

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores
Cuautitlán

Revisión bibliográfica del manejo
terapéutico en pacientes con cáncer de
prostata

Tesis Licenciatura
Químico Farmacéutico Biólogo

Sanchez Rodríguez, María del Carmen

Asesor
Cecilia Hernández Barba

México, 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
GOBIERNO FEDERAL
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Revisión Bibliográfica del Manejo terapéutico en pacientes con cáncer de Próstata.

que presenta la pasante: Ma. del Carmen Sánchez Rodríguez
con número de cuenta: 8754080-8 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Octubre de 2005

PRESIDENTE	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
VOCAL	<u>MC. Francisco López Mejía</u>	
SECRETARIO	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. Olimpia R. Ponce Crippa</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	

Dedico este trabajo con mucho amor y cariño A:

DIOS

Gracias, por todas las bendiciones recibidas.

MIS PADRES

Guadalupe (Lupilla) y Antonio

Por su cariño y apoyo, les agradezco por creer en mí y brindarme las herramientas para triunfar en la vida.

MI QUERIDO ESPOSO LUIS

Eres mi amigo, mi compañero, mi confidente, te admiro por ser una excelente persona, gracias por tus consejos y tu apoyo.

MIS QUERIDOS HERMANOS PABLO, ANTONIO, JORGE Y ELVIRA

No tengo palabras para agradecer a cada uno de ustedes su apoyo, cariño y respeto, aunque no este cerca de ustedes, siempre me siento acompañada y protegida, por que el lazo que nos une, no lo separa la distancia.

MIS HIJOS

BRENDA PAULINA Y LUISITO

Ustedes son la inspiración de mi vida, me han iluminado la vida y gracias a ustedes existe en mí, el deseo de superación para que se sientan orgullosos de su mamá.

LUPITA, TONITO, JUAN PABLO, DAVID Y UN BEBE QUE ESTA POR LLEGAR.

Porque alegran nuestras vidas con sus sonrisas y su ternura.

DON LUIS Y DOÑA CHUY

Gracias por todo su apoyo y por aceptarme como parte de la familia Malagón.

MIS AMIGOS: ANGELES, LAURA, DORA, OLIMPIA, ELSA, SERGIO Y JOSEFINA

Gracias por estar en momentos importantes a mi lado y por su amistad.

COLEGIO CONSTANTINO

Miss Laura Mina, Papú, Miss Nancy, a todos mis compañeros y alumnos.

Gracias por influir directamente en que yo cumpliera esta meta en mi vida.

PROFA. MARU Y CECILIA

Gracias por todo el apoyo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Índice general.....	III
Índice de tablas.....	IV
Índice de figuras.....	V
Introducción.....	1
Objetivos.....	3
1. Generalidades.....	4
1.1 Anatomía de la Próstata.....	4
1.2 Origen embrionario de la Próstata.....	4
1.3 Generalidades del Cáncer de Próstata.....	6
1.4 Clasificación Gleason.....	8
1.5 Etapas del Cáncer de Próstata.....	8
1.6 Factores de riesgo.....	11
2. Diagnóstico.....	12
2.1 Diagnóstico físico.....	12
2.1.1 Examen Digital del recto.....	12
2.1.2 Biopsia.....	14
2.2 Diagnóstico del Laboratorio.....	24
2.2.1 Método de Análisis.....	24
3. Manejo Terapéutico.....	26
3.1 Tratamiento Farmacológico Hormonal.....	26
3.1.1 Clasificación de los Fármacos.....	26
3.1.2 Mecanismos de Acción.....	29
3.1.3 Características Farmacológicas de los medicamentos.....	35
3.1.3.1 Bicalutamida.....	35
3.1.3.2 Goserelina.....	36
3.1.3.3 Buserelina.....	37
3.1.3.4 Acetato de Leuprolide.....	39
3.1.3.5 Flutamida.....	41
3.2 Tratamiento Farmacológico No Hormonal.....	44
3.2.1 Quimioterapia (monoterapia).....	44
3.2.1.1 Mitoxantrona.....	45
3.2.1.2 Suramina.....	46
3.2.1.3 Estramustina.....	46
3.2.1.4 Vinblastina y Vincristina.....	49
3.2.1.5 Etopósido.....	54
3.2.1.6 Doxorubicina.....	57
3.2.1.7 Cisplatino.....	62
3.2.1.8 Carboplatino.....	67
3.2.1.9 Paclitaxel.....	69
3.2.2 Poliquimioterapia.....	73
3.2.2.1 Combinaciones con agentes antimicrotubulares.....	73
3.3 Tratamiento contra efectos adversos.....	76
4. Tratamiento No Farmacológico.....	79
4.1 Cirugía.....	79
4.1.1 Criocirugía.....	83
4.1.2 Braquiterapia Prostática.....	83
5. Alimentación.....	94
5.1 Efectos nutricionales del cáncer.....	100
5.2 Alimentos y suplementos.....	101
6. Tratamiento Alternativo.....	102

6.1 Herbolario.....	102
6.2 Hidroterapia.....	103
6.3 Psicológico.....	103
7. Seguimiento al paciente.....	104
8. Educación Sanitaria.....	104
8.1 Educación Sanitaria en el paciente con cáncer de próstata.....	107
Discusión.....	108
Conclusiones.....	111
Glosario.....	113
Bibliografía.....	125

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Localización Anatómica de la Próstata.....	5
Fig. 2 Vista de próstata normal y obstruida.....	7
Fig. 3 Examen digital del recto.....	13
Fig. 4 Micrografía de próstata 1.....	15
Fig. 5 Micrografía de próstata 2.....	16
Fig. 6 Micrografía de próstata Gleason 1.....	17
Fig. 7 Micrografía de próstata Gleason 2.....	18
Fig. 8 Micrografía de próstata Gleason 3.....	19
Fig. 9 Micrografía de próstata Gleason 3A.....	20
Fig. 10 Micrografía de próstata Gleason 4.....	21
Fig.11 Micrografía de próstata Gleason 4A.....	22
Fig.12 Micrografía de próstata Gleason 5.....	23
Fig. 13 Biosíntesis de Testosterona.....	31
Fig. 14 Representación esquemática de las acciones de la Testosterona.....	32
Fig. 15 Fisiología de las células de Leyding y Sertoli.....	33
Fig. 16 Control de la secreción y actividad del andrógeno.....	34
Fig. 17 Estructura de la Flutamida.....	42
Fig. 18 Matriz celular de las cels epiteliales prostáticas.....	48
Fig. 19 Estructura química de vinblastina y vincristina.....	50
Fig. 20 Estructura química del etopósido.....	56
Fig. 21 Estructura química de doxorubicina.....	58
Fig. 22 Estructura química del cisplatino.....	63
Fig. 23 Estructura química del carboplatino.....	68
Fig. 24 Estructura química del paclitaxel.....	72
Fig. 25 Mecanismos y sitios de acción de quimioterapéuticos.....	77
Fig. 26 Método retropúbico y Método perineal.....	82
Fig. 27 Implante en braquiterapia.....	85
Fig. 28 Implante de material radiactivo.....	86
Fig. 29 Aparatos utilizados en radioterapia.....	90
Fig. 30 Implante de semillas.....	91

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Definiciones TNM.....	9
Tabla 2 Sistema de Clasificación Jewet.....	10
Tabla 3 Niveles de PSA.....	25
Tabla 4 Fármacos utilizados en hormonoterapia.....	43
Tabla 5 Fármacos utilizados en quimioterapia.....	78
Tabla 6 Características del yodo radiactivo.....	88
Tabla7 Efectos de la terapia en la nutrición.....	100

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Próstata, constituye sin duda un importante problema de salud pública. A partir de la mitad de la década de los 80, en los países occidentales, se ha observado un incremento en el diagnóstico de cáncer de próstata, explicable por varias razones¹:

- Mejoras en las Técnicas de diagnóstico.
- Aumento en la cobertura sanitaria.
- Una mayor conciencia en la población para la realización de un examen precoz.
- Aumento general en la expectativa de vida.

Se conoce que existe una elevación uniforme de la incidencia de cáncer de próstata al avanzar la edad, cuya pendiente se acentúa a partir de los 80 años. Según las tendencias actuales, entre la década de 1990 y 2000 se ha observado un aumento del 12% en la incidencia entre varones de 75 y 84 años, y un aumento del 42% en mayores de 85 años².

En los países desarrollados, es la neoplasia diagnosticada con más frecuencia en el varón tras el cáncer de piel. Afecta al 10% de varones a lo largo de su vida, y hasta un 10% mueren por esta causa.

Es la segunda causa de mortalidad por cáncer en los países desarrollados, tras el cáncer bronco gónico. Por otra parte, se conoce que el 33% de los varones de 60 años o más y el 80% de los mayores de 80 años poseen evidencia autopsica del Cáncer de Próstata subclínico³.

Se trata de una neoplasia de predominio en los países desarrollados. En Estados Unidos, se diagnosticaron en 1996 334,500 nuevos casos, con 41,000 fallecimientos.

Actualmente en México, el Cáncer de Próstata ocupa el segundo sitio de frecuencia de la población masculina. De acuerdo a una recopilación hecha por la Secretaría de Salud, en 1999 se diagnosticaron 5,132 nuevos casos y fallecieron 3,766 hombres. En hombres mayores de 60 años, fue donde se detecto la mayor incidencia^{4,5}.

Cuando el cáncer inicia y es susceptible de curarse no se presentan molestias. Por esta razón los hombres deben realizarse exámenes anuales de la próstata, sospechen o no que tienen el problema.

Los exámenes anuales, deberán realizarse dependiendo del riesgo que el individuo tenga de contraer cáncer de próstata. Por regla general, los hombres con mayor riesgo deben comenzar los exámenes alrededor de los 40 años de edad.

Esto incluye individuos con una historia de cáncer de próstata en las familias, tanto del padre como de la madre. Para hombres con menor riesgo, es conveniente iniciar sus exámenes a los 50 años.

En vista de que el Cáncer de próstata constituye un grave problema de salud, y al reciente incremento que ha tenido este padecimiento en México, el propósito de este trabajo es dar a conocer a través de una revisión bibliográfica el manejo adecuado en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de este tipo de Cáncer, con la finalidad de que este trabajo sirva como fuente de apoyo al equipo de salud encargado de tratar esta enfermedad⁶.

OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Realizar una revisión bibliográfica del manejo terapéutico en pacientes con cáncer de Próstata.

Objetivos Particulares:

1. Describir las causas y factores que determinan el origen y desarrollo del cáncer de Próstata.
2. Identificar y describir los agentes farmacológicos de mayor utilidad, para el tratamiento de las distintas etapas del cáncer de Próstata.
3. Revisar el tratamiento no farmacológico, más adecuado para el cáncer de Próstata.

1. GENERALIDADES

1.1 ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA

La Próstata es una glándula que pertenece al sistema reproductor masculino, localizada justo por debajo de la vejiga (el órgano que recoge y evacua la orina) y por delante del recto (la parte más inferior del intestino)¹⁰.

Su tamaño es como el de una nuez y rodea una parte de la uretra (el tubo que conduce la orina al exterior desde la vejiga) (Figura 1).

La próstata contiene células que producen parte del líquido seminal. Este líquido protege y nutre a los espermatozoides.

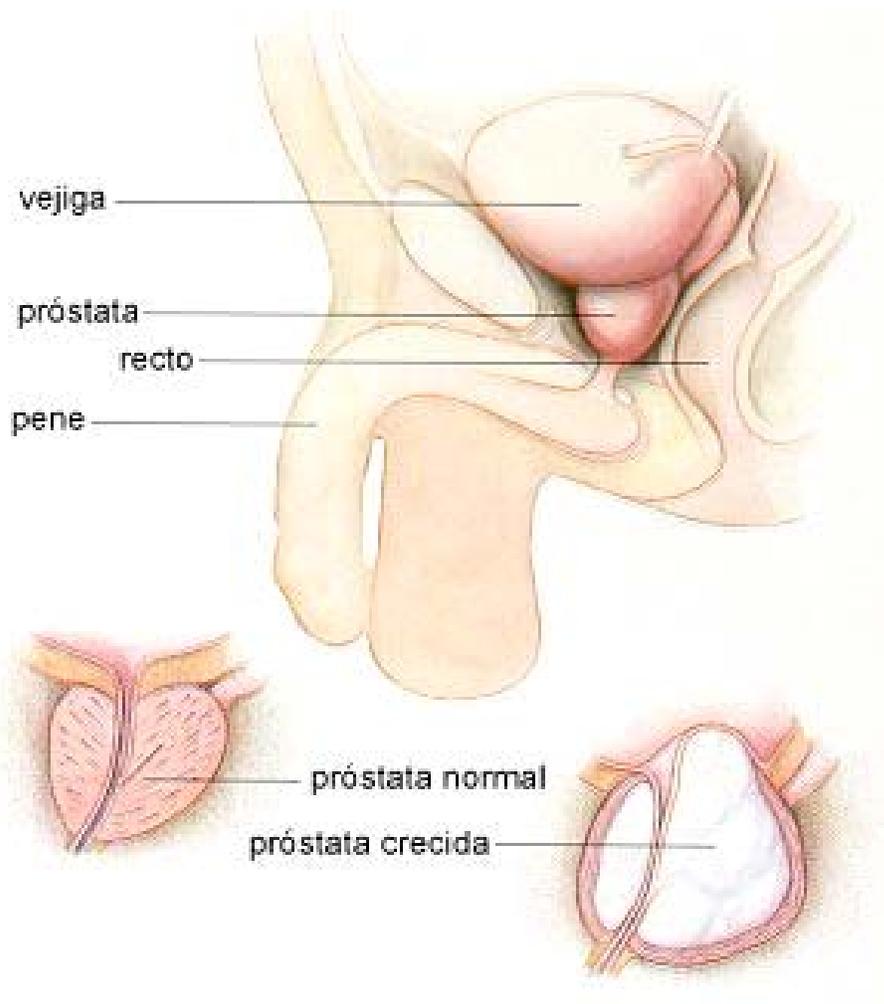
1.2 ORIGEN EMBRIOLÓGICO.

A partir de la quinta semana de gestación, de la porción prostática de la uretra surgen múltiples evaginaciones endodérmicas que crecen hacia el mesénquima circundante. El epitelio glandular de la próstata se diferencia a partir de estas células endodérmicas y el mesénquima relacionado forma el estroma denso y el músculo liso de la próstata¹¹.

La próstata, firme y elástica es rudimentaria en el niño. Se desarrolla en la pubertad y a partir de los 50 años sufre una involución fibrosa. Puede entonces ser asiento de neoformaciones benignas: adenomas prostáticos o malignos cánceres que obstaculizan la micción. La próstata está envuelta por una cápsula fibrosa adherente al tejido glandular, que emite prolongaciones hacia el interior de la glándula¹².

Las hormonas masculinas permiten el crecimiento de la glándula prostática en el feto. La próstata sigue creciendo durante el desarrollo del niño a hombre. Si se eliminan las hormonas masculinas, la glándula prostática no crece hasta su tamaño normal, o su tamaño se puede reducir¹³.

Figura 1. Localización Anatómica de la Próstata¹³



1.3 GENERALIDADES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer ocurre cuando las células en alguna parte del cuerpo comienzan a crecer sin control. Las células normales se dividen y crecen de forma ordenada, pero las células cancerosas no. Las células cancerosas continúan creciendo y desplazando a las células normales. Existen muchos tipos de cáncer, pero todos tienen en común el crecimiento descontrolado de las células⁸.

Los distintos tipos de cáncer pueden comportarse de maneras distintas. Por ejemplo, el cáncer del pulmón y el cáncer de seno son dos enfermedades muy diferentes y crecen a velocidades diferentes. También responden a tratamientos diferentes, por eso las personas con cáncer necesitan recibir un tratamiento dirigido a su tipo de cáncer⁷.

Aún cuando el cáncer se ha propagado a otra localización en el cuerpo, se sigue llamando como la parte del cuerpo donde comenzó, por ejemplo, el cáncer de la próstata que se propaga a los huesos, se sigue llamando cáncer de próstata. Algunas veces el cáncer regresa después del tratamiento en una persona que parecía libre de la enfermedad, esto se conoce como recurrencia⁹.

Algunas veces las células cancerosas se desprenden del tumor y se propagan a otras partes del cuerpo por medio de la sangre o del sistema linfático. Pueden establecerse en una localización nueva y formar nuevos tumores, cuando esto ocurre, se llama metástasis. El cáncer que se propaga de esta manera se conoce como cáncer metastático.

El cáncer de próstata es una enfermedad en la cual se forman células malignas (cancerosas) en los tejidos de la próstata.

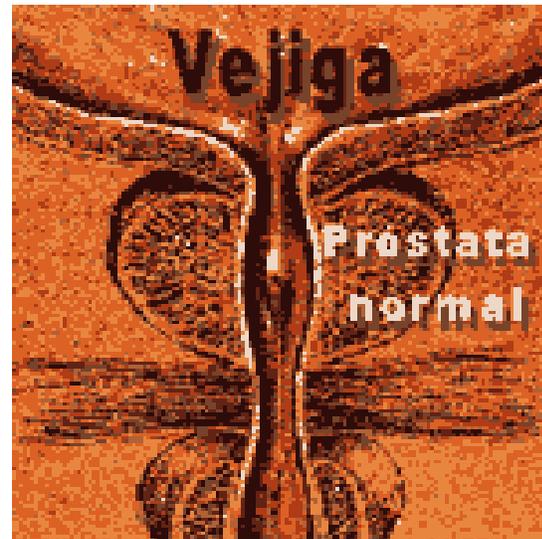
En la próstata se encuentran varios tipos de células, pero más del 99% de los cánceres de la próstata se originan de las células glandulares.

El término para este tipo de cáncer es adenocarcinoma, en la mayoría de las veces crece muy lentamente, los estudios de autopsias demuestran que muchos hombres mayores, que murieron a causa de otras enfermedades también tenían cáncer de próstata, y ni ellos ni sus médicos estaban enterados.

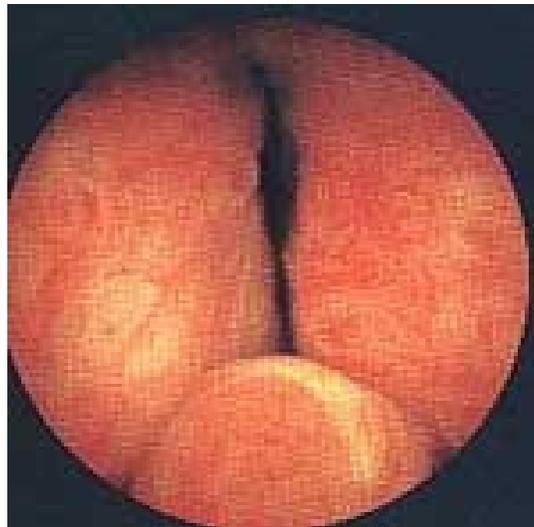
No obstante, algunas veces el cáncer de próstata puede crecer y propagarse rápidamente, aún con los métodos más nuevos, es difícil predecir cuáles cánceres de la próstata crecerán lentamente y cuales rápidamente¹⁶.

Figura 2. Vista de Próstata Normal y Obstruida¹⁸

PROSTATA NORMAL



PROSTATA OBTRUIDA



1.4 CLASIFICACIÓN GLEASON

En general, el grado de diferenciación tumoral y la anormalidad del comportamiento histológico de crecimiento, están directamente relacionados con la probabilidad de metástasis y con la muerte.

Debido a la variabilidad marcada de diferenciación tumoral de un campo microscópico a otro, muchos patólogos informan el rango de diferenciación entre las células malignas que están presentes en una biopsia, de acuerdo al sistema de clasificación Gleason.

Se clasifican por grados del 1 al 5 las muestras de dos áreas de la próstata, y sus grados se suman para determinar una puntuación o suma de Gleason.

Las puntuaciones entre 2 y 4 se consideran generalmente bajas, entre 5 y 6 se llaman intermedias y las puntuaciones entre 7 y 10 son altas¹⁴.

Cuando más parecidas son las células analizadas a una célula normal, más bajo es el número. Si las células no tienen las características de las normales y parecen propagarse muy desordenadamente a través de la próstata, estaría en el grado 5, tienen más posibilidades de haberse extendido fuera de la glándula.

Conocer la fase en la que se encuentra el cáncer es útil para establecer el tratamiento adecuado.

1.5 ETAPAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Es posible usar dos sistemas para la clasificación del cáncer de la próstata. El "Sistema Jewet" (etapas A-D) fue descrito en 1975. En 1997 el "Comité Estadounidense Conjunto sobre el cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) y la "International Union Against Cancer" adoptaron un sistema TNM. Escala de valoración que incluye desarrollo del Tumor (T), Nódulo linfático (N) y Metástasis a distancia (M).^{18,40} (Ver Tablas 1 y 2)

Tabla 1. Definiciones TNM.

Etapa	Característica
TX	Tumor primario no puede ser evaluado.
TO	No hay evidencia de tumor primario.
T1	Tumor clínicamente no aparente, no palpable, ni visible mediante imágenes:
T1a	Descubrimiento histológico incidental del tumor en 5% o menos del tejido resecado.
T1b	Descubrimiento histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido resecado.
T1c	Tumor identificado por biopsia de aguja.
T2	Tumor confinado dentro de la Próstata
T2a	El tumor afecta una mitad del lóbulo o menos.
T2b	El tumor afecta más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
T2c	El tumor afecta ambos lóbulos.
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
T3b	El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis.

Tabla 2. Sistema de Clasificación Jewet

Etapa	Característica
A	Es el tumor que no puede detectarse clínicamente y que se limita a la glándula prostática y se presenta como un resultado incidental en la cirugía prostática.
A1	El tumor está bien diferenciado con complicación focal, por lo general no se trata.
A2	El tumor está moderadamente o mal diferenciado o complica múltiples focos en la glándula.
B	Es un tumor confinado a la glándula prostática.
B0	Tumor no palpable, detectado por PSA.
B1	Un solo ganglio en un lóbulo de la próstata.
B2	Complicación más extensa de un lóbulo o complicación de ambos lóbulos.
C	Es un tumor clínicamente localizado en el área peri prostática pero que se extiende a través de la cápsula prostática; pueden estar afectadas las vesículas seminales.
C1	Extensión clínica extracapsular.
C2	Tumor extracapsular que produce obstrucción de la salida de la vejiga u obstrucción de la uretra.
D	Corresponde a enfermedad metastásica
D0	Enfermedad clínicamente localizada (solamente en la próstata) pero con títulos elevados del suero enzimático de fosfatasa ácida.
D1	Solamente los ganglios linfáticos regionales
D2	Ganglios linfáticos distantes, metástasis ósea u órganos viscerales.
D3	Los pacientes con cáncer de próstata en subetapa D2 que han recaído después de adecuada terapia endocrina.

1.6 FACTORES DE RIESGO

Todavía no se sabe exactamente qué causa el cáncer de la próstata, pero sí se sabe que existen ciertos factores de riesgo asociados con la enfermedad.

Un factor de riesgo es cualquier cosa que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad. Los distintos tipos de cáncer conllevan diferentes factores de riesgo.

Algunos factores de riesgo, como el fumar, se pueden controlar. Otros, como la edad de la persona o sus antecedentes familiares, no se pueden cambiar.

Sin embargo, el tener un factor de riesgo, o incluso varios, no significa que la persona contraerá la enfermedad.

Si bien todos los hombres están en riesgo de contraer cáncer de próstata, los factores que se presentan a continuación pueden aumentar las probabilidades de que un hombre contraiga la enfermedad²⁶.

- **Edad:** es una enfermedad rara antes de los 45 y su frecuencia aumenta con la edad (hasta el 70% de los hombres mayores de 80 años).
- **Raza:** Por razones que se desconocen, el cáncer de próstata es más común en los hombres de raza negra que en los hombres de raza blanca. Además tienen el doble de probabilidades de morir a causa de esta enfermedad.
- **Nacionalidad:** El cáncer de próstata es más común en Norteamérica y en la región noreste de Europa. Es menos común en Asia, África, Centroamérica y Sudamérica.
- **Alimentación:** Los hombres que comen muchas carnes rojas y consumen mucha grasa en su dieta parecen tener un riesgo mayor de contraer cáncer de próstata. Estos hombres también tienden a comer más productos lácteos y menos alimentos de origen vegetal como frutas, ensaladas y verduras. Los médicos no están seguros de cuáles de estos factores hacen que el riesgo aumente.
- **Actividad física:** La actividad física regular y el mantener un peso adecuado pueden reducir el riesgo de cáncer de próstata.
- **Antecedentes familiares:** Los hombres que tienen familiares cercanos (padre o hermano) que han tenido cáncer de próstata tienen más probabilidades de contraer esta enfermedad, especialmente si sus familiares eran jóvenes cuando contrajeron la enfermedad.

- **Lugar de trabajo:** La exposición a cadmio en el lugar de trabajo (soldadura, baterías o electrotipos).
- **Actividad sexual:** Los hombres con mayor actividad sexual parecen tener mayor riesgo que los hombres con menos actividad.

