

ACCIÓN DE FINASTERIDE SOBRE EL VOLUMEN PROSTÁTICO EN CANINOS CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

MA Stornelli¹, MC Stornelli², RR Rodriguez³,
C Scodellaro⁴, CA Savignone⁵

^{1,2}Cátedra de Reproducción Animal. ^{1,2,4,5}Servicio Central de Laboratorio

³Servicio de diagnóstico por imágenes.

Resumen: Se administró 0,1 mg/kg día de Finasteride, inhibidor selectivo de la 5 α reductasa, vía oral a caninos machos adultos con diferentes grados de hiperplasia prostática benigna. Se evaluó, mediante ecografía, el efecto de la droga sobre el tamaño prostático. Finasteride provocó importante disminución del tamaño glandular y no se asoció a efectos tóxicos colaterales. La dosis utilizada fue 10 veces inferior a la utilizada por otros autores, sin embargo se lograron resultados similares a los obtenidos por los mismos. Considerando la reducción del costo del tratamiento y la ausencia de efectos tóxicos colaterales al utilizar la dosis mencionada, Finasteride sería una excelente opción para el tratamiento a largo plazo de pacientes con hiperplasia prostática benigna

Palabra clave: Próstata, canino, Finasteride.

EFFECT OF FINASTERIDE ON PROSTATIC VOLUME IN CANINE PROSTATIC HYPERTROPHY

Abstract: Mature dogs received Finasteride, a selective 5 α reductase, orally 0.1 mg/kg/day for 10 weeks. The effect of Finasteride administration on prostatic size was evaluated using ultrasonography. Finasteride induced a marked decreasing the size of the prostate and was not associated with any side effects. Dose used was smaller than others authors, however the results were similar. In relation with small cost and absence side effects, Finasteride appears to be an alternative therapy in dogs with benign prostatic hypertrophy.

Key words: Prostate, canine, Finasteride

Fecha de recepción: 15/02/02

Fecha de aprobación: 18/07/02

Dirección para correspondencia: M.A. Stornelli, Cátedra de Reproducción Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. CC 296, (B1900AVW) La Plata, ARGENTINA.

E-mail: astornel@fcv.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La próstata, única glándula accesoria del aparato genital en los caninos, es asiento de diversos procesos de enfermedad en perros enteros de mediana edad y gerontes (1, 2).

Dentro de estos procesos, la hiperplasia prostática benigna (HPB), es de aparición frecuente pudiendo ocasionar disminución de la eficiencia reproductiva, medorrea sanguinolenta independiente de la micción, dizquecia, disuria y actuar como factor predisponente para la ocurrencia de prostatitis bacteriana e infecciones urinarias recidivantes (3, 4, 5).

La HPB puede presentarse en perros enteros de 1 o 2 años de edad pero se observa más frecuentemente en animales de entre 6 y 9 años, alcanzando una incidencia del 95 % en machos no castrados (4, 6). En los perros con HPB el tamaño de la glándula aumenta 2 a 6,5 veces (7, 8). Esta entidad es frecuente también en el hombre, en el cual el aumento de tamaño se produce principalmente a expensas del estroma, a diferencia del perro en el cual involucra principalmente a las células epiteliales glandulares (9, 10).

Hasta el momento la causa de la HPB no ha sido definida con exactitud, pero se sabe que la edad, así como las hormonas testiculares y por lo tanto la presencia de testículos endocrinológicamente funcionales son prerrequisitos importantes en el desarrollo de la fisiopatología de esta alteración (11).

La Dihidrotestosterona (DHT), metabolito activo de la testosterona, es considerada el principal andrógeno asociado a la patogénesis de la HPB. La testosterona circulante es convertida dentro de las células epiteliales prostáticas en DHT por acción de la 5α reductasa. La DHT se une a los receptores nucleares de las células epiteliales prostáticas con mayor afinidad que la testosterona y regula el crecimiento de la glándula (7,12).

