: effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. *Urology*, 51: 1003-1007, 1998.
11. Hizh F.; M. Uygur C. M.. A prospective study of the efficacy of serenoa repens, tamsulosin, and serenoa repens plus tamsulosin treatment for patients with baningn prostate hyperplasia. *Urol nephrol*, 39: 879-886, 2007.
12. Jibrin I.; Erinle A; Saidi A; Aliyu Zy. Saw palmetto induced pancreatitis. *south med j*, 99: 611-612, 2006. 18
13. Oki; Suzuki; Yasushioka; Akio; Umegaki. Effect of saw palmetto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity. *Urology*, 173: 1395-1399, 2005.