2. DIAGNÓSTICO

2.1 DIAGNÓSTICO FÍSICO

Algunos de los posibles signos del cáncer de próstata comprenden¹³:

- Disminución del calibre o interrupción del chorro urinario.
- Aumento de la frecuencia de la micción (especialmente por la noche).
- Dificultad para orinar.
- Dolor o ardor durante la micción.
- Presencia de sangre en la orina o en el semen.
- Dolor molesto en la espalda, las caderas o la pelvis.
- Dolor con la eyaculación.

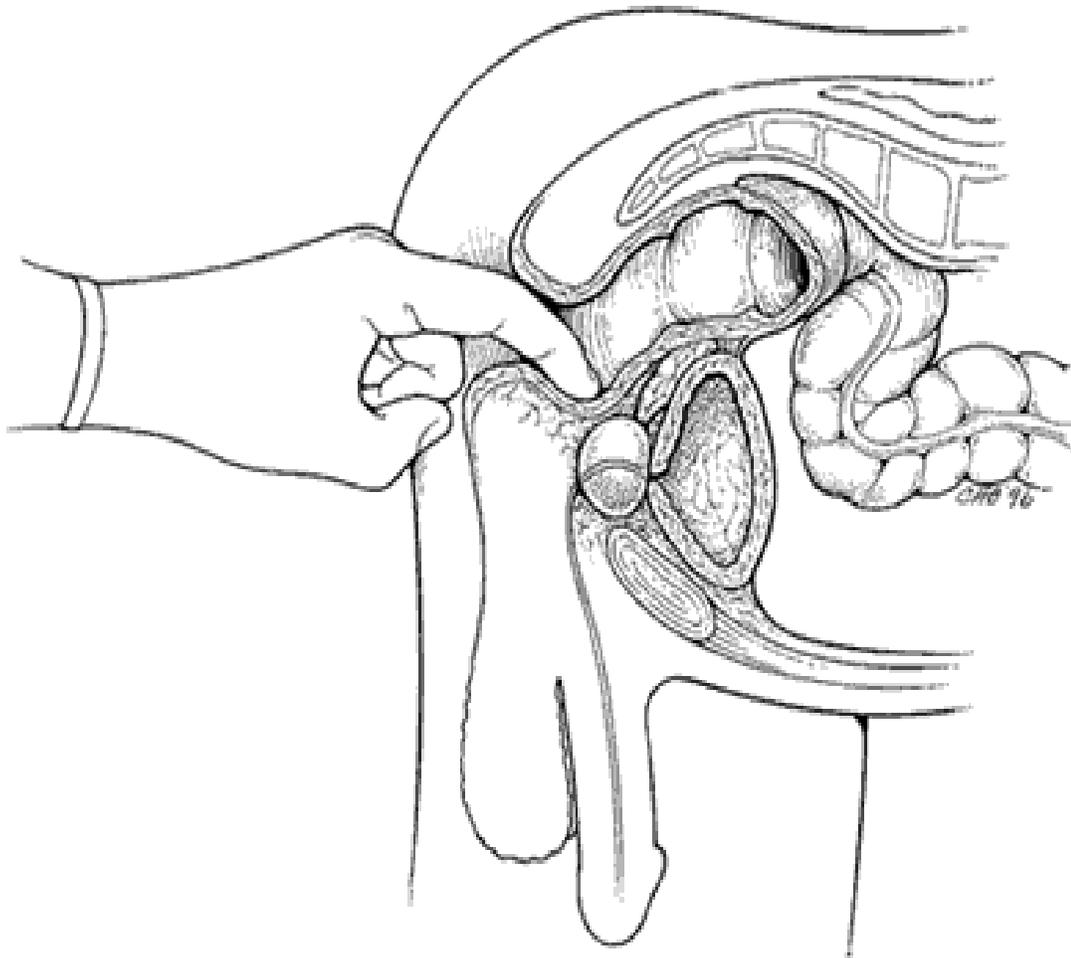
2.1.1 EXAMEN DIGITAL DEL RECTO (DRE, por sus siglas en inglés):

El médico inserta en el recto del hombre un dedo forrado con un guante lubricado para palpar cualquier irregularidad o área anormalmente firme que pudiera ser cáncer.

La glándula prostática está situada cerca del recto, y la mayoría de los tumores cancerosos se originan en la parte de la glándula que puede ser alcanzado por un examen rectal⁸.

Si bien el examen es incomodo, no es doloroso y sólo toma poco tiempo realizarlo. En la figura 3 se muestra el examen digital del recto.

Figura 3. Examen digital del recto



2.1.2. BIOPSIA:

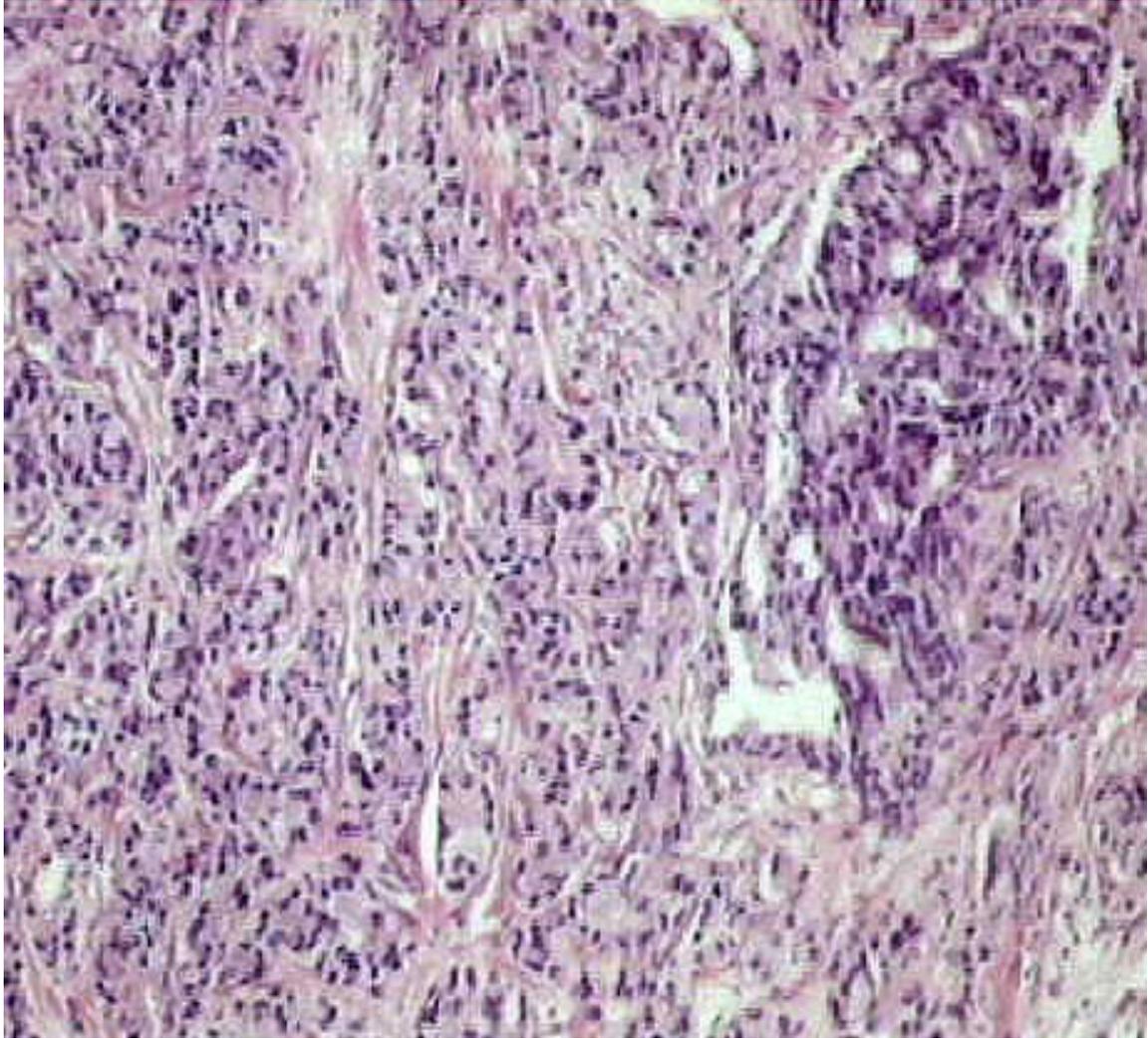
Es la extracción de células, tejidos o líquido que luego se ven bajo el microscopio con el propósito de buscar los signos de la enfermedad. Existen dos tipos de procedimientos de biopsia que se emplean para diagnosticar el cáncer de próstata¹⁷:

1. Biopsia transrectal: Se inserta una aguja a través del recto hasta la próstata y se extrae una muestra del tejido prostático. Este procedimiento se suele practicar con ecografía transrectal para ayudar la aguja.
2. Biopsia transperineal: Se inserta una aguja a través de la piel entre el escroto y el recto hasta la próstata y se extrae una muestra de tejido prostático.

Un patólogo examina la muestra en busca de células cancerosas y determina la puntuación Gleason., Esta puntuación va desde 2 hasta 10 y describe qué tan posible es que un tumor se disemine. Cuanto más baja la puntuación, menor la probabilidad de diseminación del tumor. En las siguientes figuras 4,5, 6,7,8,9,10,11,12 se muestran diferentes cortes histológicos de células de cáncer de próstata con diferentes puntuaciones de Gleason:

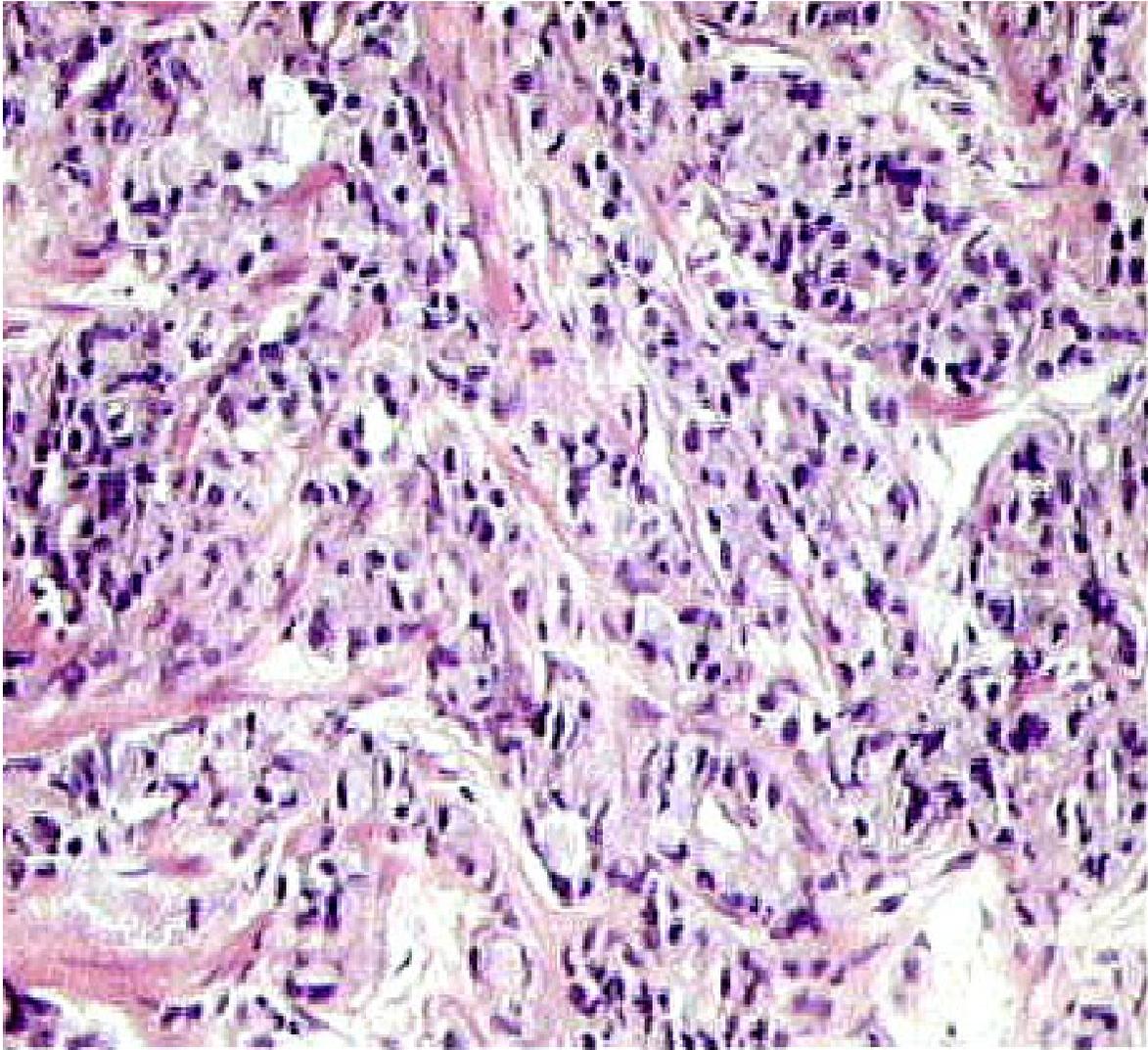
- Gleason 1: Patrón morfológico con presencia de glándulas uniformes, pequeñas, adosadas entre sí, sin estroma intermediario (sin invasión) y con límites periféricos netos.
- Gleason 2: presencia de glándulas de talla pequeña, aisladas, con acinos más irregulares que el grado precedente, los cuales están densamente empaquetadas y separados de poco estroma.
- Gleason 3: glándulas irregulares de talla variable, con imágenes de invasión del estroma. Cuando se ven glándulas muy pequeñas o agregados de células pequeñas se gradan como 3b y 3c cuando se advierte un patrón cribiforme o papilar.
- Gleason 4: Ausencia de formación glandular con una marcada anaplasia nuclear.
- Gleason 5: Neoplasia en la que hay elementos celulares anaplásicos, de elementos celulares de talla pequeña y núcleos hipercromáticos entre los que ocasionalmente se puede identificar formaciones glandulares o vacuolas intracitoplásmicas.

Figura 4. Micrografía de Próstata 1



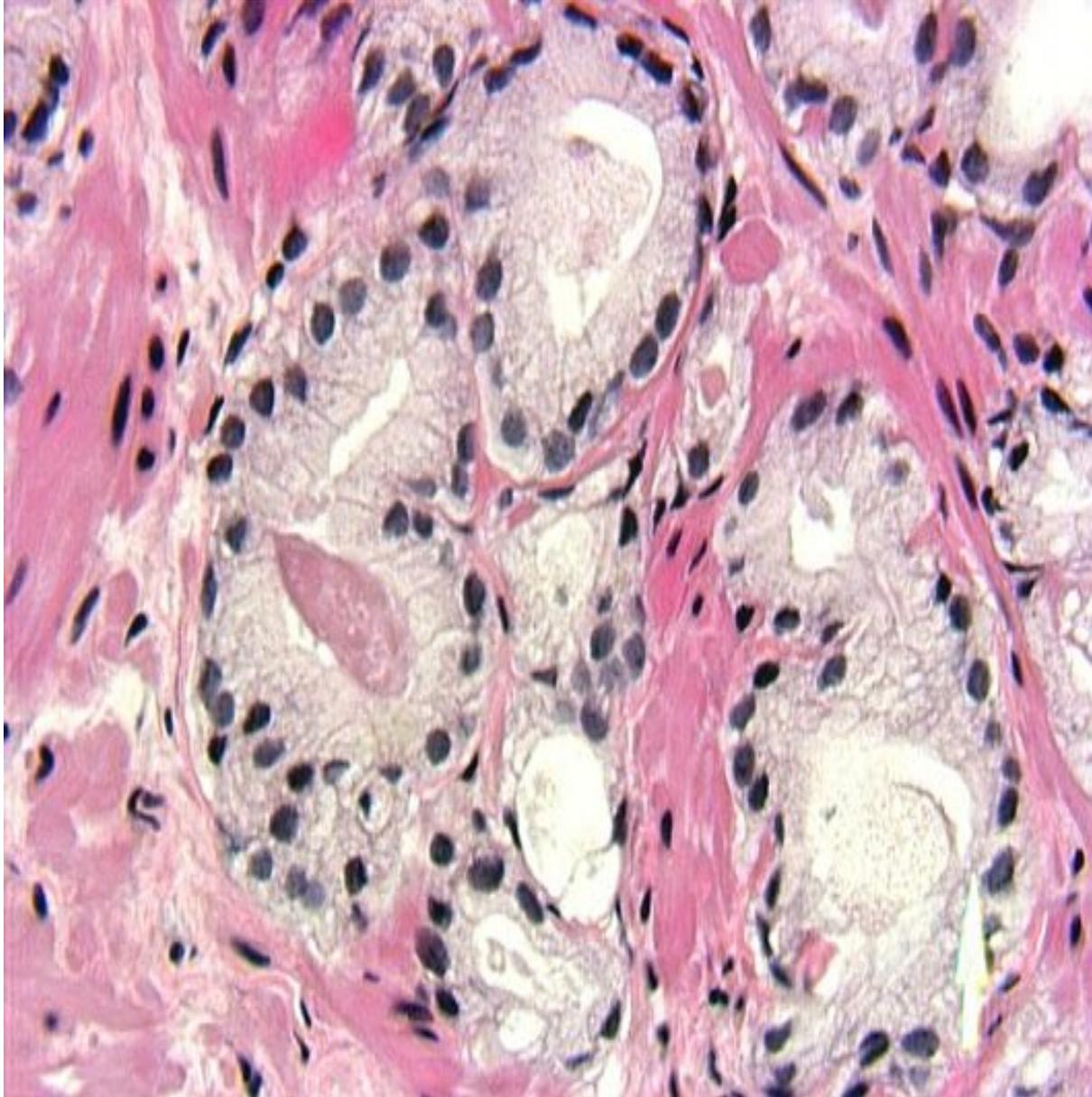
Microscopía Óptica Próstata. Hematoxilina-Eosina x100 Adenocarcinoma de próstata microacinar, pobremente diferenciado.

Figura 5. Micrografía de Próstata 2



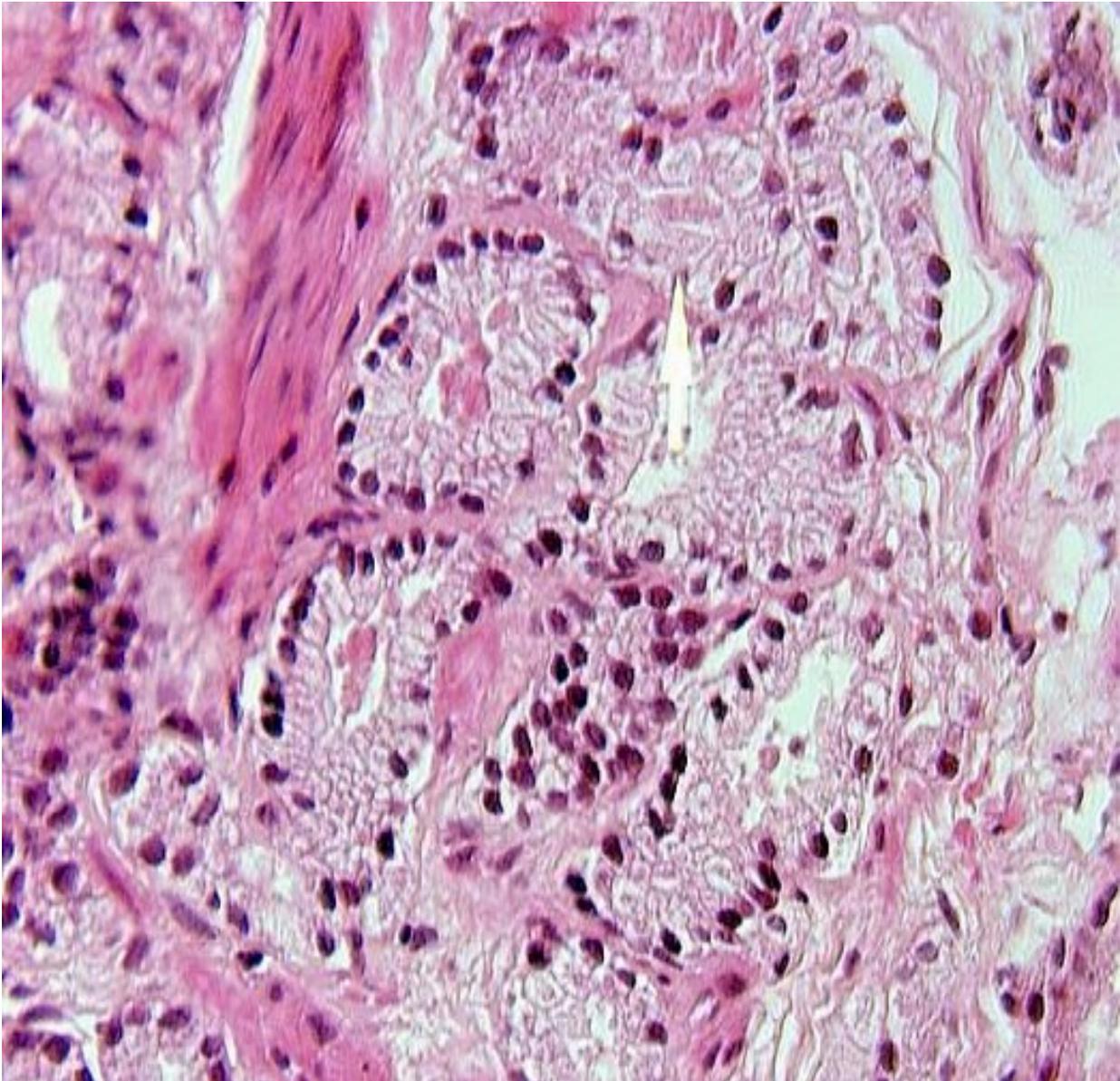
Microscopía Óptica Próstata. Hematoxilina-Eosina x200 Adenocarcinoma de próstata microacinar, pobremente diferenciado.

Figura 6. Micrografía de próstata Gleason 1



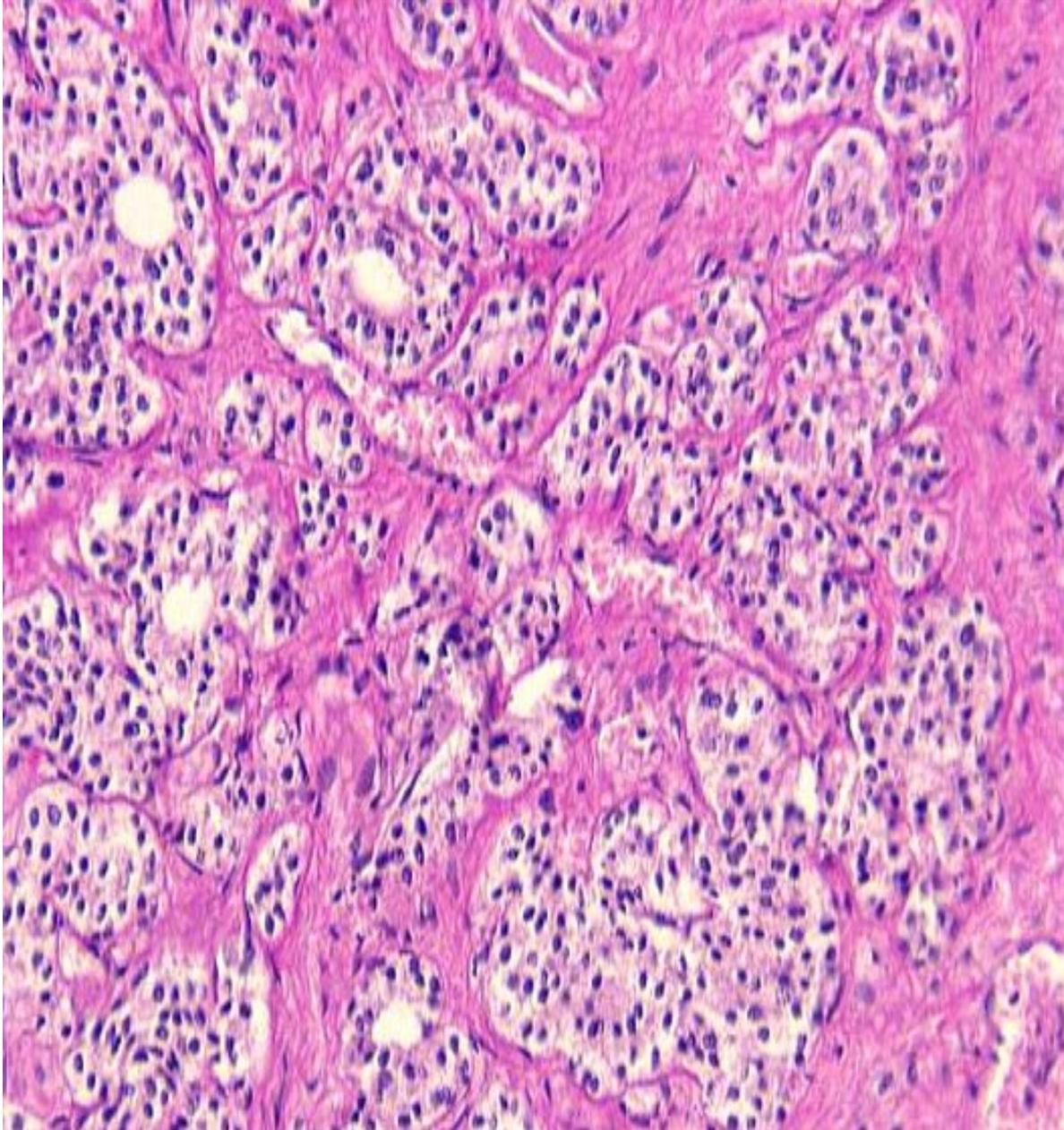
Optica Próstata Microscopía - Gleason 1: Patrón morfológico con presencia de glándulas uniformes, pequeñas, adosadas entre si, sin estroma intermediario (sin invasión) y con límites periféricos netos.