La castración es el tratamiento de elección para machos no utilizados en programas reproductivos. Diversas estrategias terapéuticas para inhibir la producción de andrógenos o su acción sobre la próstata han sido evaluados en humanos y caninos, sin embargo los fármacos utilizados han comprometido la libido y/o la capacidad funcional testicular con lo cual serían de escasa utilidad en un macho reproductor (7).

Finasteride es un inhibidor específico de la 5α reductasa e impide la conversión de la testos-

terona en DHT, no posee propiedades androgénicas, estrogénicas ni progestágenas, ni afinidad por los receptores androgénicos (13, 14, 15). En humanos se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la HPB sin alterar la libido (10).

El objetivo de este estudio fue evaluar la acción de Finasteride sobre el volumen prostático en perros con HPB y su efecto sobre hígado y riñón.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales experimentales:

Se utilizaron 8 caninos machos de entre 4 y 10 años de edad, enteros, con función renal y hepática normal y con diferentes grados de HPB al comienzo del estudio. Los animales utilizados no habían recibido ningún tipo de tratamiento durante los últimos dos meses. Durante la experiencia los animales comieron alimento balanceado de calidad premium y fueron sometidos a un régimen de luz natural.

Tratamientos

A tres de los caninos de entre 4 y 8 años se les administró por vía oral un placebo (5 mg de fécula de maíz), durante 10 semanas. Estos animales fueron usados como grupo control. A los cinco animales restantes de entre 5 y 10 años se les administró Finasteride 0,1 mg/kg durante el mismo lapso.

Evaluación del efecto de la droga sobre hígado y riñón

El efecto de Finasteride sobre hígado y riñón fue evaluado mediante mediciones séricas de uremia, creatininemia, Alanino amino transferasa, Aspartato amino transferasa y Fosfatasa Alcalina pre tratamiento y cada 15 días durante el transcurso del estudio. Las determinaciones bioquímicas fueron realizadas mediante método colorimétrico.

Evaluación del tamaño prostático

Los cambios de tamaño prostático fueron monitoreados mediante ultrasonografía trans abdominal con un equipo Ecozón y un transductor sectorial de 5 megahertz aplicando el método de Atalan (16). La evaluación prostática fue realizada pre tratamiento y cada 15 días durante el transcurso del estudio.

Se realizó la medición de ambos lóbulos prostáticos: largo sagital (máximo largo prostático), ancho transversal (máximo ancho prostático) sagital profundo (máxima altura prostática). El volumen prostático fue calculado usando la fórmula: volumen ($v \text{ cm}^3$)= ancho transversal (a cm) x largo sagital (l cm) x altura sagital (h cm) (8).

Análisis estadístico

Con los valores de volumen prostático obtenidos se calcularon los porcentajes de reducción del volumen y a ellos se les aplicó ANOVA de una vía mediante el uso del programa Graphpad Instat.

RESULTADOS

Finasteride fue bien tolerado por todos los animales y no se observó ningún efecto secundario.

Evaluación de la funcionalidad hepática y renal

Los parámetros bioquímicos (metabolitos y enzimas) estudiados se encontraron dentro de los valores normales y no se observaron variaciones significativas durante el transcurso del estudio.

Evaluación ultrasonográfica de la próstata

Si bien previo al comienzo del presente estudio no existían diferencias significativas entre los dos grupos, grandes diferencias individuales fueron observadas en el tamaño prostático de los animales utilizados. Algunos de ellos presentaban un importante agrandamiento prostático mientras que otros evidenciaron solo un ligero aumento de la glándula. En el grupo control, el volumen prostático osciló entre 3.000 y 10.000 mm^3 , mientras que en el grupo tratado el mismo se encontró entre 5.000 y 13.000 mm^3 .

Si bien no se evidenciaron diferencias significativas entre los 2 grupos (control y tratado) al inicio del tratamiento, los animales del grupo tratado fueron experimentando una reducción gradual de volumen de la glándula mostrando una diferencia significativa ($P < 0,001$) con respecto al grupo control a partir del mes de tratamiento (Gráfico 1).