Figura 7. Micrografía de próstata Gleason 2



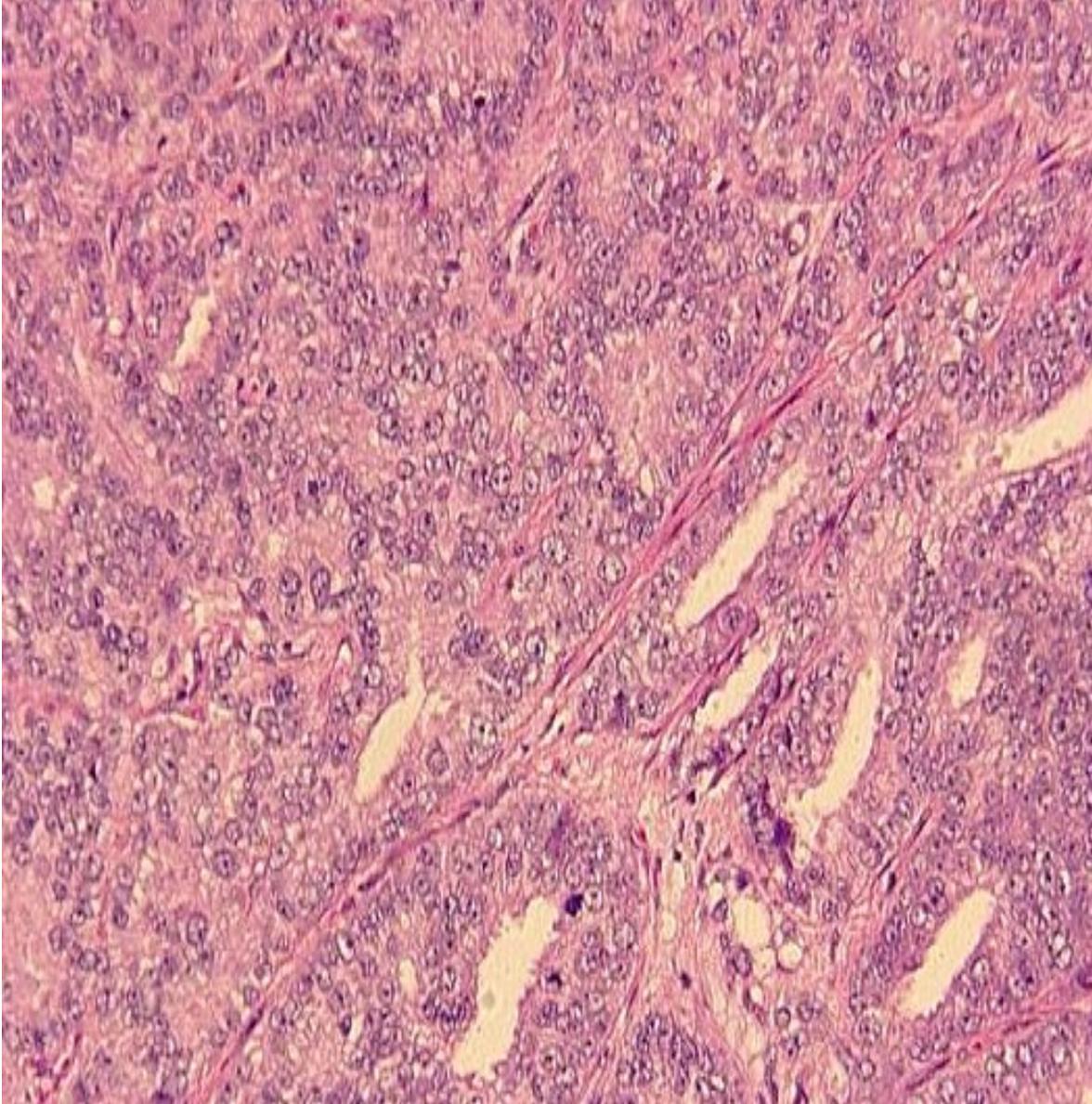
Microscopía Óptica Próstata - Gleason 2: presencia de glándulas de talla pequeña, aisladas, con acinos más irregulares que el grado precedente, los cuales están densamente empaquetadas y separados de poco estroma.

Figura 8. Micrografía de próstata Gleason 3



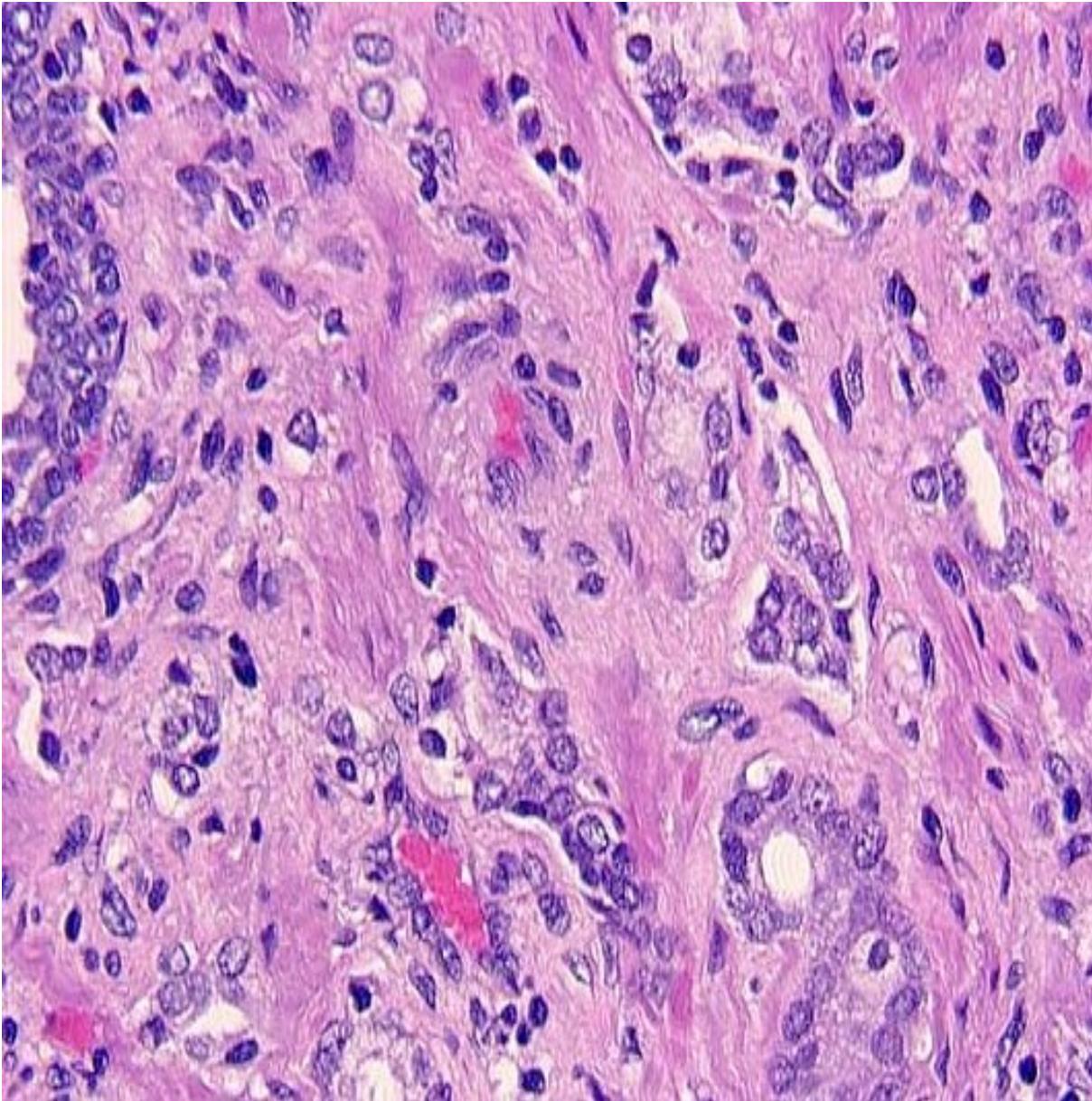
Microscopía Óptica Próstata - Gleason 3: glándulas irregulares de talla variable, con imágenes de invasión del estroma. Cuando se ven glándulas muy pequeñas o agregados de células pequeñas se gradúa como 3b y 3c cuando se advierte un patrón cribiforme o papilar.

Figura 9. Micrografía de próstata Gleason 3A



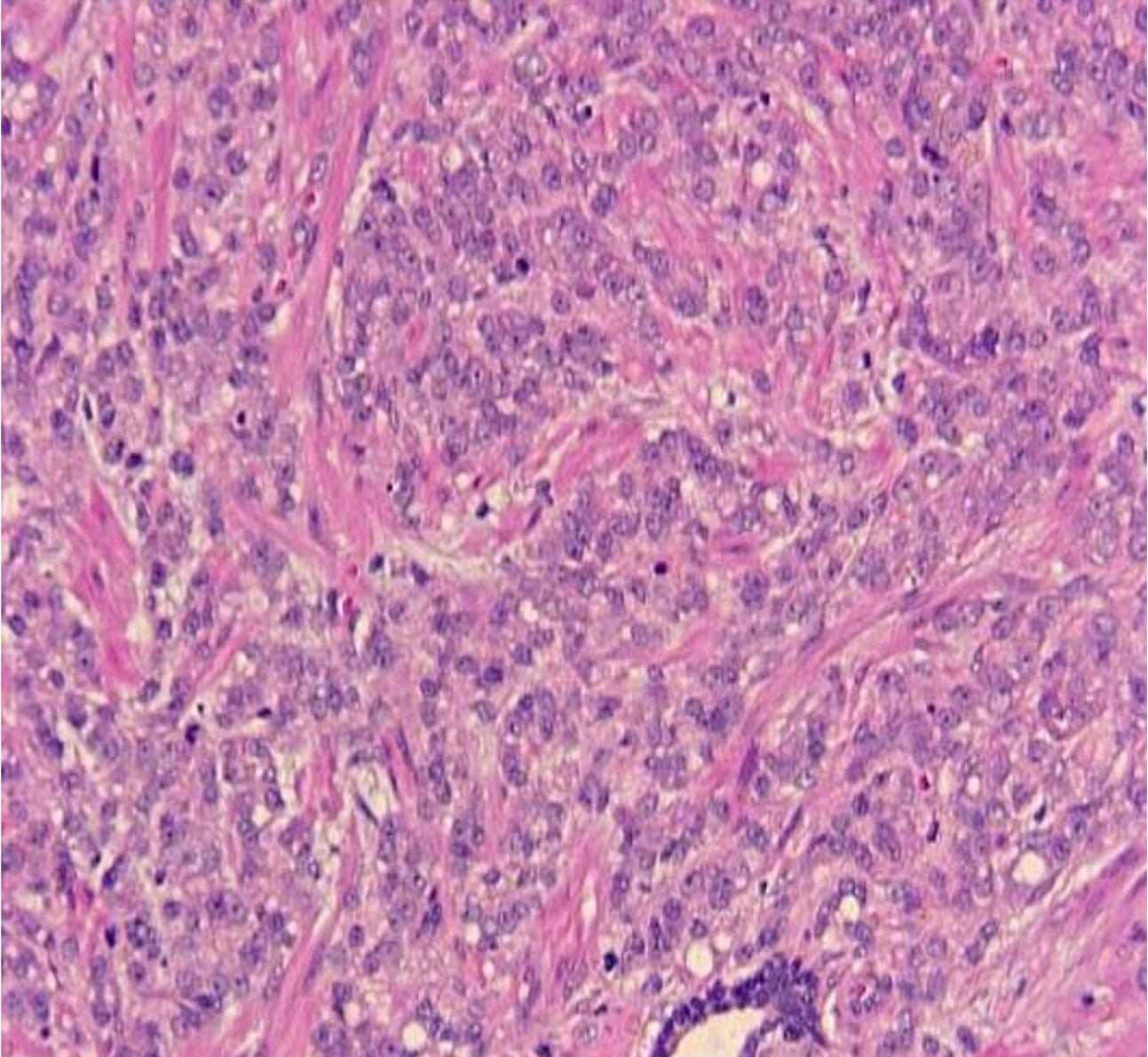
Microscopía Óptica Próstata - Gleason 3: Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, en el que se ven luces glandulares bien conformadas con poco estroma intermedio. El epitelio muestra una moderada a marcada anaplasia nuclear. Correspondería a un grado 3 de Gleason con un grado nuclear III de Mostofi

Figura 10. Micrografía de próstata Gleason 4



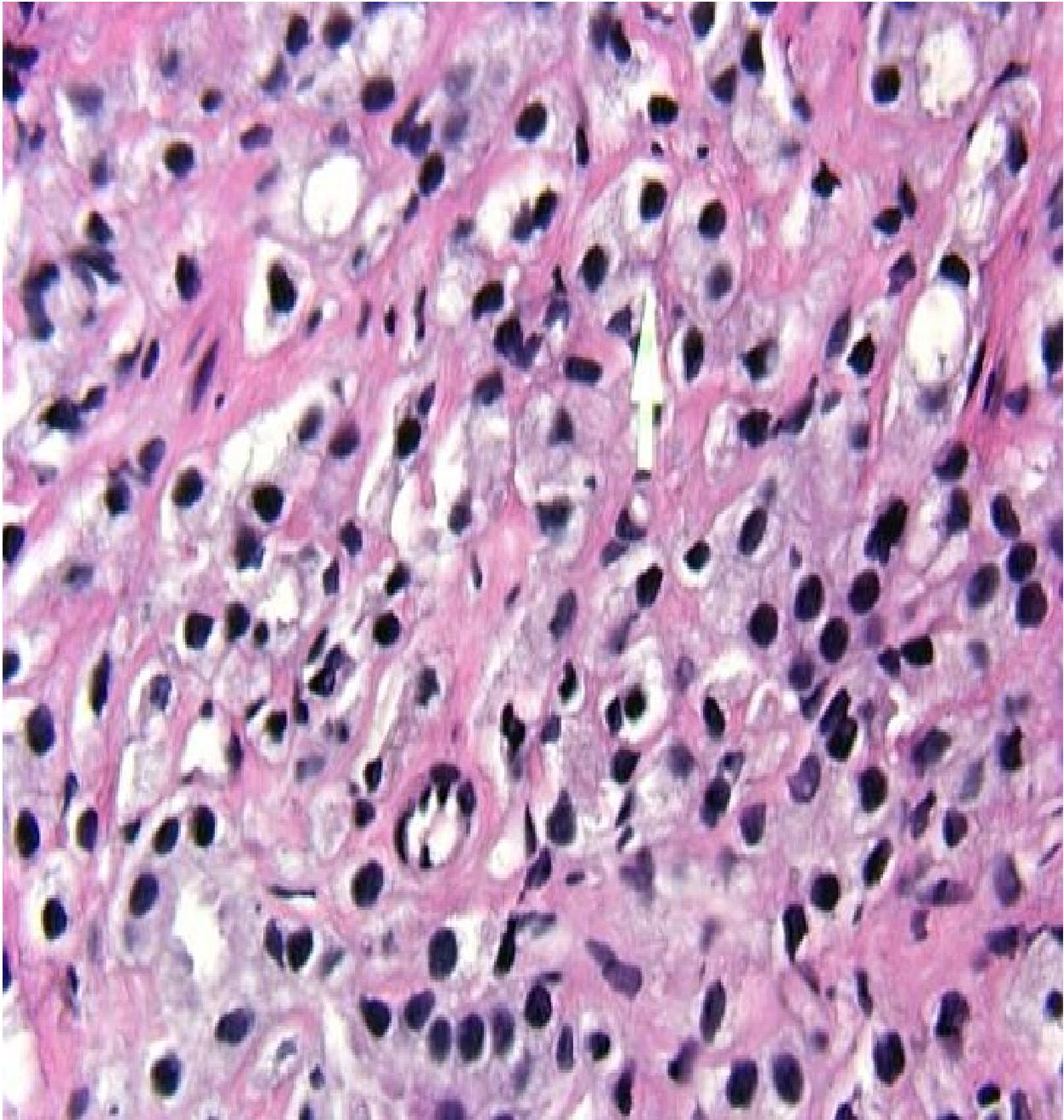
Microscopía Óptica Próstata - Gleason 4: Ausencia de formación glandular con una marcada anaplasia nuclear. Se correspondería con un grado III de Mostofi o con un adenocarcinoma pobremente diferenciado

Figura 11. Micrografía de próstata Gleason 4A



Microscopía Óptica Próstata - Gleason 4: Sábanas de células de talla grande y citoplasma pálido con patrón infiltrativo invasor. Se correspondería con un grado 4 de Gleason y III de Mostofi dada la marcada anaplasia nuclear sin formar glándulas evidentes.

Figura 12. Micrografía de próstata Gleason 5



Microscopía Óptica Próstata - Gleason 5: Neoplasia en la que hay elementos celulares anaplásicos, de elementos celulares de talla pequeña y núcleos hipercromáticos entre los que ocasionalmente se puede identificar formaciones glandulares (flecha) o vacuolas intracitoplásmicas.

2.2 . DIAGNÓSTICO DEL LABORATORIO

El PSA (Prostate-specific antigen) es una glicoproteína (serinproteasa) producida exclusivamente por las células epiteliales de la próstata y en pequeñas cantidades por otras glándulas. Esta glicoproteína normalmente aumenta la movilidad de los espermatozoides²³.

En el cáncer de próstata esta proteína aumenta su salida hacia el torrente sanguíneo a través de los vasos y tejidos linfáticos que pasan por la próstata.

2.2.1. MÉTODO DE ANÁLISIS:

Normalmente se realiza añadiendo al suero a probar un anticuerpo monoclonal . Este anticuerpo se fijará solo a las PSA reconocidas, los que quedan libres se eliminan por un lavado²⁵.

Luego se aplica un marcador radioactivo o enzimático para medir la cantidad de este anticuerpo que se ha fijado, lo que representa la cantidad de PSA que existe en el suero testado.

Hay modificaciones de este análisis con técnicas de doble sándwich con dos monoclonales, o con diferentes marcadores para la detección.

La elevación del PSA-libre indica hiperplasia benigna de próstata, si la elevación es de la PSA-conjugada es mas indicativo de cáncer. Pero la medición habitual detecta tanto la forma libre como la conjugada de PSA.

Se están desarrollando mediciones específicas de ambas para mejorar la sensibilidad de este análisis. Los resultados del PSA se reportan en ng/ml, es decir, nanogramos por mililitro.

Por lo general, se consideran normales los resultados que están por debajo de 4 ng/ml. Si su nivel es mayor de 4, pero menor de 10, sus probabilidades de contraer cáncer de la próstata son de 25%. Si es mayor de 10, sus probabilidades son mayores. En la tabla número 3 se observan los niveles de PSA y su relación con la edad.

No obstante, otros factores aparte del cáncer pueden hacer que aumenten los niveles de PSA, el nivel de PSA también aumenta lentamente mientras avanza la edad del paciente.

Tabla 3. Niveles de PSA

EDAD	NIVELES
De 40-49 años	0.0-2.5 ng/ml
De 50-59 años	0.0-3.5 ng/ml
De 60-69 años	0.0-4.5 ng/ml
De 70-79 años	0.0-6.5 ng/ml

3. MANEJO TERAPEÚTICO

3.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HORMONAL

3.1.1 CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Las hormonas son sustancias químicas producidas por glándulas del organismo que circulan por el torrente sanguíneo.

La hormonoterapia es el uso de hormonas con el fin de detener el crecimiento de las células cancerosas. Las hormonas masculinas (en especial la testosterona) pueden estimular el crecimiento del cáncer próstata^{37,38,39}.

Con el fin de detener este crecimiento se pueden administrar hormonas femeninas o medicamentos que reducen la producción de las hormonas masculinas.

La hormonoterapia utilizada en el tratamiento del cáncer de próstata puede incluir:

- **Los estrógenos** (hormonas que producen las características sexuales femeninas):

Pueden impedir que los testículos produzcan testosterona, se utilizan rara vez debido al riesgo de los efectos adversos peligrosos.

Los estrógenos actúan sobre el cáncer de próstata mediante varios mecanismos: inhibición de la producción de la LHRH (Factor liberador de la hormona luteinizante), parecen inhibir la producción adrenal de andrógenos, actúan directamente sobre la esteroidogénesis en las células de Leydig, tienen actividad citotóxica sobre las células tumorales prostáticas inhibiendo la DNA polimerasa y reduciendo la actividad de la 5 alfa reductasa y además las células estromales tienen receptores de estrógenos que pueden interactuar a través de la mediación de factores del crecimiento.

En 1993 se revisaron los resultados de 6 ensayos que agruparon 139 pacientes con CPHR (Cáncer de próstata hormono-resistente) tratados con altas dosis (0,5-2 g/día durante 7-10 días) de Fosfestrol IV (di fosfato de dietiethylbestrol) encontrando que no hay respuestas objetivas, disminución de PAS mayor del 50% en 37/99 pacientes y mejoría subjetiva en 74 pacientes (50%) con 7 complicaciones cardiovasculares y supervivencia media de 5 meses. Concluyen que las altas dosis de estrógenos tienen sólo actividad objetiva marginal en CPHR, pero pueden inducir respuesta subjetiva, teniendo poca toxicidad^{34,35}.

Esta respuesta subjetiva y baja morbilidad no ha sido reproducida por Ahmed , que en su serie de 17 pacientes tratados con altas dosis de Fosfestrol (inyección diaria IV de 1104 mg durante 7 días) no encuentran respuesta objetiva ni subjetiva y sí morbilidad importante asociada, no recomendándolo en estos pacientes. Ahmed explica las diferencias con lo reportado por Droz porque en el estudio de éste los criterios de selección de los pacientes eran diferentes, algunos pacientes no habían sido tratados previamente con bloqueo androgénico y no está claro cuantos de estos pacientes no respondieron al bloqueo androgénico previo, las dosis de Fosfestrol también variaban.

En cualquier caso la duración media de la respuesta es en general baja (3,8 + 1,6 meses)³⁸.

Un estudio publicado en el año 2000 ³⁹, con el uso oral continuo de bajas dosis (100 mgr tres veces al día) de Fosfestrol muestra una alta respuesta en el descenso mayor del 50% del PSA (79%) con una duración media de 7 meses y mejoría del dolor en el 53% de los casos, concluyendo los autores que el papel de los estrógenos en estos pacientes debe ser redefinido.

Smith⁵¹ reporta recientemente los resultados de un ensayo fase II con dietilestilbestrol con un descenso del PSA en el 43% de los casos. Farrugia⁵⁴ , por su parte, obtiene buenos resultados con dosis bajas de estilbestrol (1 mg/día) combinado con hidrocortisona (40 mg/día) en una serie de 34 pacientes en los que reporta un descenso mayor o igual del 50% del PSA en el 61% y mejoría de la sintomatología en el 75% de los casos, durante un tiempo medio de 6 meses.

- **Los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante** también pueden impedir que los testículos produzcan testosterona, ejemplos leuprolide, el goserelín y el buserelín.

Los análogos de la LHRH (Factor liberador de la hormona luteinizante) como la goserelina, nafarelina, buserelina y acetato de leuprolido producen supresión gonadal cuando las concentraciones sanguíneas son continuas más que pulsátiles.

El acetato de leuprolide se inyecta por vía subcutánea diariamente en dosis de 1 mg (o se administra un depósito de leuprolido una vez al mes o cada tres meses) para el tratamiento del cáncer de próstata.

- **Los antiandrógenos** pueden bloquear la acción de los andrógenos, ejemplo la flutamida y la bicalutamida.

La combinación de un agonista de la GnRH (factor liberador de la gonadotropina) y flutamida, un andrógeno antagonista puede prevenir la estimulación inicial y proporcionar inhibición más eficaz de la actividad androgénica .

- **Los fármacos** que pueden impedir que las glándulas suprarrenales produzcan andrógenos ejemplo ketoconazol y la aminoglutetimida.