Al final del tratamiento el volumen prostático de los perros del grupo tratado fue de entre un 25,5 y un 52,7 % (media 40 %) con respecto al inicial.

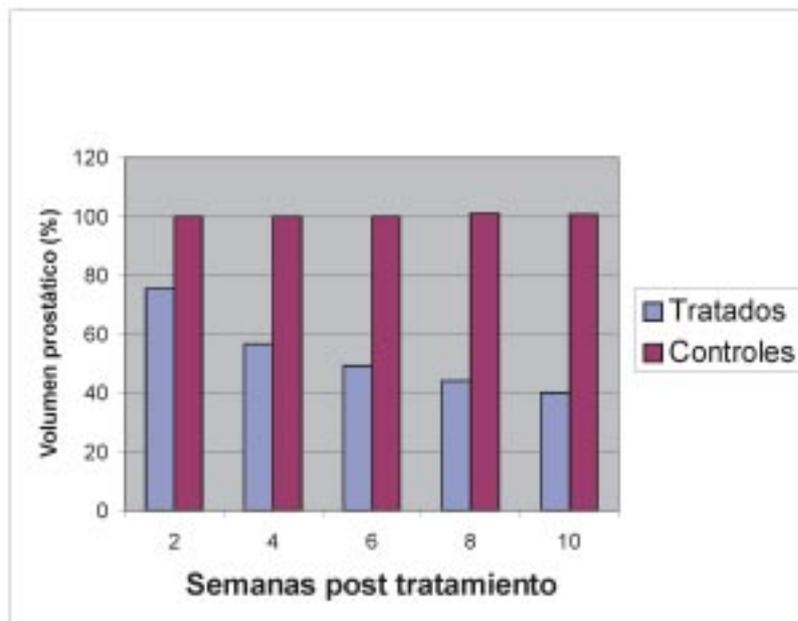


Gráfico I Modificación del volumen prostático en perros con hiperplasia prostática benigna tratados con Finasteride y en el grupo control

Figure I. Changes in prostatic volume in dogs with prostatic hypertrophy Finasteride treated and in control group.

DISCUSIÓN

Los inhibidores de la 5α reductasa impiden la transformación de testosterona en DHT, provocando una reducción sérica de la misma sin afectar las concentraciones de testosterona circulante (4). Así los eventos mediados por la testosterona (libido, producción espermática y fertilidad) no se verían afectados, mientras que podría obtenerse una reducción del volumen prostático gracias a la reducción sérica de los niveles circulantes de DHT, considerada el principal andrógeno asociado a la patogénesis de la HPB como mencionamos anteriormente.

En nuestro trabajo pudo observarse una reducción sustancial del volumen prostático en los perros del grupo tratado, mientras que en los perros del grupo control no se observó modificación en el volumen de la glándula. Es evidente que en los perros tratados Finasteride logró reducción del tamaño glandular a dosis de 0,1 mg/kg. Si bien el efecto observado sobre la próstata fue similar al observado por Iguer_Ouada (8), la dosis usada por él (1mg/kg) fue ampliamente superior a la nuestra. Nuestros resultados se correlacionan con los hallazgos de Kamolpatana (15), quien encontró que 0,1 mg/kg de Finasteride producía una disminución significativa de la concentración de DHT sérica. La dosis usada por nosotros disminuye considerablemente el costo del tratamiento y produce resultados satisfactorios sobre la reducción de tamaño prostático. Si bien es probable que el efecto sobre la libido y la fertilidad sea comparable con los resultados obtenidos por Iguer_Ouada (8), se necesitan más estudios para comprobar este hecho con dosis de 0,1mg/Kg.