El ketoconazol es un imidazol sintético con efectos antifúngicos y antiandrógenicos, con acción inhibitoria de la esteroidogénesis gonadal y adrenal, resultado de la inhibición de las enzimas dependientes del citocromo P450: 17 alfa hidroxilasa, 11 beta hidroxilasa, 17-20 hidroxilasa y 20, 22 desmolasa^{19,20}.

En combinación con hidrocortisona Bok y Small¹⁹ han reportado una disminución del PSA en 60% de los pacientes, con una duración media de la respuesta de 5-6 meses, algunos de ellos superior a 2 años.

Mahler encuentra una respuesta objetiva en torno a un 15%²⁰. Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos) que ocurren en el 15% de los pacientes, usualmente manejables.

En España, el grupo de Blasco (encuesta) utiliza la asociación de Ketokonazol a dosis de 200 mg/8h y prednisona 30 mg/8h y reportan un descenso de PSA > o igual del 50% en el 20% de sus pacientes, desaparición de los síntomas en el 20%, disminución de los síntomas en un 80% y respuesta objetiva en partes blandas en el 40%, siendo la duración media de estas respuestas entre 6 y 7 meses y la supervivencia media de 10 meses. Su serie, no obstante, es muy corta con tan solo 5 pacientes.

La experiencia en el Hospital Miguel Servet incluye un total de 37 pacientes tratados con ketokonazol a dosis de 400 mg/8h e hidrocortisona a dosis de 20 mg por la mañana y 10 mg por la noche, obteniendo un descenso del PSA > o igual del 50% en el 54% de los pacientes y respuesta sintomática en el 69,2%. La duración media de la respuesta del PSA ha sido de 5,8 meses (2-15) y la toxicidad se ha producido en un 27%, siempre de índole digestiva o elevación de transaminasas, fácilmente tolerable. La diferencia con respecto al grupo anterior, con mayor tasa de respuesta del PSA puede ser debido a la más alta dosis de ketokonazol utilizada. De hecho los resultados son parecidos a los publicados por Bok y Small¹⁹, que utilizaron el mismo régimen terapéutico.

3.1.2 MECANISMO DE ACCIÓN

La testosterona, la principal hormona testicular, es un esteroide C₁₉, con un grupo –OH en la posición 17 (Figura 13).

Se sintetiza a partir del colesterol en las células de Leydig; también se forma a partir de la androstenediona que secreta la corteza suprarrenal.

Las vías biosintéticas de todos los órganos endocrinos que producen hormonas esteroideas son similares, sólo difieren en los sistemas enzimáticos que contienen. En las células de Leydig no existen las hidrolasas 11 y 21 que se encuentran en la corteza suprarrenal, pero existe una 17 α -hidroxilasa. Por tanto, la pregnenolona se hidroxila en la posición 17 y luego es sometida a división de la cadena lateral para formar la DHEA (Dihidroepiandrosterona)²⁰.

La androstenediona también se forma a través de la progesterona y la 17 α -hidroxiprogesterona, pero esta vía es menos importante en los humanos.

Posteriormente la DHEA y la androstenediona se convierten en testosterona.

La secreción de testosterona está bajo control de la LH (Hormona luteinizante) y el mecanismo por el cual ésta estimula a las células de Leydig incluye el aumento en la formación de cAMP a través del receptor en serpentina para LH y proteína G_s. El cAMP aumenta la síntesis de colesterol a partir de ésteres de colesterilo y la conversión de colesterol en pregnenolona mediante la activación de la proteincinasa A.

El ritmo de secreción de la testosterona es de 4 a 9 mg diarios (13.9 a 31.33 μ mol/día) en los varones adultos normales.

Además de sus acciones durante el desarrollo, la testosterona y otros andrógenos ejercen un efecto de retroalimentación inhibitoria en la secreción hipofisiaria de LH; desarrollan y mantienen los caracteres sexuales secundarios; tiene efectos anabólicos proteico y promotor del crecimiento importante y, junto con la FSH mantienen la espermatogénesis.

Al igual que otros esteroides, la testosterona se une con un receptor intracelular y luego el complejo receptor-esteroide se une con el DNA en el núcleo, con lo cual se facilita la transcripción de varios genes.

Además, la testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por acción de la 5 α -reductasa en algunas células blanco (figuras 13 y 14) y la DHT se une con el mismo receptor intracelular que la testosterona. La DHT también circula en la sangre y la concentración plasmática es de 10 veces menos que la de la testosterona.

Los complejos testosterona-receptor son menos estables que los complejos DHT-receptor en las células blanco y se adaptan con menor efectividad al estado de unión con el DNA. Existen dos 5α - reductasas en los humanos, codificadas por distintos genes. El tipo 1 está presente en la piel de todo el cuerpo y es la enzima dominante en la piel del cabello. El tipo 2 de la enzima se encuentra en la piel de la región genital, la próstata y otros tejidos genitales.

Los complejos testosterona-receptor son causantes de la maduración de las estructuras del conducto de Wolf y, por consiguiente, de la formación de los genitales internos masculinos durante el desarrollo., estos complejos también son la principal causa del crecimiento de la próstata.

Figura 13. Biosíntesis de testosterona⁴³

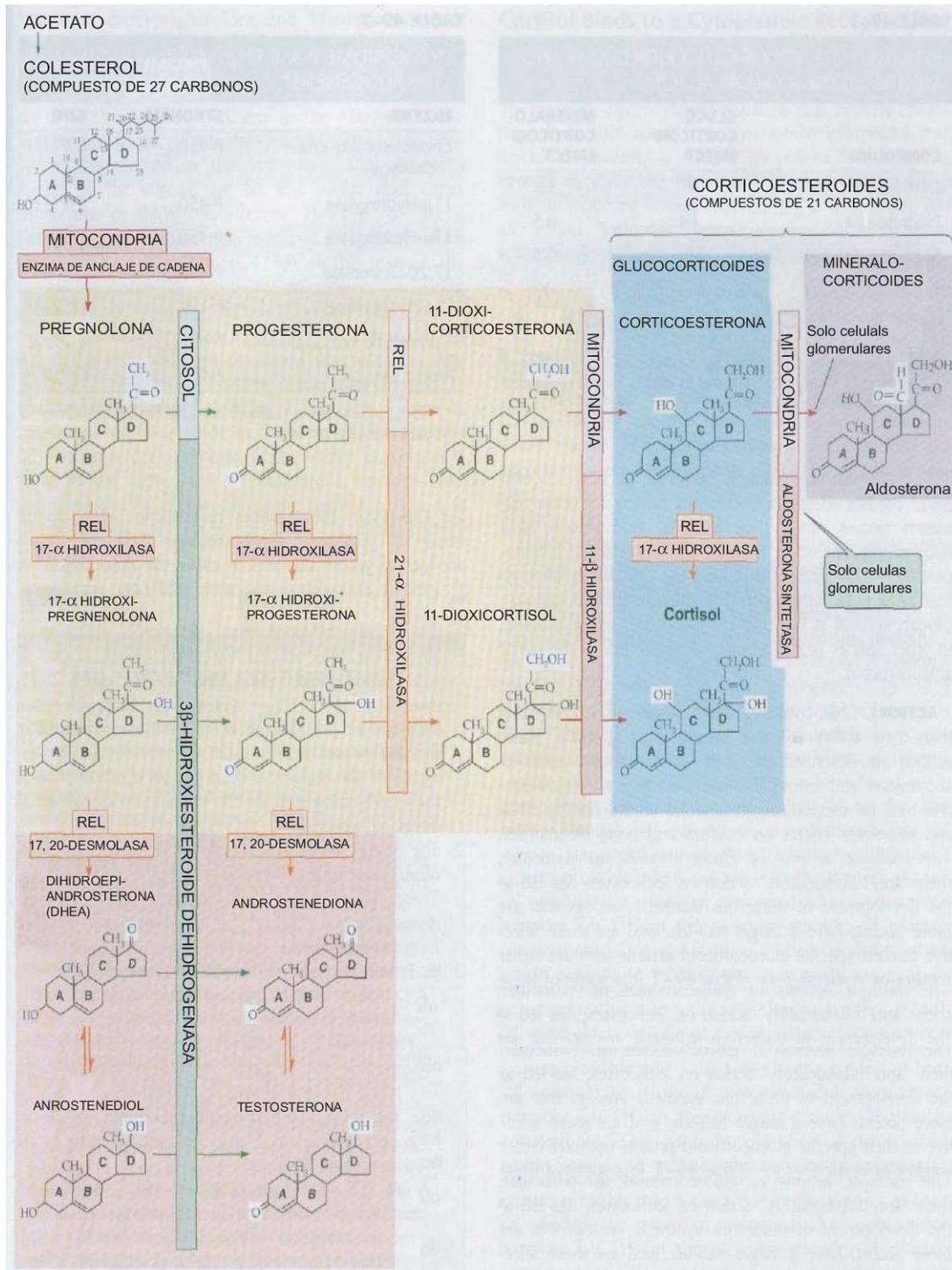


Figura 14. Representación esquemática de las acciones de la Testosterona²¹

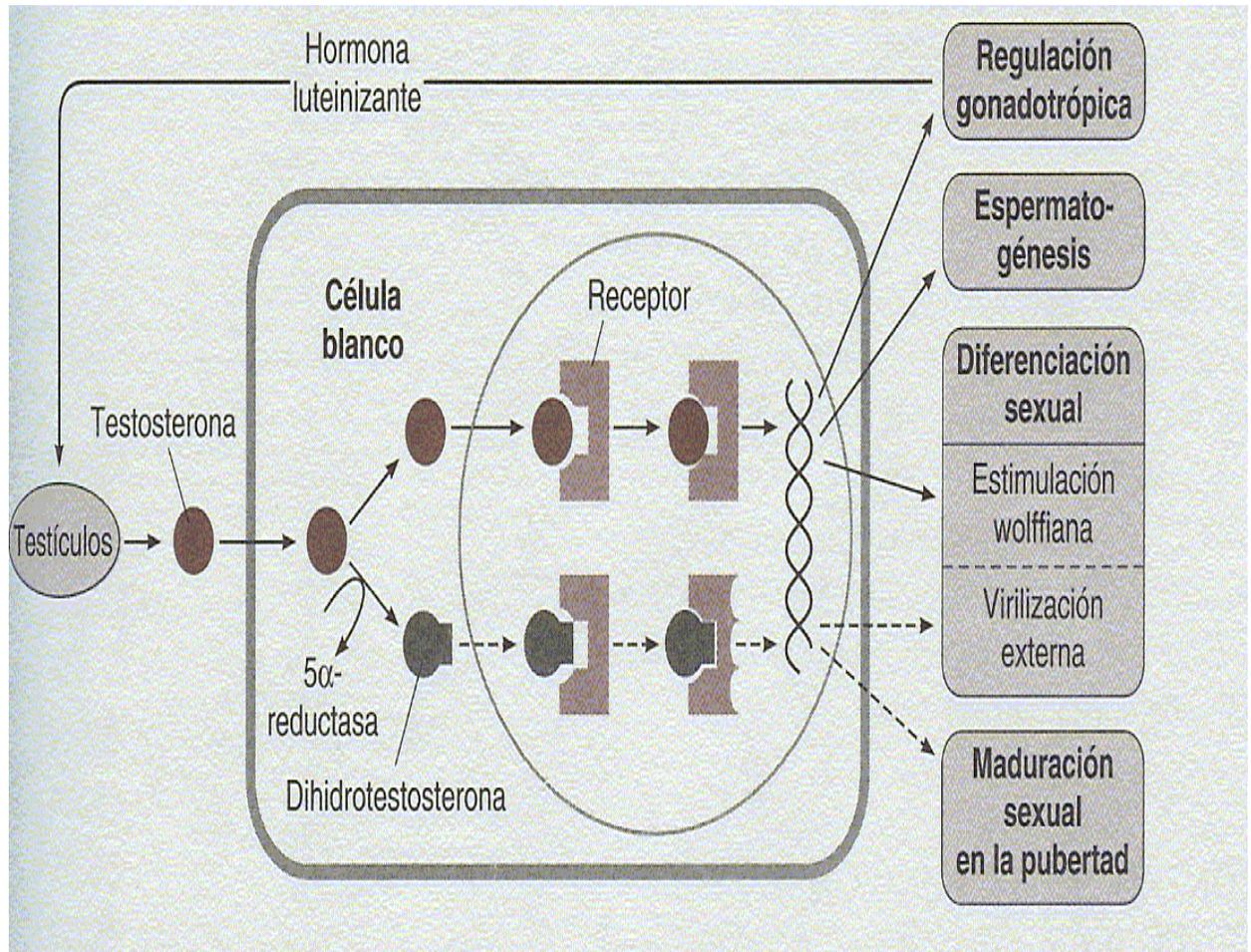


Figura 15. Fisiología de las células de Leydig y Sertoli⁴³

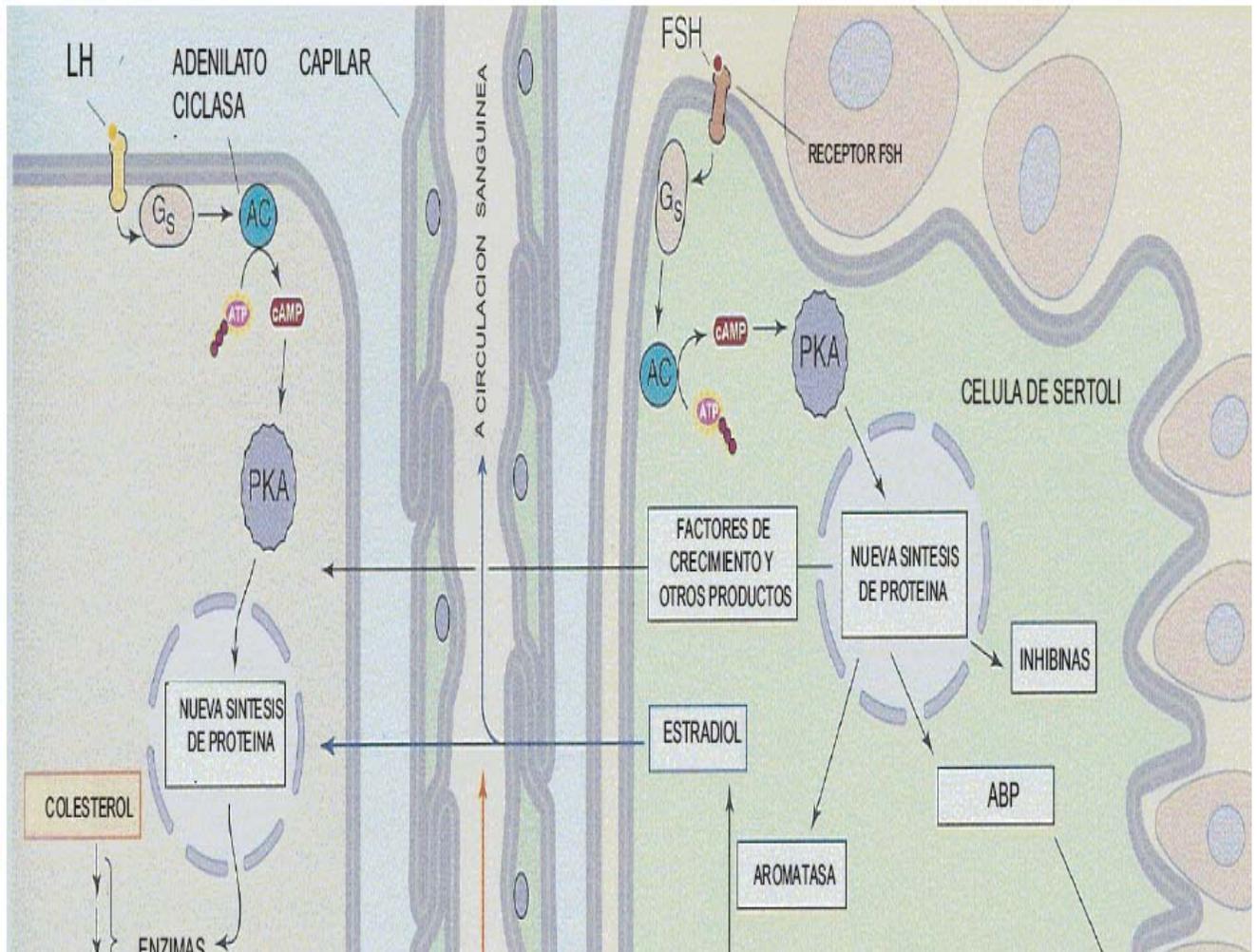
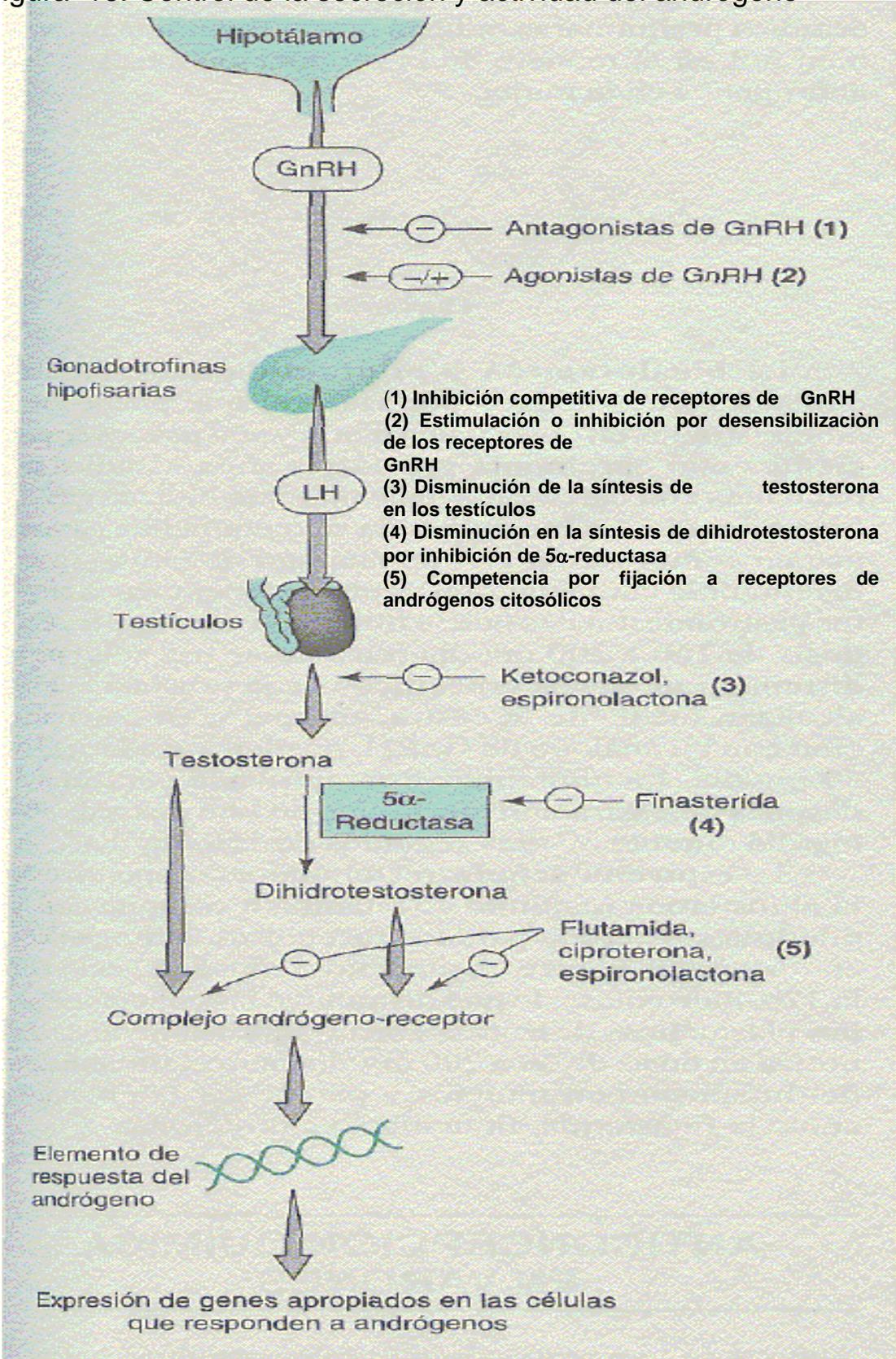


Figura 16. Control de la secreción y actividad del andrógeno²⁰



3.1.3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS QUE SE UTILIZAN EN LA HORMONOTERAPIA

3.1.3.1 BICALUTAMIDA

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide que carece de otra actividad endócrina. Se une a los receptores de andrógeno sin activar la expresión genética, inhibiendo así el estímulo androgénico. Esta inhibición conduce a la regresión de los tumores prostáticos. Su actividad antiandrogénica se encuentra casi exclusivamente en el enantiómero (R)^{22,38}.

La absorción de bicalutamida es buena después de la administración oral. El enantiómero (S) se elimina rápidamente, el enantiómero (R) tiene una vida media de eliminación del plasma de aproximadamente una semana, con la administración diaria se acumula de alrededor de 10 veces en el plasma.

La bicalutamida se une fuertemente a las proteínas (96%) y se metaboliza ampliamente (oxidación y glucoronidación), sus metabolitos se eliminan por las vías renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

Bicalutamida a dosis altas

Es un antiandrógeno no esteroideo que obtiene discretos resultados a dosis altas (150 mg/día) en el CPHR. Joyce¹⁷ reportan un descenso del PSA superior al 50% durante 2 meses en un 22% de 31 pacientes, que se eleva a un 43% en los pacientes tratados previamente con flutamida.

La experiencia en el Hospital Miguel Servet³⁰ se limita a 15 pacientes, habiendo obtenido respuesta bioquímica tan solo en el 13,3% de los mismos, de una duración media corta (3,1 meses [2,1-5,7]). La respuesta sintomática se produjo también solo en el 13%.

Reacciones adversas:

En general es bien tolerado. La acción farmacológica de bicalutamida puede dar lugar a bochornos, prurito, mastalgia y ginecomastia. La dosis de bicalutamida de 50 mg puede asociarse a diarrea, náusea, vómito, astenia y piel seca.

Bicalutamida de 150 mg puede estar asociado con dolor abdominal, depresión, astenia, dispepsia, alopecia, hirsutismo, náusea, disminución de la libido y hematuria

3.1.3.2 GOSERELINA

La goserelina esta indicada en el tratamiento de cáncer de próstata en donde la manipulación hormonal resulta adecuada²².

Es un análogo sintético de la LHRH natural, administrándola 10.8 mg crómicamente se produce una inhibición de la secreción pituitaria de LH, lo que conduce a un descenso de las concentraciones de testosterona en el suero del hombre.

Se administra una vez cada cuatro semanas como inyección subcutánea de liberación lenta. Aunque las concentraciones de testosterona caen hasta 10 % de sus valores iniciales después de un mes con estos medicamentos, inicialmente aumentan de manera importante. Este incremento suele relacionarse con brote de actividad tumoral y aumento en los síntomas.

La goserelina se enlaza poco a las proteínas y tiene una vida media de eliminación en suero de dos a cuatro horas en pacientes con función renal normal. La vida media aumenta en pacientes con deterioro de su función renal.

No existen cambios significativos en la farmacocinética del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática.

Después de la administración de goserelina se han reportado artralgias, parestesias no específicas, erupciones cutáneas generalmente moderadas y que a menudo muestran su regresión al suspender el tratamiento, asimismo se han observado ocasionalmente cambios en la presión sanguínea (hipotensión o hipertensión).

En el hombre, los efectos farmacológicos consisten en bochornos, sudación y disminución de la potencia sexual, que rara vez requieren la suspensión del tratamiento, raramente se presenta ginecomastia y sensibilidad mamaria.

Al principio del tratamiento, los pacientes con cáncer de próstata pueden presentar un aumento temporal de dolor óseo, que puede tratarse en forma sintomática.

El uso de agonistas de LHRH en hombres puede causar una reducción en la densidad mineral ósea.

Hasta el momento no se ha informado de interacción medicamentosa en el tratamiento de acetato de goserelina.

En el tratamiento crónico de ratones, aplicando dosis múltiples iguales que en los humanos, se observaron cambios histológicos en algunas regiones del aparato digestivo, lo cuales se manifestaron por hiperplasia de las células de los

islotos pancreáticos y por una condición proliferativa benigna en la región pilórica del estomago, también informado como una lesión espontánea en estas especies.

La dosis y vía de administración sugerida es un implante de acetato de goserelina de 10.8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada tres meses

3.1.3.3. BUSERELINA

Está indicado en el tratamiento de cáncer de próstata hormonodependiente avanzado. La buserelina es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), con mayor actividad biológica que la hormona natural^{22,42}.

Después de la administración repetida de la buserelina, se inhibe significativamente la secreción de gonadotropinas y de esteroides gonadales.

El efecto farmacológico se atribuye a la regulación de la baja de los receptores LHRH hipofisarios,

En el hombre, la eliminación de la liberación de gonadotropinas ocasiona una reducción prolongada de la síntesis y la secreción de testosterona.

Este efecto supresor depende de la dosis diaria, de la frecuencia de aplicación y de la duración del tratamiento.

Aun cuando las concentraciones séricas de buserelina se encuentren por debajo de los límites detectables, la liberación de gonadotropinas se mantiene debido a su unión sostenida a los receptores de la adenohipófisis.

Mientras la liberación de gonadotropinas es inhibida durante el tratamiento prolongado con buserelina, no se modifica directamente la secreción de otras hormonas hipofisarias (hormona de crecimiento, prolactina, ACTH, TSH).

Sin embargo, la deficiencia de estrógenos puede conducir a un secreción disminuida de la hormona de crecimiento y de la prolactina. La secreción de esteroides suprarrenales permanece sin cambios. La tolerancia local a los implantes de buserelina es buena y la reacción del tejido en el sitio de inyección es mínima.

La buserelina es tan eficaz como la orquiectomía para el tratamiento de cáncer prostático, tiene la ventaja de ser reversible y de provocar menor estrés psicológico al paciente.

La buserelina es soluble al agua. Cuando se administra por vía subcutánea u absorción es segura. El 70% de la buserelina está biodisponible después de la inyección subcutánea de 200 μg , la buserelina es ineficaz después de su administración oral. La buserelina se acumula de preferencia en el hígado y en los riñones, así como en la adenohipófisis, su órgano blanco biológico.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 80 minutos después de la administración subcutánea.

La buserelina circula en el suero predominantemente en su forma activa intacta. La unión a proteínas es de aproximadamente 15%. La buserelina y sus metabolitos inactivos son excretados por vía renal y biliar. La concentración sérica y la excreción de buserelina en orina son directamente proporcionales.

En el hombre, aproximadamente 50% de la buserelina intacta se excreta en la orina.

La buserelina es metabolizada por peptidasas (piroglutamil peptidasa y endopeptidasas semejantes a la quimotripsina) en el hígado y los riñones, así como en el tracto gastrointestinal, y por estos medios es inactivada.

En la hipófisis, la buserelina unida a receptor es inactivada por enzimas membranales.

Se recomienda la administración de un antiandrógeno como terapia coadyuvante, aproximadamente 5 días antes de iniciar el tratamiento con buserelina. El tratamiento antiandrógeno debe continuarse concomitantemente con el de buserelina durante 3 a 4 semanas. Al cabo de este tiempo, los niveles de testosterona suelen haber descendido hasta los valores deseados.

En los diabéticos, las concentraciones de glucosa en sangre deben ser verificadas regularmente (por riesgo de deterioro del control metabólico).

Los pacientes con historia de depresión deben ser monitoreados cuidadosamente y tratados si es necesario (por riesgo de recurrencia o empeoramiento de la depresión).

El tratamiento con buserelina puede inducir: deterioro en los niveles de la presión sanguínea en los pacientes con hipertensión.

Reacciones de hipersensibilidad que pueden manifestarse como rubefacción, prurito, erupciones cutáneas y asma alérgica con disnea; así como en casos aislados, que pueden producir choque anafiláctico. Cefalea, palpitaciones, nerviosismo, alteraciones del sueño, cansancio, somnolencia, alteraciones de la memoria y la concentración, inestabilidad emocional, ansiedad.

En casos raros, puede desarrollarse depresión. Dolor y molestias musculoesqueléticas.

Dosis y vía de administración: El contenido de la jeringa, equivale a 6.3 mg de buserelina en el implante de 2 meses y de 9.45 mg en el implante se 3 meses.

3.1.3.4. ACETATO DE LEUPROLIDE

El acetato de leuprolide está indicado en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado. Es un nonapétido sintético análogo natural de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH o LHRH), posee mayor potencia que la hormona natural⁵⁸.

En animales machos fueron estudiados los efectos del fármaco en tumores de próstata andrógeno dependiente. Las ratas implantadas con tumores prostáticos recibieron dosis subcutáneas de 1 a 1000 mcg una o dos veces al día por 20 días o 12 semanas, el crecimiento del tumor fue retardado y la supervivencia se incrementó; los testículos, la próstata y las vesículas seminales disminuyeron.

En la rata, el acetato de leuprolide es inicialmente 70 a 80 veces más potente que la GnRH natural. Sin embargo, con la administración repetida inhibe la producción de testosterona.

En humanos, la administración repetida de acetato de leuprolide disminuye los niveles de andrógenos y da como resultado la supresión de la esteroidogénesis testicular.

Estudios realizados en humanos mostraron que la administración de acetato de leuprolide resulta en un aumento inicial en los niveles circulantes de hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), conduciendo a un incremento transitorio en los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dehidrotestosterona). Sin embargo, la administración continua de acetato de leuprolide resulta en la disminución de los niveles de esteroides sexuales; en el hombre, reduce la testosterona a niveles prepuberales o de castración.

El acetato de leuprolide no es activo administrado por vía oral, administrado por vía subcutánea la biodisponibilidad es comparable a la de la administración intravenosa. No ha sido determinada la farmacocinética en pacientes con deterioro renal o hepático.

Después de la administración de acetato de leuprolide a una dosis de 3.75 mg en pacientes con cáncer de próstata, la dosis de por vía subcutánea o intramuscular proporciona un promedio de concentración en plasma al final del mes de 0.7ng/ml y 1.0 ng/ml respectivamente. Posterior a la administración única de 11.25 mg se observó un rápido aumento de la concentración. Tres horas

después de la inyección se vio un efecto pico plasmático promedio de 21.82 (+-11.24) ng/ml. Entre los 7 y 14 días se alcanzó un nivel estable. A la cuarta semana la concentración plasmática de leuprolide fue de 0.26 (+-0.1) ng/ml después disminuyó a una concentración plasmática promedio de 0.17 +-0.08 ng/ml a las 12 semanas.

Reacciones adversas:

- Aparato cardiovascular: edema
- Sistema gastrointestinal: náusea, vómito.
- Sistema endocrino: disminución del tamaño testicular, bochornos, sudor, impotencia.
- Sistema nervioso central y periférico: dolor generalizado.
- Sistema respiratorio: disnea.

También se presentaron con menor incidencia arritmias cardiacas, mialgias, insomnio, ginecomastia, anorexia, diarrea, disminución de la libido, dolor óseo, parestesias, dermatitis, reacciones locales en el sitio de la inyección, crecimiento del pelo, dolor testicular, molestias articulares.

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacción de medicamentos; sin embargo, como el acetato de leuprolide es un péptido que se degrada principalmente por peptidasas y no por enzimas del citocromo P-450 y su unión a proteínas plasmáticas es de 46%, no se espera que ocurran interacciones.

3.1.3.5. FLUTAMIDA

La Flutamida está indicada en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata en pacientes no tratados previamente, en pacientes con falla al manejo con agentes hormonales o en combinación con algún agonista de la hormona LHRH²².

La Flutamida es un agente antiandrogénico, acetanilíco, no esteroide con actividad por vía oral. Ejerce su efecto antiandrogénico al competir con la testosterona y su principal metabolito, la dihidrotestosterona por los sitios de combinación de los andrógenos con los receptores citoplasmáticos en las células blanco prostáticas. Interfiere también con la retención del complejo receptor andrógeno-dependiente de las células neoplásicas.

Es un profármaco que depende de una hidroxilación para ser activa. Después de la administración oral se absorbe en el intestino en forma casi completa; a los 30 minutos puede detectarse en el plasma y alcanza su concentración plasmática máxima de 2 a 3 horas después.

El análisis de plasma, orina y heces de tres varones voluntarios sanos después de una dosis de 200 mg de flutamida marcada con tritio reveló que el medicamento es absorbido rápida y completamente, excretado principalmente por orina y aproximadamente 4.2% de la dosis se excreta por heces en 72 horas.

La radiactividad en plasma mostró que la flutamida se metaboliza rápida y extensamente, de tal forma que la flutamida comprende el 2.5% de la radiactividad del plasma una hora después de la administración. Se han identificado por lo menos seis metabolitos en el plasma. El metabolito mayor del plasma, un derivado biológicamente activo derivado de un alfa hidroxilado, constituye el 23% del tritio en el plasma una hora después de la administración del medicamento.

El principal metabolito urinario es 2-amino-5-nitro-4-(trifluoro-metil) fenol, se liga a proteínas 92 a 94%.

La flutamida se metaboliza en el hígado. Los receptores citoplasmáticos de testosterona pueden bloquearse consecutivamente cuando la previa hidroxilación de flutamida en 2 hidroxiflutamida alcance concentraciones mil veces superiores a la testosterona natural.

Con la flutamida se obtienen niveles plasmáticos entre 5 y 10 veces más que la hormona androgénica natural en un lapso de 2 a 3 horas, luego de administrarse oralmente. La flutamida tiene una vida media plasmática de 6 horas, la cual se ve aumentada en pacientes geriátricos a 8-9 horas.

Las reacciones adversas más observadas son: ginecomastia, asociada algunas veces con galactorrea y mastalgia que desaparecen al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Reportadas con menor frecuencia están: diarrea, náusea y vómito, aumento del apetito, insomnio, cansancio, alteración transitoria de la función hepática que puede requerir en algunos casos monitoreo cuidadoso del paciente.

Las tabletas de la flutamida en combinación con agonistas LHRH pueden ser causa de bochornos, impotencia sexual, disminución de la libido.

Se recomienda una dosis diaria de 750 mg, fraccionada en tres tomas, de 250mg, es decir una tableta de preferencia después de los alimentos principales.

Figura 17. Estructura de la Flutamida

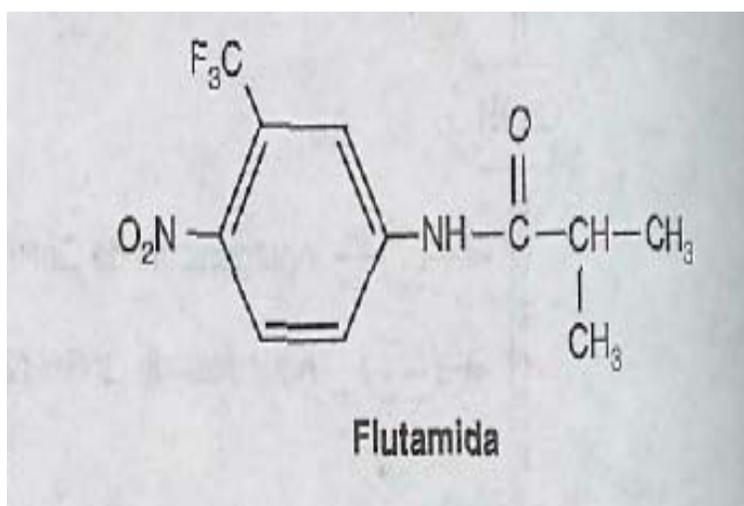


Tabla 4. Fármacos utilizados en el tratamiento de Cáncer Prostático (Hormoterapia)

TIPO DE AGENTE	NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL	SITIO DE ACCION	DOSIS USUAL	VIA DE ADMINITRACION
Hormona	Difostato de dietil-bestrol	Stilphostrol	Actúan directamente sobre la esteroidogénesis en las células de Leydig	50 mg	Subcutanea
Análogo de la hormona liberadora de las gonadotropinas	Buserelina	Suprefact Depot	Inhibe la secreción hipofisiaria de la hormona luteinizante; disminuye la testosterona y la dihidrotestosterona	6.3 mg de buserelina en el implante de 2 meses y de 9.45 mg en el implante se 3 meses.	Subcutanea
Análogo sintético de la LHRH natural	Goserelina	Zoladex	Inhibe la secreción hipofisiaria de la hormona luteinizante; disminuye la testosterona y la dihidrotestosterona	10.8 mg inyectado	Subcutanea
Nonapérido sintético análogo natural de la hormona GnRH o LHRH	Acetato de Leuprolide	Lucrin Depot	Suprime la esteroidogénesis testicular	1 mg diario	Subcutanea
acetanilíco, no esteroide	Flutamida	Fluken	Inhibición de receptores de andrógenos	250 mg tres veces al día	Oral
Antiandrógeno no esteroideo	Bicalutamida	Casodex	Inhibición de receptores de andrógenos	150 mg	Oral
Imidazol sintético	Ketoconazol	Conazol	Inhibe síntesis de testosterona	200mg/8h	Oral

3.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO HORMONAL

3.2.1 QUÍMIOTERAPIA

La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para eliminar las células cancerosas, se puede tomar en forma oral, o pueden introducirse en el cuerpo a través de una aguja que se inserta en la vena o músculo⁴⁰.

La quimioterapia se denomina un tratamiento sistémico porque el medicamento se introduce al torrente sanguíneo, viaja a través del cuerpo y puede destruir las células cancerosas fuera de la próstata.

Hasta la fecha, la quimioterapia no ha surtido un efecto significativo en el tratamiento del cáncer de próstata, generalmente se utiliza en pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente (CPHR). Por lo general, el oncólogo recomienda un solo medicamento o una combinación de ellos con el fin de destruir las células cancerígenas. Los medicamentos que pueden utilizarse para destruir el cáncer prostático, son:

Mitoxantrona
Estramustina
Vinplastina
Vincristina
Etoposido
Doxorrubicina
Cisplatino
Carboplatino
Paclitaxel

Los primeros ensayos con quimioterapéuticos son iniciados en 1973 por el National Prostatic Cancer Project en un intento de prolongar la supervivencia o mejorar paulatinamente a los pacientes con CPHR.

Los ensayos iniciales fase III comparaban el 5-Fluoracilo o la ciclofosfamida con la terapia estándar (segunda línea hormonal o radioterapia paliativa). Aunque no se demostró beneficio en la supervivencia con la quimioterapia, la diferencia en el tiempo hasta la progresión fue diferente estadísticamente.

Un estudio más reciente de 1993 que analiza los resultados de ensayos publicados entre 1987 y 1991 con 26 nuevos fármacos encuentra una respuesta objetiva del 8.7%, indicando que esta enfermedad todavía era relativamente quimiorresistente⁴⁹.

En los últimos 5 años, sin embargo, el concepto de que el cáncer de próstata es quimiorresistente ha quedado obsoleto. Varios factores han contribuido a este hecho: el antígeno prostático específico (PSA) ha conducido a la detección de la progresión de la enfermedad de forma precoz en pacientes que todavía pueden tener un estado general excelente, se han reevaluado los criterios de respuesta de los ensayos clínicos introduciendo el PSA y la calidad de vida, el conocimiento de la biología del CPRH ha permitido determinar nuevas formas de tratamiento y se dispone de nuevos fármacos más eficaces, destacando los agentes anti-matriz nuclear y antimicrotubulares⁵⁸.

3.2.1 AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS EN MONOTERAPIA

3.2.1.1 MITOXANTRONA

La mitoxantrona, derivado sintético del ametantrone relacionado estructuralmente con las antraciclinas, ejerce sus efectos citotóxicos inhibiendo la enzima nuclear topoisomerasa II, la cual juega un importante papel en la replicación y transcripción del DNA^{22,55}.

Su actividad antitumoral frente a células tumorales prostáticas ha sido demostrada en ratas, reduciendo el crecimiento tumoral comparándolo con controles no tratados. También se ha demostrado in Vitro e in vivo que tiene un efecto inhibitorio sobre el sistema inmune, actividad antiviral y potencial actividad antiangiogénica.

Su eficacia clínica, en monoterapia o en combinación con corticosteroides, ha sido examinada en CPRH en estudios fase II y III. El tratamiento combinado con mitoxantrona a dosis vía intravenosa (IV) de 12 mg /m² una vez cada tres semanas más pregnisona oral 10 mg/día ha mostrado buena eficacia clínica con mejoría del dolor y reducción de la analgesia en pacientes con CPRH. Los niveles de PSA descienden más del 50% en alrededor del 30% de los pacientes tratados con mitoxantrona, observándose en estudios fase III que la combinación con pregnisona produce mayor reducción que la pregnisona sola.

La principal dosis limitante del mitoxantrona es la mielotoxicidad, que ocurre en la mayoría de los pacientes pero no suele comprometer su vida. Tiene un perfil favorable de tolerabilidad si se compara con otros antineoplásicos como la doxorrubicina en lo que respecta a estomatitis, vómitos, alopecia y cardiotoxicidad.

3. 2.1.2. SURAMINA

La suramina es un agente antiparasitario clásico que tiene actividad antiproliferativa probablemente mediada por la inhibición de la unión de los factores de crecimiento a sus receptores⁵⁴.

Un ensayo fase III multi-institucional que engloba 76 centros de Estados Unidos y Canadá con 458 pacientes reclutados compara la suramina más hidrocortisona con placebo más hidrocortisona, mostrando que el 32% de los pacientes tratados con suramina logran una reducción de los niveles de PSA mayor del 50% comparado con 15% de los tratados con hidrocortisona sola, mejoría del dolor en el 43% versus 28%.

Sin embargo, no existen diferencias entre los dos grupos en términos de uso de narcóticos, regresión objetiva, calidad de vida global y supervivencia, por lo que en 1998 la FDA votó unánimemente la desaprobarción del uso de suramina en CPRH, concluyendo que la respuesta obtenida con los criterios del dolor utilizados no se traducían en un beneficio clínico.

Agentes anti- matriz nuclear y antitubulares: La matriz nuclear (parte integrante del núcleo que controla la función y organización del DNA y el procesamiento del RNA) y los microtúbulos (redes citoesqueléticas que juegan un papel en la diferenciación, movimiento y mitosis celular) se han convertido en los últimos años en las principales dianas del tratamiento en el CPRH. El fosfato de estramustina, los alcaloides de la vinca, el etopósido y los taxanos son fármacos que actúan en estos niveles.

3.2.1.3. ESTRAMUSTINA

Está indicada en el tratamiento del cáncer de próstata en etapa avanzada, especialmente en pacientes con tumores hormonales refractarios y como terapia primaria en aquellos pacientes que presentan factores de pronóstico indicativos de una pobre respuesta a la terapia puramente hormonal^{22,60}.

El fosfato de estramustina es el único fármaco antitumoral con una doble acción. La estrona y el estradiol son productos del metabolismo de la estramustina, y han demostrado tener actividad antigonadotrófica lo cual resulta en una disminución en los niveles de testosterona similar a aquella que se produce después de la castración quirúrgica.

La estramustina, es el metabolito citotóxico producido por desdofosforilación del compuesto original, llega por un metabolito posterior a convertirse en estromustina; ambos metabolitos tienen efectos antimitóticos en las células

tumorales. Estos efectos dependen de una inhibición en la formación de microtúbulos durante la metafase y un rompimiento de los microtúbulos en la interfase.

La estramustina se liga a una proteína presente en el tejido tumoral próstático y no a los receptores de esteroides conocidos, lo cual produce una acumulación del fármaco en el tejido que favorece la acción del fármaco en el sitio preciso donde se requiere su acción citotóxica.

La acción estrógena de la estramustina es débil, razón por la cual rara vez ocasiona depresión de la médula osea.

Los efectos en los microtúbulos han sido también demostrados en injertos de tumores prostáticos humanos in vivo. Se ha demostrado que la inhibición de la polimerización de los microtúbulos por la estramustina es debido a una interacción directa con la tubulina, modula la función de la glicoproteína P en la líneas celulares resistentes, por lo tanto se incrementa la acumulación intracelular del fármaco y se aumenta la citotóxicidad de fármacos administrados simultáneamente.

Esta capacidad moduladora puede ser la base de la sinergia encontrada en las células tumorales de la próstata humana in vitro entre la estramustina y otros agentes como el paclitaxel, vinblastina, etopósido y doxorubicina. Los datos que muestran un efecto sinérgico de la estramustina y el etopósido in vivo contra tumores.

Su eliminación del plasma parece ser multifásica y la excreción se realiza, principalmente por vía biliar.

Reacciones adversas:

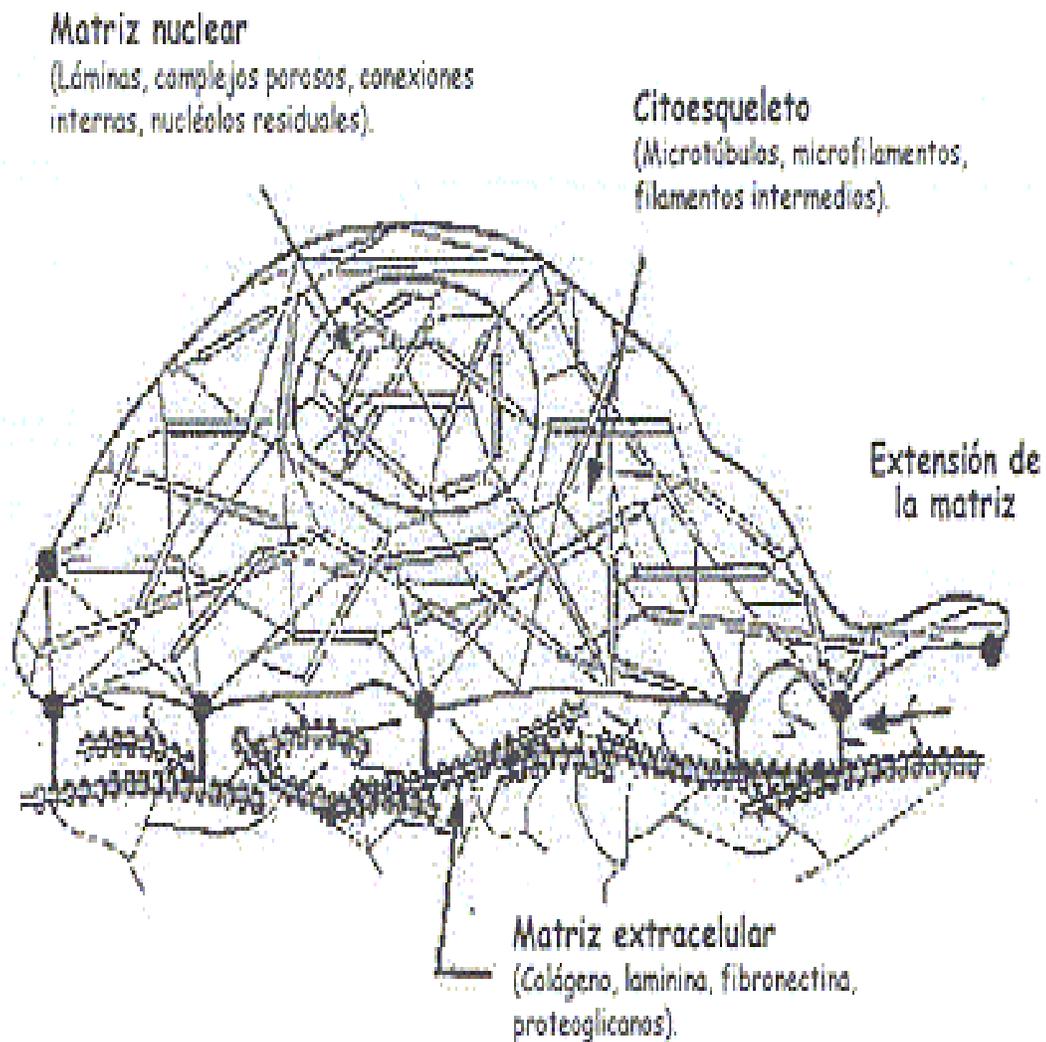
Ginecomastia e impotencia, edema y retención de líquidos son frecuentes. A nivel circulatorio puede presentarse tromboembolismo venoso y agravarse los padecimientos cardíacos isquémicos en pacientes de alto riesgo.

Dosis y vía de administración:

El rango de dosificación es de 10-14 mg por Kg de peso corporal. En promedio 2 o 3 cápsulas por vía oral dos veces al día.

El tiempo mínimo de tratamiento para evaluar resultados será de 30 a 90 días, si después de este periodo no se observa el beneficio del efecto se deberá suspender esta terapia.

Figura 18. Matriz celular de las células epiteliales prostáticas. Los tres componentes pueden estar alterados en el cáncer de próstata, y pueden servir como diana de las nuevas modalidades terapéuticas



3.2.1.4. VINBLASTÍNA Y VINCRISTINA (ALCALOIDES DE VINCA)

Propiedades químicas

Los alcaloides de la Vinca (figura 19), agentes antimitóticos, son compuestos diméricos asimétricos.

Las diferencias pequeñas de estructura ocasionan cambios extraordinarios en la toxicidad y espectro antitumoral en los alcaloides de la Vinca.

Mecanismos de acción.

Los efectos de los alcaloides de la Vinca son específicos de cada fase del ciclo celular, bloqueando las células que están en mitosis. Las actividades biológicas de estos productos se explican por su capacidad de ligarse específicamente a la tubulina y bloquear la facultad de dicha proteína para polimerizarse en microtúbulos^{22,55}.