La evaluación de la funcionalidad renal y hepática realizada durante el transcurso del tratamiento demostraron la ausencia de efectos tóxicos de Finasteride sobre hígado y riñón, estos hallazgos se correlacionan con lo observado por Iguer_Ouada (8) y lo estudiado por Carlin (10) con relación al metabolismo de la droga. Sin embargo se necesitan realizar evaluaciones de la funcionalidad renal y hepática durante períodos más extensos para determinar la inocuidad de la droga en tratamientos prolongados. El Finasteride puede ser una alternativa para el tratamiento a largo plazo de la HPB en perros, de la misma manera que ocurre en humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1.Krawiec DR, Heflin D. Reports of retrospective studies: study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 1119-1122.

2.Kirk RW. *Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. Ed. Saunders. Philadelphia (United States), 2000; p. 1226-1227.

3.Jhonston SD, Kuztritz MVR, Olson P. *Canine and feline theriogenology*. Ed. Saunders. Philadelphia (United States), 2001; p. 287-306.

4.Kirk RW. *Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Ed. Saunders. Philadelphia (United States), 1995; p. 1904-1907.

5.Simpson G, England GC, Harvey M. *Small animal reproduction and neonatology*. Ed. Cheltenham: BSAVA, 1998, p. 105-111.

6.Feldman E, Nelson R. *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 2nd ed.,. Philadelphia: W. B. Saunders. 1996; p. 741-768.

7.Cohen. SM, Werrmann. JG, Rasmusson GH, Tanaka WK, Malatesta PF, Prahalada S, Jacobs JG, Harris G, Nett TM Comparison of the effects of new specific Azateroid inhibitors of steroid 5α reductase on canine hyperplastic prostate: suppression of prostatic DHT correlated with prostate regression. *The prostate*. 1995; 26: 55-71.

8.Iguer Ouada M, Verstegen JP. Effect of Finasteride (Proscar MSD) on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs. *Journal of reproduction supplement* 1997; 51: 139-149.

9.Laroque PA, Prahalada S, Gordon LR, Molo Noblot S, Bagdon WJ, Duprat P, Peter CP, Van Zwieten MJ. Effects of chronic oral administration of a selective 5α reductase inhibitor, Finasteride, on the dog prostate. *The prostate* 1994; 24: 93-100.

10.Carlin JR, Christofalo P, Arison BH, Ellsworth RE, Rosegay A, Miller RR, Chiu SH, Vandenheuel WJA. Disposition and metabolism of Finasteride in dogs. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1996, 25: 100-109.

11.Johnston SD, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV, Johnston GR. Prostatic disorders in the dog. *Animal Reproduction Science*. 2000; p. 405-415.

12.Suzuki K, Okazaki. H, Ono Y, Kurakawa K, Suzuki T, Onuma E, Takanashi H, Mamiya Y, Yamanaka H. Effect of dual inhibition of 5- Alpha- Reductase and Aromatase on spontaneously developed canine prostatic hypertrophy. *The prostate*. 1998; 37: 70-76.

13.Laroque PA, Prahalada S, Molo Noblot S, Cohen SM, Soper K, Duprat P, Peter CP, Van Zwieten MJ. Quantitative evaluation of glandular and stromal compartments in hyperplastic dog prostates: effect of 5α reductase inhibitors. *The prostate*. 1995; 27: 121-128.

14.Murakoshi M, Tagawa M, Ikeda R, Nakayama T, Ishimura K. Immunolocalization of androgen receptor (AR) and steroid 5α reductase type II (5α reductase type II) in canine prostate. Effect of antiandrogen, chlormadinone acetate (CAM). *Acta Histochem. Cytochem*. 2000; 33 (3): 223 229.

15.Kamolpatana K, Johnston SD, Hardy SK, Castner

S. Effect of Finasteride on serum concentrations of dihydrotestosterone and testosterone in three clinically normal sexually intact adult male dogs. *AJVR*. 1998; 59: 762-764.

16. Atalan G, Barr FJ, Holt PE. Comparison of ultrasonography and radiographic measurements of canine prostate dimensions. *Veterinary Radiology & ultrasound*. 1999; 40 (4): 408-412.