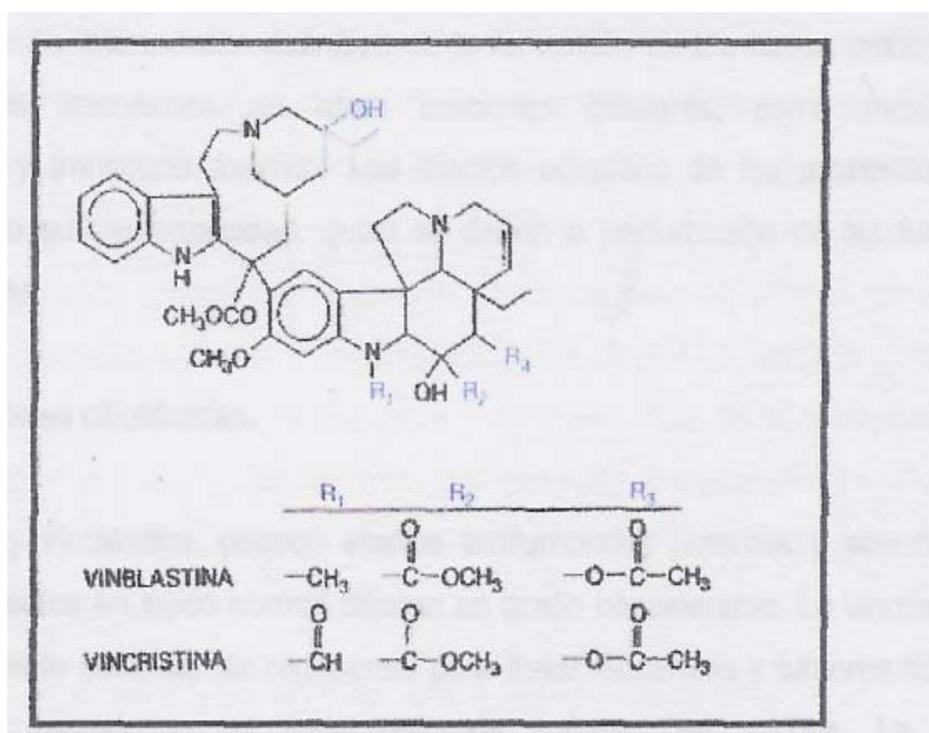
Cuando las células se incuban con la vinblastina hay disolución de los microtúbulos, y se forman cristales fuertemente regulares que contienen 1 mol de vinblastina unida, por cada mol de tubulina.

Por la alteración de los microtúbulos del aparato mitótico se detiene la división celular en metafase. Al no haber un huso mitótico intacto, los cromosomas pueden dispersarse en todo el citoplasma (mitosis "de explosión") o agruparse en cúmulos raros, como esferas o estructuras estelares. La incapacidad de segregar ordenadamente los cromosomas durante la mitosis quizá culmine en la muerte celular.

Las células normales y las cancerosas expuestas a los alcaloides de la vinca muestran cambios característicos de la apoptosis. Además de su intervención definitiva en la formación de los husos mitóticos, los microtúbulos intervienen en otras funciones celulares, como movimiento, fagocitosis y transporte axónico. Los efectos adversos de los alcaloides de la vinca, como su neurotoxicidad, quizá se deban a perturbación de las funciones mencionadas.

En monoterapia induce una reducción del PSA en 40% de los casos en un estudio con un pequeño número de pacientes y mejoría de la sintomatología en 39% de los pacientes, con una duración media de la respuesta de 6 meses.

Figura 19. Estructura química de Vinblastina y Vincristina



Acciones citotóxicas:

Vincristina y vinblastina:

Poseen efectos antitumorales potentes y selectivos, si bien sus efectos en tejido normal difieren en grado considerable. La vincristina es un componente estándar de regímenes para tratar leucemias y tumores sólidos y se usa a menudo en el tratamiento de linfomas en adultos.

La acción mielosupresora limitada de la vincristina la convierte en un componente útil de diversos regímenes de combinación, en tanto que la falta de neurotoxicidad de la vinblastina constituye una ventaja neta en los linfomas recidivantes y en combinación con el cisplatino.

La vincristina se ha utilizado ante todo en protocolos experimentales con cisplatino en el tratamiento de cáncer del pulmón.

Mielosupresión

La leucopenia más profunda después de usar vinblastina se observa siete a diez días después de administrar dicho fármaco.

La vincristina en las dosis usuales, de 1.4 a 2 mg / m², disminuye poco los elementos formes de la sangre. Los dos agentes producen caída del cabello y celulitis local si se extravasan. En raras ocasiones, después de usar vincristina surge el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Toxicidad en el sistema nervioso.

Los dos derivados mencionados pueden causar síntomas neurotóxicos, pero la vincristina tiene efectos acumulativos predecibles. Los signos más frecuentes y tempranos son insensibilidad y hormigueo de las extremidades, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, y debilidad de los músculos distales de las extremidades.

Los cambios sensoriales por lo común no justifican la disminución inmediata de la dosis, pero la pérdida de la función motora debe obligar al clínico a reevaluar el plan terapéutico, y en casi todos los casos a interrumpir el uso del fármaco.

En raras ocasiones ocurre parálisis de cuerdas vocales o pérdida de la función de los músculos extraoculares.

Las dosis altas de vincristina ocasionan estreñimiento u obstipación intensos. La aplicación intrarraquídea inadvertida de vincristina causa neurotoxicosis central devastadora e invariablemente mortal, con convulsiones y coma irreversible.

Absorción, destino y eliminación.

Los dos fármacos se metabolizan extensamente en el hígado, y los productos conjugados y los metabolitos se excretan por la bilis.

Sólo una fracción pequeña de la dosis administrada (menos de 15%) aparece sin modificaciones en la orina. En individuos con disfunción hepática (bilirrubina mayor de 3 mg/dl) es conveniente disminuir 75% de la dosis de cualquiera de los alcaloides de la Vinca, aunque no se han establecido pautas firmes para hacer ajustes de dosis.

La farmacocinética de cada uno de estos compuestos es similar, y su vida media es de 1 a 20 h para la vincristina, de 3 a 23 h para la vinblastina.

Aplicaciones terapéuticas.

El sulfato de vinblastina se aplica por vía intravenosa; hay que tomar precauciones especiales para no extravasarla en plano subcutáneo, porque puede causar irritación y úlceras dolorosas.

El fármaco no debe inyectarse en una extremidad con deficiencia circulatoria. Después de una sola dosis de 0,3 mg/kg de peso corporal la mielosupresión llega a su máximo en un lapso de 7 a 10 días.

Si no se logra un nivel moderado de leucopenia (unas 3 000 células/ mm³) la dosis semanal puede aumentarse poco a poco a incrementos de 0.05 mg/kg.

Toxicidad clínica vinblastina.

La leucopenia que surge después de administrar vinblastina suele alcanzar su grado máximo en término de siete a diez días, después de lo cual se observa recuperación del cuadro hematológico en término de siete días.

Otros efectos tóxicos de la vinblastina se refieren a las manifestaciones neurológicas. A veces se detectan alteraciones gastrointestinales como náusea, vómito, anorexia y diarrea.

Se ha señalado también el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH), así como casos de toxicidad cardiaca isquémica.

En ocasiones el enfermo muestra caída del cabello, mucositis bucal y dermatitis. La extravasación durante la inyección puede ocasionar celulitis y flebitis,

La inyección local de hialuronidasa, y la aplicación de calor moderado en la zona, pueden ser útiles para dispersar el medicamento.

El sulfato de vincristina, en combinación con corticosteroides, constituye el tratamiento más indicado para inducir la remisión de leucemias en niños; las dosis óptimas de estos fármacos son: vincristina intravenosa, 2 mg/m² de superficie corporal cada semana, y prednisona oral, 40 mg/m²/día. Si el fármaco se administra con una frecuencia mayor que cada siete días, o en dosis más altas, las manifestaciones tóxicas parecen aumentar, sin mejoría proporcional en la tasa de respuesta.

La vincristina tiene un espectro de actividad clínica semejante al de la vinblastina, pero hay diferencias notables entre ellas. Un signo importante es la resistencia cruzada incompleta entre las dos, dato extraordinario ante la enorme semejanza de sus estructuras químicas y su mecanismo común de acción. Se emplea con mecloretamina, prednisona y procarbazona (el llamado régimen MOPP) siendo el tratamiento estándar en fases avanzadas de la enfermedad (III y IV).

Toxicidad clínica vincristina:

Los síntomas tóxicos de la vincristina provienen principalmente del ataque del sistema nervioso. Las manifestaciones más intensas en esta esfera pueden evitarse o revertirse al interrumpir el uso del fármaco o disminuir la dosis en cuanto se observa disfunción motora. Puede evitarse estreñimiento intenso, que a veces ocasiona cólico y obstrucción, por medio de un programa profiláctico de laxantes y agentes hidrófilos, y dicho problema por lo regular surge sólo con dosis mayores de 2 mg/m².

La alopecia se observa en cerca del 20% de personas que reciben vincristina; sin embargo, siempre es reversible, a menudo sin necesidad de interrumpir el uso del producto.

La leucopenia, aunque menos común que la vinblastina, puede aparecer con la vincristina y se han señalado casos ocasionales de trombocitopenia, anemia, poliuria, disuria, fiebre y síntomas gastrointestinales.

También se ha indicado la aparición de toxicidad isquémica del corazón. En algunos casos, durante la administración de vincristina se ha observado síndrome de hiponatremia, aunado a una concentración alta de sodio en orina y secreción inapropiada de hormona antidiurética. Ante el rápido efecto de los alcaloides de la vinca es aconsejable asumir precauciones apropiadas para evitar la complicación de la hiperuricemia, lo cual se logra mediante la administración de alopurinol.

3.2.1.5. ETOPOSIDO (EPIPODOFILOTOXINA)

Un glucósido semisintético de principio activo podofilotoxina, muestran notable actividad terapéutica en algunas neoplasias del ser humano, como sería la leucemia en niños, el carcinoma de células pequeñas, tumores testiculares, cáncer de próstata etc.

El derivado se denomina etopósido (VP-16-213). El etopósido (figura 19) no tiene efectos en la estructura y función microtulares en las concentraciones usuales.

Mecanismo de acción

El etopósido y el tenipósido muestran semejanza en sus efectos y en su espectro contra tumores en el ser humano. A diferencia de la podofilotoxina, no detienen las células en mitosis, sino que forman un complejo ternario con una topoisomerasa II y DNA. Este complejo ocasiona rupturas en el DNA de doble filamento, pero el paso del filamento y el "resellado" u obturación de la ruptura que normalmente surgen después de que la topoisomerasa se liga a DNA, quedan inhibidos por la acción del fármaco. La enzima queda unida al extremo libre de la cadena o filamento roto de DNA, de modo que se acumulan rupturas en el ácido desoxirribonucleico y la célula muere.

Las células que estén en las fases S y G2 del ciclo son más sensibles al etoposido y al tenipósido. Las células resistentes muestran amplificación del gen *mdr-1*, que codifica el transportador de salida medicamentosa P-glucoproteína, mutación o subexpresión de la topoisomerasa II, o mutaciones del gen supresor tumoral *p53*, un componente necesario de la apoptosis o vía de la muerte celular.

El etopósido puede inducir apoptosis en líneas celulares de cáncer prostático humano andrógenodependientes y andrógenoindependientes, observando fragmentación de DNA, cambios morfológicos celulares y pérdida de viabilidad celular tras la administración del fármaco.

Absorción, destino y eliminación

La administración oral de etopósido ocasiona una absorción variable del fármaco, de 50% en promedio. Con la inyección intravenosa se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 30 mg/ml; se advierte un patrón bifásico de depuración, con una vida media terminal de seis a ocho horas en sujetos con función renal normal.

En monoterapia a dosis de 50 mg/m² / día oral durante 21 días en ciclos de 28 días induce menos de un 10% de respuestas objetivas

Cerca de 40% de una dosis administrada se excreta intacta por la orina. En individuos con función renal deficiente debe disminuirse la dosis en proporción a la reducción de la depuración de creatinina. Las concentraciones de etopósido en el líquido cefalorraquídeo son de 1 a 10% de las correspondientes al plasma.

Toxicidad clínica.

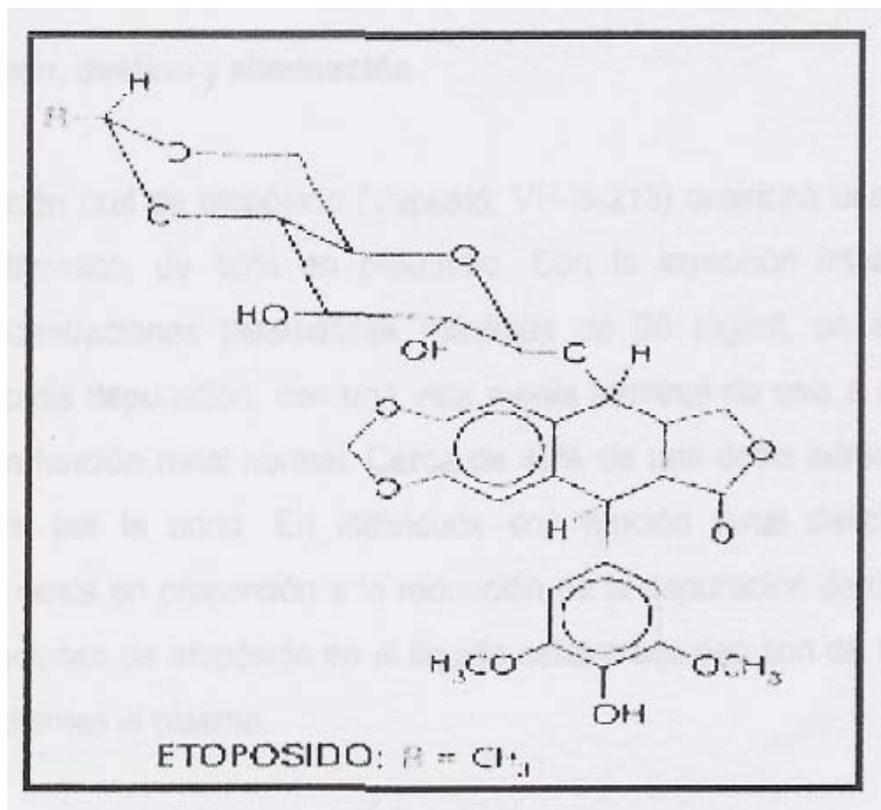
Un efecto tóxico del etopósido que limita su dosificación es la leucopenia, que alcanza su grado máximo entre 10 y 14 días del uso del fármaco; el restablecimiento ocurre a las tres semanas.

La trombocitopenia es menos frecuente, y por lo regular no tan intensa. En 15% de los sujetos tratados por vía intravenosa y en 55% de los tratados por vía oral surgen náusea, vómito, estomatitis y diarrea.

La alopecia es común, pero reversible. Se ha observado fiebre, flebitis, dermatitis y reacciones alérgicas que incluyen anafilaxia. La toxicidad para el hígado es particularmente evidente después de administrar dosis altas con fines experimentales.

En lo que se refiera al etopósido y al tenipósido, la toxicidad es mayor en personas con disminución de la albúmina sérica, efecto que depende del decremento de la unión del etopósido a proteínas.

Figura 20. Estructura química del Etopósido



3.2.1.6. DOXORRUBICINA (ANTIBIÓTICO)

Este antibiótico antracíclico y sus derivados se cuentan entre los agentes antitumorales más importantes.

Es producido por el hongo *Streptococcus peucetius* var; la doxorubicina posee actividad más amplia contra neoplasias del ser humano, incluso algunos tumores sólidos.

La utilidad clínica de este agente queda limitada por la rara aparición de cardiomiopatía, cuya presencia depende de la dosis total del fármaco; suele ser irreversible.

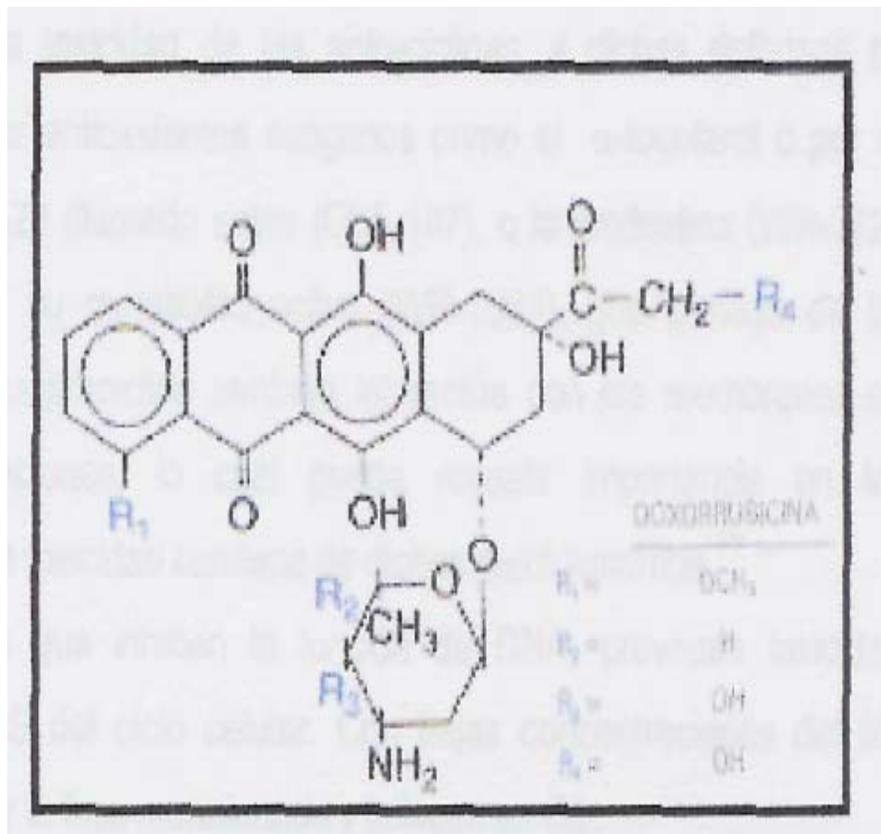
En la búsqueda de sustancias con gran actividad antitumoral pero poca toxicidad en corazón, se han preparado y estudiado cientos de derivados antraciclínicos y compuestos similares.

Propiedades químicas.

Posee una estructura anular tetraciclínica con un azúcar poco común, la daunosamina, unida por enlace glucosídico.

Los agentes citotóxicos de esta categoría tienen tracciones quinona e hidroquinona en anillos vecinos, lo cual les permite actuar como agentes receptores y donadores de electrones. La estructura química de doxorubicina, es la siguiente figura 21:

Figura 21. Estructura química de Doxorrubicina



Mecanismos de acción.

La doxorrubicina se intercala en DNA y de ese modo afecta muchas funciones de éste que inhiben la síntesis de DNA y RNA. Se producen rupturas en filamentos solos o dobles, como ocurre en el intercambio de cromátides hijas. Por tanto, la antraciclina es mutágena y carcinógena.

Se piensa que la ruptura de DNA es mediada por la acción de la topoisomerasa II o por la generación de radicales libres. La antraciclina reacciona con la reductasa de citocromo P450 en presencia del fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido (NADPH), para formar productos intermediarios radicales de semiquinona, que a su vez reaccionan con oxígeno para producir radicales de anión en superóxido. Este genera peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo (-OH) fuertemente destructores de las células.

La interacción de doxorrubicina con el hierro estimula notablemente la producción de radicales libres. Además, las reacciones de transferencia de electrones intramoleculares, propias de los intermediarios semiquinónicos hacen que se generen otros radicales y, por ello, surgen agentes potentes de alquilación.

Según los expertos, defensas enzimáticas como la superóxido dismutasa y la catalasa contribuyen notablemente a proteger a las células contra la toxicidad de las antraciclinas, y dichas defensas pueden ser intensificadas por antioxidantes exógenos como el α -tocoferol o por el quelador de hierro ADR-529 (llamado antes ICRF-187), o la amifostina (WR-2721; llamada antes etiofos) y su metabolito activo (WR-1065), que protege de toxicidad al corazón.

La antraciclina también interactúa con las membranas celulares, y alteran sus funciones, lo cual puede revestir importancia en los efectos antitumorales y la toxicidad cardíaca de dichos medicamentos.

Los compuestos que inhiben la función de DNA, provocan toxicidad máxima durante la fase S del ciclo celular. Con bajas concentraciones del fármaco las células pasan por la fase mencionada y fallecen en G2.

En poblaciones de células tumorales expuestas a la antraciclina se advierte resistencia pleiotrópica a ellas; al parecer, es consecuencia de la salida apresurada de la antraciclina y otros agentes desde las células.

Se ha dicho que tal fenómeno intermedio interfiere la glucoproteína P sintetizada en gran cantidad, como consecuencia de amplificación génica.

Otros cambios bioquímicos en células resistentes son una mayor actividad de glutatión, peroxidasa y disminución de la actividad de topoisomerasa II.

Absorción, destino y eliminación

Doxorrubicina se administra comunmente por la vena y desaparece rápidamente en plasma.

La curva de desaparición de la doxorrubicina es multifásica y su vida media de eliminación. En el corazón, los pulmones, los riñones, el hígado y el bazo se advierte una captación rápida de los medicamentos. Los productos no cruzan la barrera hematoencefálica.

La doxorrubicina se elimina por conversión metabólica en compuestos menos activos o inactivos. La doxorrubicina se transforma en doxorrubicinol, agliconas y en otros derivados.

Aplicación terapéutica

El clorhidrato de doxorrubicina.(Adramicin, Rubrex) se distribuye en presentación intravenosa. La dosis recomendada, de 60 a 75 mg/m² en goteo intravenoso rápido en una sola sesión, se repite después de 21 días.

El operador tendrá mucho cuidado de no ocasionar extravasación, porque el fármaco posee intensa acción vesicante local y puede causar necrosis tisular.

Toxicidad clínica

Las principales complicaciones que limitan la dosis son la mielosupresión y la leucopenia, que suele alcanzar su grado máximo durante la segunda semana de la terapia; el cuadro hematológico se recupera hacia la cuarta semana; la trombocitopenia y la anemia por lo común siguen un patrón similar, pero son menos intensas.

Es frecuente observar estomatitis, trastornos gastrointestinales y alopecia, pero son reversibles. Las estrias eritematosas cerca del sitio de administración intravenosa (estrias de doxorrubicina) constituyen una reacción alérgica local benigna, que es importante no confundir con extravasación.

En ciertos casos se advierte hiperemia facial, conjuntivitis y epífora. El medicamento puede mostrar grave toxicidad local en tejidos radiados como piel, corazón, pulmones, esófago y mucosa gastrointestinales; estas reacciones pueden surgir incluso cuando no se administran concomitantemente la farmacoterapia y la radioterapia.

La cardiomiopatía es una característica singular de los antibióticos antracíclínicos. Pueden surgir dos tipos de cardiomiopatías:

1) Una forma aguda se caracteriza por datos electrocardiográficos anormales, con alteraciones de la onda ST-T y arritmias; un cuadro breve que rara vez constituye un problema grave.

Los estudios cineangiográficos han demostrado disminución aguda reversible en la fracción de expulsión 24 h después de administrar una sola dosis. Una manifestación demasiado intensa del daño agudo del miocardio, el "síndrome de pericardi-miocarditis", puede caracterizarse por perturbaciones graves en la conducción de impulsos e insuficiencia congestiva franca que a menudo se acompaña de derrame pericárdico.

2) La toxicidad crónica acumulativa relacionada con las dosis se manifiesta por insuficiencia cardíaca congestiva que no mejora con digitálicos. En estos casos la mortalidad rebasa 50%. Una dosis total de doxorubicina de apenas 250 mg/m² puede resultar tóxica para el miocardio.

3.2.1.7. CISPLATINO

El cis-diaminodiclorplatino II (cisplatino) es una de las sustancias más activa de sistemas tumorales experimentales, y ha resultado tener gran utilidad clínica. El cisplatino posee amplia actividad como antineoplásico, y es especialmente útil en el tratamiento de cánceres epiteliales. Se ha vuelto el fundamento de regímenes curativos de cáncer del cuello uterino y otros.

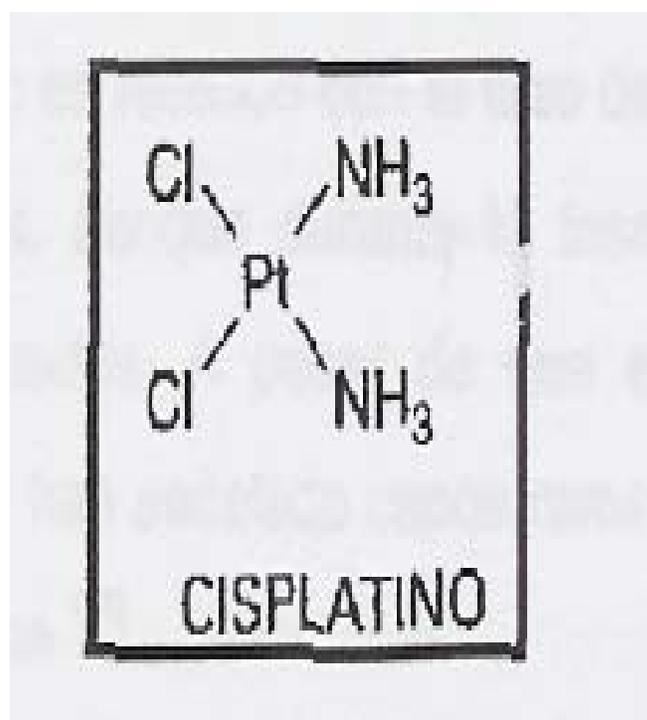
Propiedades químicas.

El cis-diaminodiclorplatino II (cisplatino) (figura 22) es un complejo con platino, que es hidrosoluble, inorgánico y divalente.

En la actualidad están en fases iniciales de estudio en seres humanos otros complejos con platino, algunos de los cuales no tienen resistencia cruzada con cisplatino en los estudios preclínicos; incluyen tetraplatino, ormiplatino, iproplatino, oxaliplatino.

En cada caso, la coordinación del platino divalente o tetravalente con diversos aductos orgánicos disminuye su toxicidad en riñones y estabiliza el ión metálico, pero ninguno de los complejos posee efectos clínicos particulares como agentes tumorales en ese punto de su evolución.

Figura 22. Estructura del Cisplatino



Mecanismo de acción.

El cisplatino al parecer penetra en las células por difusión. Los átomos de cloruro pueden ser desplazados directamente por reacción con nucleófilos como los tioles; el reemplazo de cloruro por agua genera una molécula con carga positiva, que quizá sea la que se encargue de formar la especie activada del fármaco para reaccionar con ácidos nucleicos y proteínas.

La hidratación es favorecida por el cloruro en bajas concentraciones. Las concentraciones altas del anión estabilizan el fármaco, lo cual explica la eficacia de la diuresis de cloruro para evitar la nefrotoxicidad.

La hidrólisis de carboplatino elimina el grupo bidentado ciclobutano dicarboxilato y esta reacción de activación se produce con mayor lentitud en el caso del carboplatino que con el cisplatino.

Los complejos de platino reaccionan con DNA y forman enlaces cruzados dentro de cada filamento y entre uno y otro filamentos.

El N7 de la guanina es muy reactivo y se forman también fácilmente enlaces cruzados con platino entre guaninas adyacentes en el mismo filamento de DNA, y enlaces cruzados de guaninadenina. La formación de enlaces cruzados entre los filamentos es un proceso más lento y ocurre en menor magnitud. Los aductos de DNA formados por cisplatino inhiben la réplica y la transcripción DNA y ocasionan rupturas y codificación inexactas.

La capacidad de los pacientes para formar y conservar aductos de DNA - platino en leucocitos de sangre periférica ha sido correlacionada con la respuesta al tratamiento que indica que pudieran influir en la respuesta factores farmacogenéticos o exposiciones ambientales que son comunes para el tumor y los tejidos normales.

En la actualidad no hay relación concluyente entre un solo tipo de aducto de DNA bioquímico y su cito toxicidad. La especificidad del cisplatino en relación con la fase del ciclo celular parece diferir en diversos tipos de células, aunque durante la fase S son más intensos los efectos en los enlaces cruzados.

A pesar de que el cisplatino es mutágeno, teratógeno y carcinógeno, se han señalado casos raros de leucemia en individuos que recibieron dichos fármacos.

No se conocen en detalle las causas de la resistencia de células tumorales al cisplatino y sus análogos. Los diversos análogos difieren en su grado resistencia cruzada con el cisplatino en sistemas tumorales de experimentación.

El carboplatino tiende a compartir la resistencia cruzada en casi todos los tumores de experimentación, en tanto que no la comparten el oxaliplatino y los

análogos tetravalentes, dato que ha despertado enorme interés en la evaluación clínica.

En células de experimentación diversos factores influyen en su sensibilidad al cisplatino, como serían la acumulación del fármaco en el interior de ellas, los niveles intracelulares de glutatión y otros sulfhidrilos, como la metalotioneína, que se ligan al fármaco y lo inactivan y la rapidez de la reparación de los aductos de DNA. El aducto de cisplatino con DNA produce una acodadura en la hélice, cambio que es reconocido por proteínas específicas del grupo de alta movilidad, lo que parece inhibir el proceso de reparación.

Las etapas enzimáticas que reparan los aductos de cisplatino-DNA quizá incluyen una separación de la base afectada, seguida de inserción de la nueva base y religación del filamento afectado por una enzima reparadora de la ablación o separación ERCC-1 se ha detectado en cánceres ováricos resistentes de la mujer.

Absorción, destino y eliminación.

Después de administración intravenosa rápida de las dosis corrientes, el cisplatino tiene una vida media de eliminación inicial desde el plasma de 25 a 50 min; después de ese lapso disminuyen las concentraciones del fármaco total, la ligada y la libre, con una vida media de 24 h o más.

Más de 90% del platino en la sangre está ligado en forma covalente a proteínas plasmáticas. En riñones, hígado, intestinos y testículos, se detectan concentraciones altas del cisplatino, pero es poca su penetración en el sistema nervioso central.

Solamente una porción pequeña del fármaco se excreta por los riñones en las primeras seis horas. Para las 24 h se excreta incluso 25% y para los cinco días se recupera en la orina incluso 43% de la dosis administrada.

Cuando se da por goteo en vez de inyección rápida, la vida media plasmática es más breve, y es mayor la cantidad de fármaco excretado. Al parecer es mínima la excreción de cisplatino por bilis o intestinos.

Aplicaciones terapéuticas.

El cisplatino se expende para aplicación intravenosa. La dosis usual es de 20 mg/m²/día durante cinco días o 100 mg/m² una vez cada cuatro semanas. Se ha utilizado en dosis de hasta 40 mg/m²/día durante cinco días consecutivos, solo o junto con ciclofosfamida, para el tratamiento de cáncer de cuello uterino avanzado, pero resulta muy tóxica para riñones, aparato auditivo y sistema nervioso central.106

Para evitar la toxicosis renal se recomienda hidratar al paciente mediante la introducción de 1 a 2 litros de solución salina normal en venoclisis antes de la quimioterapia.

Luego se diluye la cantidad adecuada de cisplatino en solución glucosada y salina, y se administra por la vena en un lapso de seis a ocho horas.

El aluminio reacciona con el cisplatino y lo inactiva, por lo cual es importante no utilizar aguja u otro equipo que contenga aluminio en la preparación o administración del fármaco.

El cisplatino produce en forma constante 'respuestas en cánceres de cuello uterino, vejiga, cabeza, cuello y endometrio, así como en carcinoma de células pequeñas de pulmón y en algunas neoplasias de niños. Como dato interesante el cisplastino también sensibiliza las células a los efectos citotóxicos de la radioterapia.

Toxicidad clínica.

Desde hace tiempo se ha eliminado el riesgo de nefrotoxicosis inducida por cisplatino, gracias al empleo sistemático de hidratación y diuresis. Sin embargo, esta última no modifica en forma alguna la ototoxicidad del cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y pérdida de la audición en la gama de altas frecuencias (4 000 a 8 000 Hz).

La ototoxicidad puede ser unilateral o bilateral; tiende a ser más frecuente y grave con dosis repetidas y puede ser más intensa en niños. En casi todos los enfermos surgen náusea y vómito intenso, que por lo común se controlan con ondansetrón, o dosis altas de corticosteroides.

En dosis más altas, o después de múltiples ciclos de tratamiento, el cisplatino causa neuropatía que puede empeorar cuando se interrumpe su uso.

A veces hay mielosupresión leve o moderada, con leucopenia, trombocitopenia y anemia transitorias.

Son frecuentes las perturbaciones de electrólitos, como hipomagnesemia, hipocaicemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. Se han observado hipocalcemia e hipomagnesemia secundarias a pérdida de electrólitos por riñones, y pueden producir tetania. Se recomienda la medición sistemática de las concentraciones de magnesio en plasma. Se sabe de casos de hiperuricemia, convulsiones, anemia hemolítica y anormalidades cardíacas.

En término de minutos de administrar el cisplatino pueden surgir reacciones similares a las anafilácticas que se caracterizan por edema de la cara, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión, y es importante tratarlas por inyección intravenosa de adrenalina, con corticosteroides o antihistamínicos.

3.2.1. 8. CARBOPLATINO.

El mecanismo de acción y el espectro de actividad clínica del carboplatino (CBDCA. JM-8) son semejantes a los del cisplatino; sin embargo se identifican diferencias notables en las propiedades químicas, farmacocinéticas y toxicológicas de los dos compuestos. (Ver figura 23)

El carboplatino es menos reactivo que el cisplatino y no se liga a las proteínas plasmáticas en grado importante; en consecuencia, no hay cantidades apreciables de especies de bajo peso molecular que contengan platino (excepto el propio carboplatino) en el plasma, y gran parte del medicamento es eliminado sin cambios en la orina, con una vida media de dos a seis horas.

El platino del medicamento se liga de manera irreversible a las proteínas plasmáticas, y esta fracción del metal desaparece lentamente (vida media de cinco días o más).

Los seres humanos toleran relativamente bien el carboplatino, y en ellos hay una frecuencia menor de náusea, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad que con el cisplatino. Por el contrario, el efecto tóxico que limita la dosificación es la mielosupresión, que se advierte más bien en la forma de trombocitopenia. En el tratamiento de cánceres específicos parece ser igual la actividad de uno y otro compuesto. Sin embargo, el carboplatino es una alternativa eficaz en sujetos con tumores "reactivos" que no toleran el cisplatino por deficiencia en la función renal, náusea rebelde, alteración notable de la audición o neuropatía.

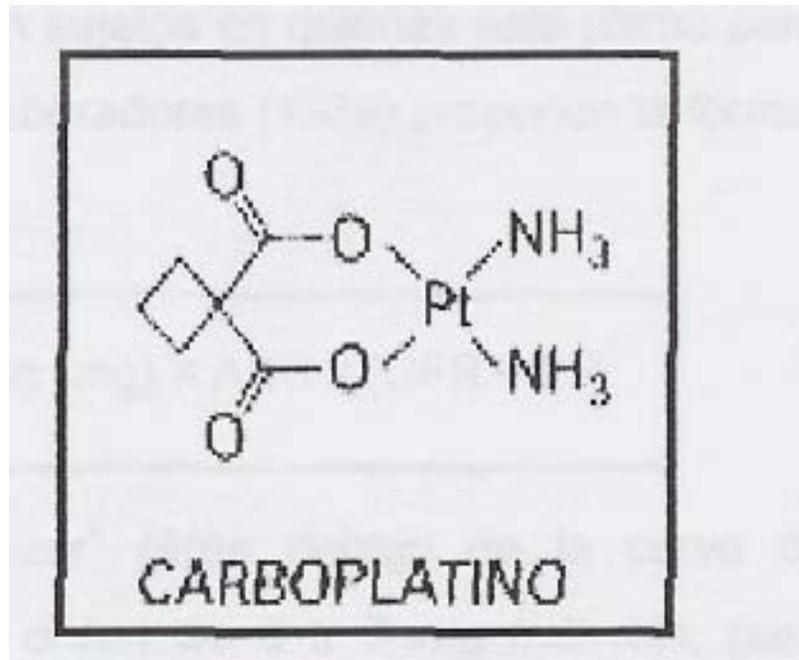
Además, puede utilizarse en dosis altas, junto con "rescátete" de médula ósea o de células precursoras periféricas. La dosis de carboplatino debe ajustarse al decremento de la depuración de creatinina en sujetos en quienes este último parámetro es menor de 60 mg/ml, Calvert y colaboradores (1989) proponen la fórmula siguiente para dosis:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

en la cual AUC "por alcanzar" (área debajo de la curva de concentración plasmática x tiempo) es del orden de 5 a 7 mg /mi/ min, para que haya una toxicidad aceptable en individuos que reciben carboplatino como agente único (GFR = filtración glomerular).

El carboplatino (Paraplatin) se administra en goteo intravenoso en un lapso mínimo de 15 min. La dosis usual es de 360 mg/m²

Figura 23. Estructura del Carboplatino



3.2.1.9. PACLITAXEL

El paclitaxel es un antineoplásico útil en el tratamiento de neoplasias epiteliales y tumores refractarios en combinación con otros quimioterapéuticos.

Vía de administración: Intravenosa por infusión (venoclisis).

Se debe premedicar al paciente con dexametasona (20 mg vía oral), difenhidramina (50 mg vía intravenosa), cimetidina (300 mg vía intravenosa) o ranitidina (50 mg vía intravenosa).

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² en 3 hrs. cada 3 semanas.

Principales propiedades fisicoquímicas:

Agujas a partir de metanol acuoso, punto de fusión 213-216°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{20}$: -49° (metanol). Uv máx (metanol): 227, 273 nm (ϵ 29800, 1700).

Mecanismo de acción:

El paclitaxel promueve la unión de los dímeros de tubulina de los microtúbulos. Estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización, resultando en la inhibición de la reorganización normal dinámica de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares.

El paclitaxel también induce la formación de conjuntos o "fascículos" anormales de microtúbulos a lo largo del ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Farmacocinética y farmacodinamia:

Durante su administración se debe emplear un filtro de membrana porosa menor o igual a 0.22 μ m. El paclitaxel debe ser disuelto en solución de NaCl al 0.9% y solución de dextrosa al 5%, o en solución de dextrosa al 5% en solución de Ringer, para obtener una concentración final de 0.3 a 1.2 mg/ml. Estas soluciones son físicamente estables por más de 27 hrs. a temperatura ambiente (25°C).

Después de la administración intravenosa, el paclitaxel muestra una disminución bifásica en las concentraciones del plasma. La disminución inicial rápida representa la distribución en el compartimiento periférico y su eliminación; esta última fase se debe, en parte, al flujo relativamente lento del paclitaxel del compartimiento periférico.

En pacientes tratados con dosis de 135 y 175 mg/m² dadas en infusiones de 3 a 24 hrs., el promedio de la vida media terminal ha variado de 3 a 52.7 hrs. y la eliminación total del cuerpo ha variado de 11.6 a 24 L/hr/m².

La constante media del volumen de distribución, ha variado de 198 a 688 L/m², indicando una distribución extravascular extensa y/o unión a los tejidos.

La farmacocinética del paclitaxel ha mostrado ser no lineal. Incrementando la dosis, existe desproporcionadamente un aumento en C_{máx} y en el ABC, acompañado por una disminución en la eliminación total del cuerpo aparentemente relacionado con la dosis. En promedio, el 89% del medicamento va unido a las proteínas séricas; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afecta la unión de paclitaxel a la proteína.

La eliminación del paclitaxel en humanos no ha sido totalmente aclarada. Los valores medios para una recuperación urinaria acumulativa de medicamento intacto varía de 1.3 a 12.6 % de la dosis, indicando una extensa eliminación no renal.

Los metabolitos hidroxilados aislados en la bilis han demostrado ser los metabolitos principales. En un paciente 24 hrs. después del tratamiento, aproximadamente el 20% de una dosis administrada de paclitaxel se recuperó en la bilis como el compuesto y metabolito principal.

El metabolismo hepático y la circulación biliar pueden ser los principales mecanismos para la obtención del paclitaxel.

No se ha investigado el efecto de una disminución, renal o hepática en la eliminación del paclitaxel.

Efectos adversos:

La depresión de la médula ósea y la neuropatía periférica han sido los principales efectos adversos relacionados con la dosis. Comparando con los programas de infusión de 24 hrs., la neutropenia es menor en regímenes de 3 hrs. de infusión.

La frecuencia de los síntomas neurológicos se incrementa con la exposición repetida. A nivel hematológico, se pueden presentar neutropenia en 27% de pacientes, episodios infecciosos en 18% de las personas sin mortalidad, trombocitopenia en el 6% de los pacientes tratados y anemia moderada en el 62% de las personas tratadas.

En sólo 1% de los pacientes se puede presentar hipersensibilidad. A nivel cardiovascular, se pueden presentar hipotensión y bradicardia en el 24% y el 4% de los casos, respectivamente; durante el tratamiento, en un 13% de pacientes se puede alterar el electrocardiograma.

Por su parte, la neuropatía periférica es dosis-dependiente, y de hecho las neuropatías preexistentes resultantes de tratamientos anteriores no son contraindicaciones para el tratamiento con paclitaxel. A nivel hepático, se puede presentar elevación de bilirrubinas en un 4% de casos y una elevación de transaminasas en un 18% de los pacientes.

En un 54% de personas tratadas se pueden presentar dolores en articulaciones grandes de piernas y brazos. Casi todos los pacientes sufren alopecia con el tratamiento. Las manifestaciones gastrointestinales se consideran leves a moderadas y pueden ocurrir en 20-44% de los casos.

Interacciones medicamentosas:

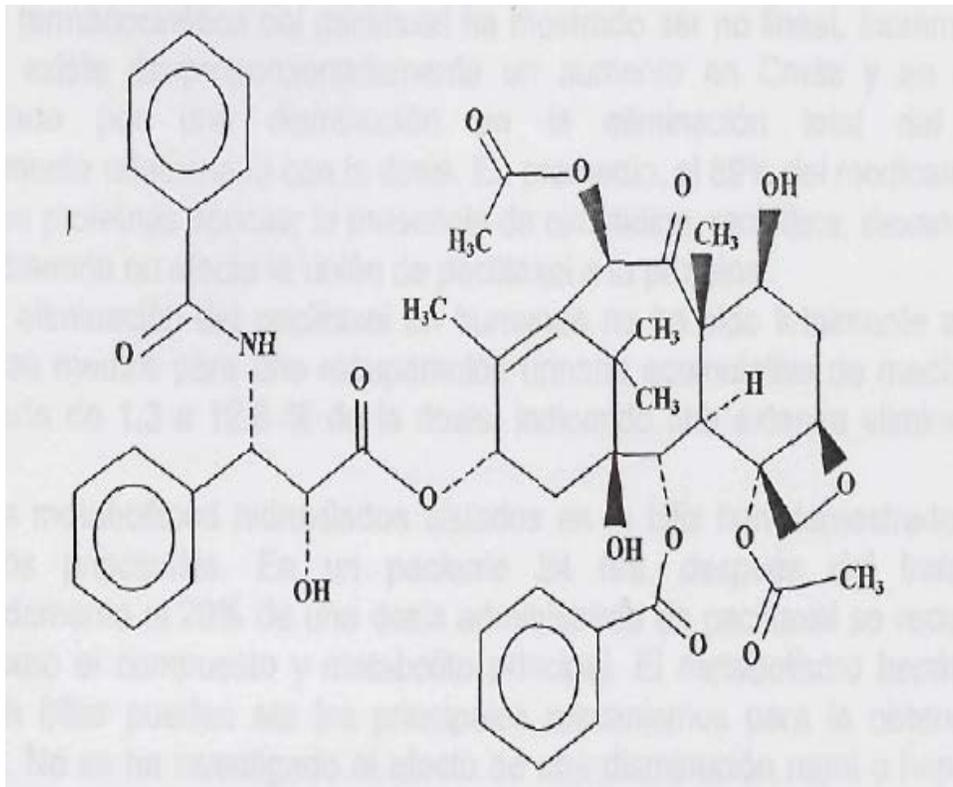
Cuando se coadministra con cisplatino, se ha observado mielodepresión más intensa cuando el paclitaxel se administra después del cisplatino.

Los datos farmacocinéticos han mostrado una disminución en la eliminación de paclitaxel en un 33% de pacientes tratados cuando éste se administra después del cisplatino.

Datos preliminares de experimentación animal /ex vivo indican que el metabolismo del paclitaxel puede ser inhibido por el ketoconazol, por lo que se debe tener cuidado cuando se coadministre con este antifúngico.

Reportes preliminares sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden incrementarse cuando paclitaxel y doxorubicina son usados en combinación.

Figura 24. Estructura del Paclitaxel



3.2.2. POLIQUIMIOTERAPIA

3.2.2.1 Combinaciones con agentes antimicrotubulares

Se ha demostrado que la combinación del fosfato de estramustina con otros agentes antimicrotubulares como la vinblastina, el etopósido o el paclitaxel aumenta la citotoxicidad de éstos^{61,62}.

Fosfato de estramustina y etopósido actúan sinérgicamente a nivel de la matriz nuclear. Su combinación fue diseñada originalmente por Pienta⁶⁷ que demostraron in vitro que el etopósido actúa selectivamente inhibiendo la replicación del DNA a nivel de la matriz nuclear y que esta acción es aumentada significativamente con el fosfato de estramustina, siendo mayor la inhibición con la combinación de ámbos que cuando se compara con ellos aislados o con un grupo control ($p < 0,05$). Estos datos se correlacionan con hallazgos in vivo que muestran una inhibición del crecimiento de adenocarcinoma prostático en el modelo de rata Dunning Copenhagen significativamente mayor cuando se combinan⁶².

En estudios clínicos fase I-II, se ha encontrado un 50% de respuesta parcial y completa en 18 pacientes con enfermedad medible y un 75% de repuesta en el PSA (descenso mayor de 50%)⁶⁸. Otros autores como Dimopoulos⁶⁹ han confirmado estos resultados tras tratar a 56 pacientes con este régimen (fosfato de estramustina oral 140 mg tres veces al día y etopósido oral 50 mg/m² /día durante 21 días, descansando 7 días y repitiendo el ciclo), con duración de la respuesta media de 9 meses y supervivencia de 13 meses.

Sánchez Chapado (encuesta) aportaron su experiencia en 14 pacientes con la asociación utilizada por Pienta⁶² (estramustina 10 mgr/kg/día y etopósido 50 mgr/m² durante 3 semanas cada 4 semanas). Obtuvieron un descenso mayor o igual de 50% del PSA y disminución de los síntomas en el 21,4 y 35,7 % de los pacientes, respectivamente, con una duración de la respuesta inferior a 9 meses.

Fosfato de estramustina y vinblastina

Este régimen produce actividad consistente frente al CPHR en 3 ensayos clínicos publicados, con respuestas objetivas de un 31%^{64,65,66}.

Seidman⁶⁶ aportan su experiencia de 25 pacientes con CPHR tratados con 4mg/m² de vinblastina IV semanal y con 10 mg/kg de estramustina oral durante 6 semanas en ciclos repetidos con descanso de 2 semanas, reportando un descenso del PSA > del 50% en el 54% y más del 60% de los pacientes mejoran del dolor, con duración de la respuesta de 7 meses, sin mejoría de la supervivencia.

Un reciente estudio⁷⁰ de 201 pacientes para recibir la combinación de 600 mg/m² de estramustina oral más 4 mg/m² de vinblastina IV una vez a la semana durante 6 semanas versus vinblastina sola, demuestra una tendencia hacia una mejoría de la supervivencia (11,9 vs 9,2 meses, p = 0,08), una pequeña, pero estadísticamente significativa, mejoría en el tiempo hasta la progresión (3,7 vs 2,2 m, p < 0,001) así como de la proporción de pacientes con descenso mayor del 50% del PSA (25,2% vs 3,2%, p < 0,0001) con la combinación. Además la toxicidad medular era menor con la combinación.

Fosfato de estramustina y vinorelbina

Probablemente inhiben sinérgicamente la función de las proteínas asociadas a los microtúbulos uniéndose a las mismas y así inhibiendo la unión de los microtúbulos, interfiriendo con la red citoesquelética celular^{61,66}.

El grupo de Gelabert⁶⁷ en una serie de 25 pacientes tratados con 600 mg/m² /día oral de fosfato de estramustina los días 1-42 y vinorelbina 25 mg/m² los días 1,8,22 y 29 repetido cada 56 días, no consiguen repuestas objetivas en pacientes con enfermedad medible con esta combinación, reportando un descenso del PSA mayor al 65% y una mejoría del estado general en el 37% y en el 50% de los pacientes, respectivamente, con una duración media de la respuesta de 11 meses y supervivencia media de 10,5 meses.

Fosfato de estramustina y paclitaxel

Aunque el paclitaxel es inactivo aislado en estudios fase II, estudios preclínicos a dosis de 0,5-1 nmol/l de paclitaxel combinado con fosfato de estramustina demuestran citotoxicidad sinérgica en líneas celulares humanas de CPHR DU-145⁶⁴.

Un estudio fase II⁷² de 34 pacientes con CPHR con paclitaxel a dosis de 120 mg/m² durante una infusión continua de 96 horas cada 21 días, y 600 mg/m²/día oral de fosfato de estramustina (FE) continuo, reporta respuesta objetiva en 4/9 (44%) pacientes con enfermedad medible (1 completa, 3 parcial) y descenso de PSA mayor o igual a 50% en 17/32 (53%), con una duración media de la respuesta de 22,5 semanas y supervivencia media de 17 meses con un seguimiento medio de 12 meses. La toxicidad no fue excesiva (30%), consistiendo principalmente en náuseas, retención de líquidos y fatiga.

Este régimen es recomendado como tratamiento estándar para los pacientes con CPHR por el National Comprehensive Cancer Network, una organización de centros oncológicos que promueve el manejo más adecuado de los pacientes con cáncer⁷².

Fosfato de estramustina, etopósido y paclitaxel

La estramustina aumenta la actividad inhibidora del etopósido a nivel de la matriz nuclear y del paclitaxel a nivel de los microtúbulos, aumentando así la citotoxicidad de estos fármacos^{62,64}.

Investigaciones preclínicas⁶⁸ demostraron que a nivel de la matriz nuclear, el fosfato de estramustina como agente único no inhibe la síntesis de DNA pero aumenta la habilidad del etopósido en la inhibición de esta síntesis. La adición de paclitaxel no aumenta esta inhibición. A nivel de los microtúbulos, los fármacos por separado no afectan el ciclo celular, sin embargo la combinación de fosfato de estramustina y paclitaxel acumula células en fase S y G2 + M del ciclo celular. La adición del etopósido no afecta a la distribución del ciclo celular. La citotoxicidad in vitro (células PC-3 y Dunning) e in vivo (ratas) de la asociación de los tres fármacos es superior a la obtenida de forma aislada o combinando dos de ellas⁶⁸.

En las investigaciones clínicas de un ensayo fase II de la Universidad de Michigan⁶⁸ con la combinación de estramustina oral a dosis de 280 mg 3 veces al día durante 14 días, etopósido 50 mg/m²/día durante 14 días y paclitaxel 135 mg/m² durante 1 hora el día 2, repitiendo el régimen cada 21 días por un máximo de 6 ciclos. Un análisis preliminar mostro que 24 de 38 pacientes (63%) descienden el PSA más del 50%, siendo un régimen bien tolerado, sólo 7 pacientes presentan neutropenia grado 3-4. Futuros análisis del estudio están en marcha. El mismo grupo ha iniciado otro ensayo clínico con paclitaxel, estramustina, carboplatino y etopósido, por lo que se espera que en los próximos años, se pueda determinar la más efectiva dosis y combinación del paclitaxel en estos pacientes.

Regímenes con Doxorrubicina

Estudios fase II⁷³ muestran moderada actividad de la doxorrubicina a dosis de 35 mg/m² semanal durante 4 meses en combinación con un análogo de LHRH mensual en el CPHR, logrando respuestas parciales en el 28% de los pacientes y descenso mayor del 50% del PSA en el 30%, con una supervivencia media de los respondedores de 10 meses. No obstante, más del 50% mejoraron su estado general y el 29% experimentaron marcada reducción del dolor aunque no tuvieron respuesta objetiva.

Su combinación con fosfato de estramustina (600 mg/día oral y doxorrubicina 20 mg/m² IV semanal) consiguio un descenso mayor del 50% del PSA en el 58% de los pacientes y respuesta parcial en pacientes con enfermedad medible en el 45%, pero de duración muy corta (3-4 meses) y supervivencia media de 12 meses, con toxicidad severa en el 20% de los casos⁷⁴. Se desconocen los mecanismos por los que el fosfato de estramustina es capaz de mejorar los resultados de la doxorrubicina en monoterapia.

La adición de ciclofosfamida a la doxorubicina⁷⁵ mejora discretamente los resultados de monoterapia con respuesta objetiva del 33%, descenso del PSA mayor del 50% en 46% y el tiempo de supervivencia en los que desciende el PSA es de 23 meses, si bien es mayor la mielotoxicidad.

3.3. TRATAMIENTO CONTRA EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más comunes con el tratamiento hormonal y quimioterapéutico son:

- Náusea y vómito: la prevención de las náuseas y los vómitos es un factor de suma importancia en el tratamiento de personas con cáncer.

Vigilancia: de las transaminasas hepáticas para valorar daño hepático por concentración farmacológica de los antineoplásicos.

Los antieméticos que más se utilizan son: metoclopramida (cisapride) tabletas de 10 mg, tomar una tableta cada 8 horas, mientras persista la náusea.

- Disfunción eréctil: El tratamiento farmacológico de pacientes bajo un régimen terapéutico hormonal o antineoplásico se aplicará en función de la actividad sexual del paciente, pudiendo administrar citrato de sildenafil (viagra) 25 a 100 mg aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual.
- Disnea: En caso de disnea debe interrumpirse el tratamiento farmacológico, si la disnea progresa remitir al paciente a una unidad especializada para su investigación y tratamiento. El manejo farmacológico será entonces con hidrocortisona 500 mg cada 8 o 12 horas intravenosa (uso hospitalario).
- Alteraciones endocrinas: Los bochornos, ginecomastia, sudación pérdida del vello corporal son consecuencia del efecto terapéutico esperado.

El manejo terapéutico de estas alteraciones endocrinas es administrando Cimicifuga racemosa es un auxiliar en el tratamiento de los síntomas pre, trans y posmenopáusicos, como bochornos, sudación, alteraciones emotivas como nerviosismo, irritabilidad, insomnio, cansancio y/o falta de concentración, causados por desequilibrio hormonal.

Se recomienda tomar una tableta recubierta dos veces al día, de preferencia una por la mañana y otra por la noche. No se recomienda su uso por más de 6 meses sin supervisión médica.

Figura 25. Resumen de mecanismos y sitios de acción de quimioterapéuticos utilizados en cáncer de próstata

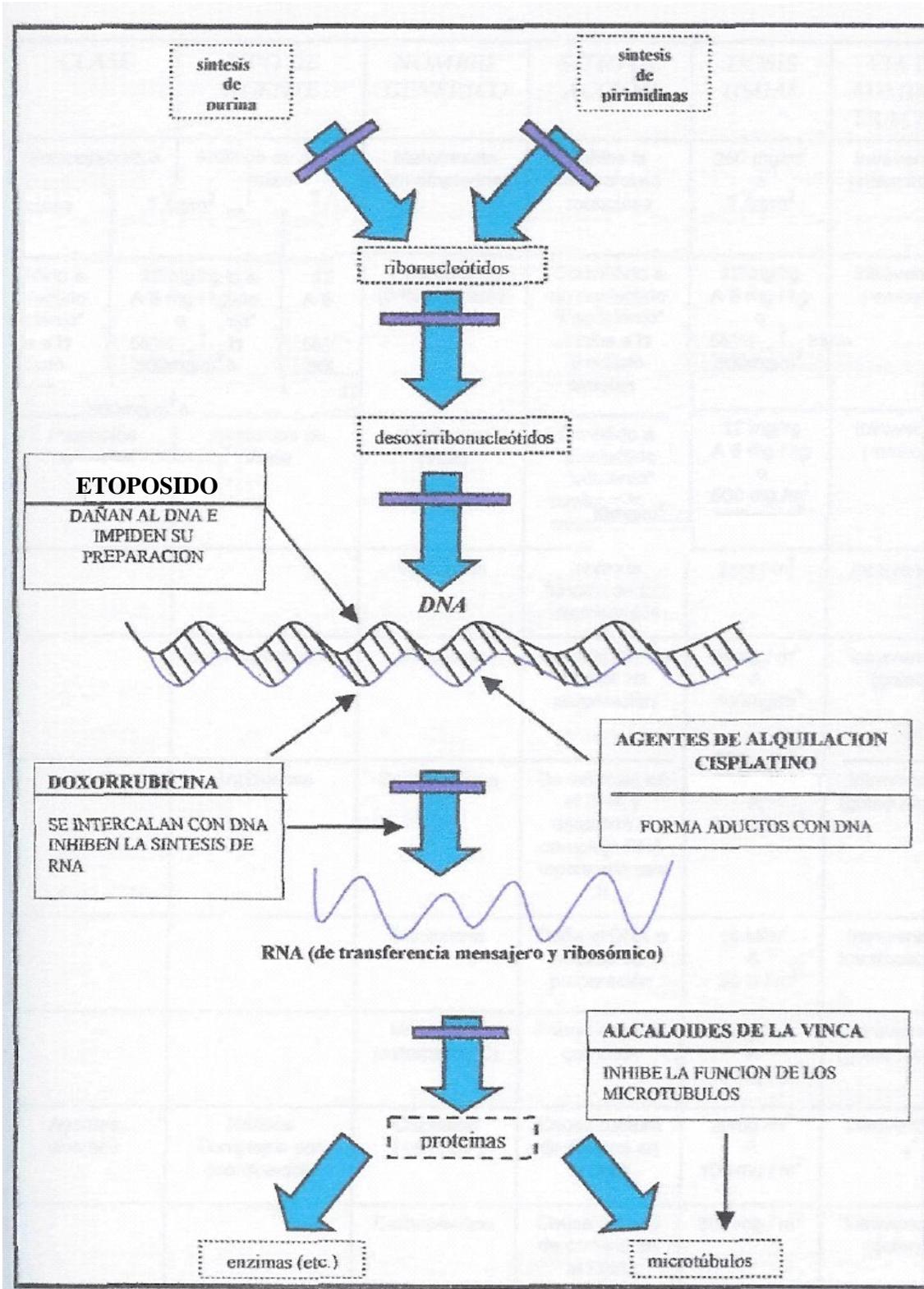


Tabla 5. Fármacos utilizados en el tratamiento de Cáncer Prostático (Quimioterapia)

TIPO DE AGENTE	NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL	SITIO DE ACCION	DOSIS USUAL	VIA DE ADMINITRACION
Alcaloides de la Vinca	Vinblastina	Lemblastine	Se une a la tubulina e inhibe la formación de microtubulos	0.3 mg /Kg	Intravenosa
Alcaloides de la Vinca	Vincristina	Vintec	Inhibe la función de los microtubulos	2 mg/ m ²	Intravenosa
Epipodofilotoxinas	Etopósido	Etopos	Daña al DNA e impide su reparación	50 mg/m ² a 100 mg /m ²	Intravenoso (goteo)
Antibióticos	Doxorrubicina	Doxotec	Se intercala en el DNA y estabiliza el complejo DNA topoisomerasa II	60 mg/ m ² a 75 mg/ m ²	Intravenoso (goteo rápido)
Platinos complejos por coordinación	Cisplatino	Blastolem Ru	Causa ruptura de cadena en el DNA	20 mg/m ² a 100 mg/ m ²	Intravenosa
Platinos complejos por coordinación	Carboplatino	Carbotec	Causa ruptura de cadena en el DNA	360 mg/ m ²	Intravenoso (goteo)
Derivado sintético del ametantrone	Mitoxantrona	Mitroxone	Inhibe la enzima nuclear topoisomerasa II	12 mg/m ²	Intravenosa
Antimitótico	Estramustina	Emcyt	Inhibe la formación de los microtúbulos durante la metafase	10-14 mg/Kg	Oral
Antineoplásico	Paclitaxel	Taxol	Promueve la unión de los dímeros de tubulina de los microtubulos	175 mg /m ²	Intravenosa por infusión (venoclisis)

4. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

4.1 CIRUGÍA

Generalmente, la cirugía se reserva para pacientes con buena salud que tienen menos de 70 años y que han elegido intervención quirúrgica.

Estos pacientes deberán tener una tomografía ósea negativa y tumores confinados a la glándula de la próstata (etapas I y II).

La prostatectomía puede realizarse por vía perineal o retropúbica. El enfoque perineal requiere una incisión separada para la disección de ganglios linfáticos.

La linfadenectomía laparoscópica es técnicamente posible y puede lograrse con mucha menos morbilidad del paciente. En el caso de tumores pequeños, bien diferenciados, la incidencia de ganglios pélvicos positivos es menos del 20% y se puede omitir la disección de ganglios pélvicos.

En tumores más grandes, menos diferenciados, es más importante efectuar la disección de ganglios pélvicos. El valor de la disección de ganglios pélvicos (cirugía abierta o laparoscópica) no es terapéutico, pero ahorra a los pacientes con ganglios positivos la morbilidad de la prostatectomía.

Generalmente, no se realiza una prostatectomía radical si la evaluación de las muestras congeladas de los ganglios pélvicos revelan síntomas locales.

Existen dos tipos principales de prostatectomía radical. En una, la prostatectomía radical retropúbica, se hace la incisión en la parte inferior del abdomen. En la otra, la prostatectomía radical perineal, se hace la incisión en la piel entre el escroto y el ano. Ver figura 18

La prostatectomía radical retropúbica es el método que más usan los cirujanos. El médico extirpa toda la próstata. Algunos médicos extirpan los ganglios linfáticos cerca de la próstata. Si alguno de los ganglios linfáticos contiene cáncer, significa que el cáncer se ha propagado. En este caso es posible que el médico detenga la operación, pues es posible que el cáncer no se pueda curar. Ver figura 26.

Durante esta operación a veces se puede evitar extirpar los nervios que controlan las erecciones y a los músculos de la vejiga. Esto disminuye, pero no elimina, el riesgo de impotencia e incontinencia después de la cirugía.

Las operaciones que no dañan los nervios son más difíciles de realizar con el método perineal, y no se pueden extirpar los ganglios linfáticos a través de esta incisión. Sin embargo, el cirujano puede extirpar algunos ganglios linfáticos a

través de una incisión muy pequeña en el abdomen usando un tubo delgado iluminado llamado laparoscopio. Debido a que esta operación es más corta, se podría usar para los hombres que no necesitan procedimientos que no dañen los nervios o que tengan otras condiciones médicas que obstaculicen el primer método.

Estas operaciones duran entre 1 ½ a 4 horas. El método perineal toma menos tiempo que el método retropúbico. Estas operaciones van seguidas de una hospitalización promedio de tres días y de un tiempo aproximado sin trabajar de tres a cinco semanas.

En la mayoría de los casos, el paciente puede donar su propia sangre antes de la cirugía. Durante la operación, de ser necesario, se le puede regresar la sangre. Por lo general, después de la cirugía, mientras el paciente continúa durmiendo, se le coloca en la vejiga a través del pene un tubo para drenar la orina (catéter). Se mantiene el catéter en ese lugar entre 10 a 21 días para permitirle orinar fácilmente mientras se recupera. Podrá orinar por su cuenta una vez que se le quite el catéter.

Efectos adversos de esta cirugía:

Los principales efectos adversos de la prostatectomía radical son la falta de control de la vejiga (incontinencia) y el no poder lograr una erección (impotencia).

Incontinencia

Para muchos hombres, el control normal de la vejiga regresa en varias semanas o meses después de la operación. Los médicos no pueden anticipar cómo funcionará un hombre en particular después de la cirugía. En un amplio estudio, los investigadores encontraron que 2 años después de la prostatectomía radical:

El 10% de los hombres no tenía control de la vejiga o tenía escapes de orina frecuentes

El 14% tenía escapes de orina más de dos veces al día.

El 28% usó paños sanitarios para mantenerse seco.

Los médicos que tratan a los hombres con cáncer de la próstata deben conocer mucho sobre la incontinencia y poder sugerir maneras para ayudarlo.

Existen ejercicios (de Kegel ver glosario) que pueden realizar para fortalecer la vejiga.

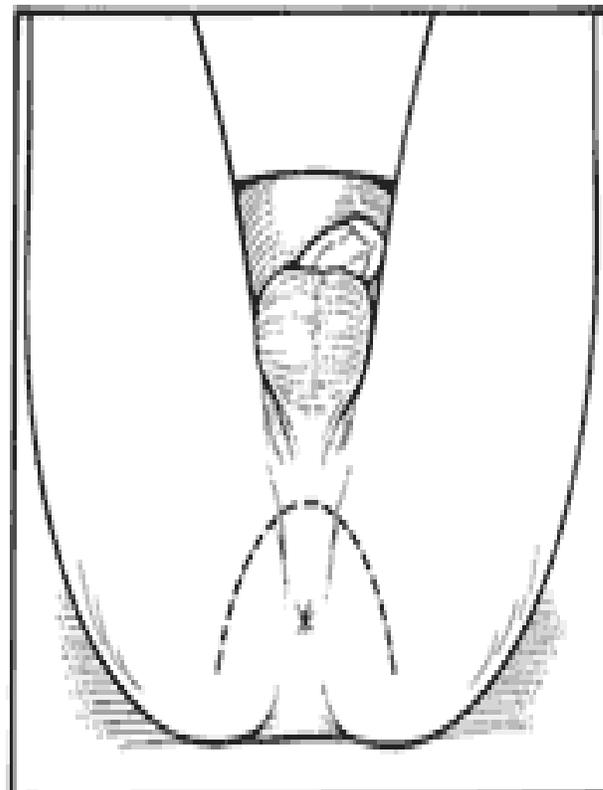
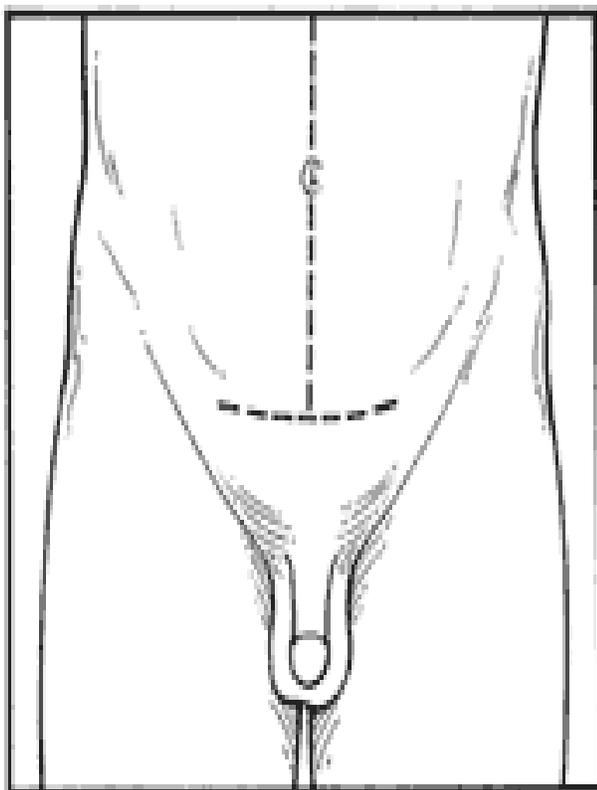
Impotencia

Durante los primeros 3 meses a un año después de la cirugía, el paciente probablemente no podrá lograr una erección sin usar medicamentos o algún otro tratamiento.

Esto se debe a que los nervios que le permiten al hombre tener erecciones pueden dañarse o extirparse en esta cirugía. Posteriormente, algunos hombres podrán lograr una erección y algunos continuarán teniendo dificultades. El efecto de esta operación en su capacidad de tener una erección está relacionado tanto con su edad como con el tipo de cirugía que se realizó. Sin embargo, continuará la sensación de placer (orgasmo) durante las relaciones sexuales; aunque el orgasmo será "seco", ya que no habrá producción de semen.

Hay maneras de ayudar. Existen medicamentos e incluso instrumentos como las bombas de vacío que pueden ser útiles.

Figura 26. Método retopúbico y Método perineal



Resección transuretral de la próstata (TURP)

Se les practica a los hombres que por alguna razón no pueden someterse a una prostatectomía radical.

Se puede llevar a cabo para aliviar los síntomas antes de comenzar otros tratamientos. No se realiza para curar la enfermedad o para extirpar todo el cáncer. La misma operación se utiliza, incluso con más frecuencia, para aliviar los síntomas del agrandamiento no canceroso de la próstata.

Durante la operación, se coloca una herramienta con un lazo pequeño de alambre dentro de la uretra a través del extremo del pene. Se calienta el alambre y se corta el tejido canceroso en la próstata. No es necesario hacer una incisión con este método. El paciente recibe anestesia espinal o anestesia general.

La operación dura alrededor de una hora. Por lo general, el paciente sale del hospital después de uno o dos días y regresa a trabajar en una o dos semanas. Después de la operación, necesitará un catéter para drenar la orina, por cerca de dos a tres días. Puede haber sangrado en la orina después de la cirugía.

4.1.1 CRIOCIRUGÍA

Es una técnica quirúrgica que consiste en la destrucción de las células de cáncer en la próstata por medio de un congelamiento intermitente del tejido de la próstata seguido descongelamiento.

La criocirugía es menos establecida que la prostatectomía y los resultados a largo plazo no son conocidos. Efectos tóxicos incluyen daño a la vejiga, problemas con la orina, impotencia sexual y daño al recto. La técnica de criocirugía esta en evolución.

4.1.2 BRAQUITERAPIA PROSTÁTICA

Se trata de un procedimiento terapéutico que consiste en la implantación de isótopos radiactivos en un volumen estrictamente confinado a la próstata (volumen tumoral diana) y que tiene por objeto administrar una alta dosis de radiación en un volumen concreto y bien delimitado, definido radiológicamente, que permite liberar una dosis tumoricida de forma precisa en la próstata, protegiendo a las estructuras inmediatamente adyacentes(recto y vejiga) de una radiación dañina dispersa.

La Braquiterapia Prostática es una modalidad de radioterapia local, que permite la administración de una dosis a corta distancia mediante la colocación e introducción de fuentes (semillas) de material radiactivo (Yodo -125, Paladio -103),

que son depositadas con carácter permanente en la próstata tumoral, utilizando unas agujas que cargadas previamente con el isótopo radiactivo, son introducidas a través de la piel del periné, con control radiológico (ecografía prostática transrectal). (Ver figura 27) empleando un procedimiento anestésico regional.

La dosis prescrita, definida como dosis terapéutica, es referida a una línea de isodosis que aún a los criterios de englobar la totalidad del volumen tumoral diana prostático, evitando inhomogeneidades inaceptables en la distribución de la dosis dentro del mismo, y considerando la máxima dosis tolerable que pueden y deben recibir las estructuras limitantes radiosensibles de interés (uretra, recto y vejiga). Dicha etapa del procedimiento denominada de planificación y dosimetría, es realizada utilizando un complejo y sofisticado sistema informático en el que la colaboración de un radio físico especializado además del Radioterapeuta y el Urólogo son claves para la correcta colocación del implante y el éxito definitivo del tratamiento.

La aceptación en aumento de la Braquiterapia se debe a:

La experiencia desarrollada y los buenos resultados obtenidos durante casi 15 años, así como el desarrollo de la ecografía transrectal y la incorporación de nuevos y sofisticados sistemas informáticos y los programas de dosimetría que mejoran la técnica de implantación y la distribución de la dosis de irradiación.

Además, únicamente precisa una hospitalización de 24 horas, observando una rápida recuperación del paciente y una mínima morbilidad inmediata y tardía por la implantación de las semillas. No hay que olvidar que el tratamiento más utilizado hasta ahora, la cirugía radical, tiene mayor riesgo de complicaciones (impotencia e incontinencia) y la hospitalización es más prolongada.

La desventaja es la de no obtener información histológica precisa que corrobore la situación exacta de la enfermedad (estudio anatomopatológico) que en ocasiones no coincide con el estadio previamente establecido. Esta información que se consigue con la cirugía (Prostatectomía Radical con Linfadenectomía Regional) permite establecer un pronóstico más exacto.

Figura 27 Implante en braquiterapia

^{125}I absorbido en barra de plata Pared de 0.05 mm de titanio

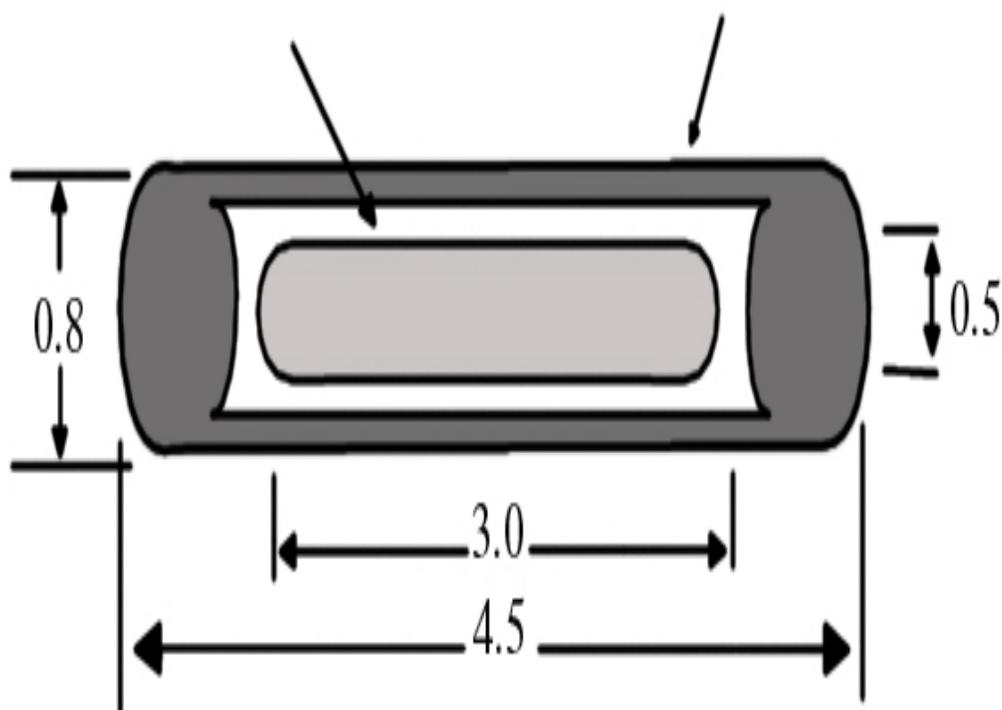
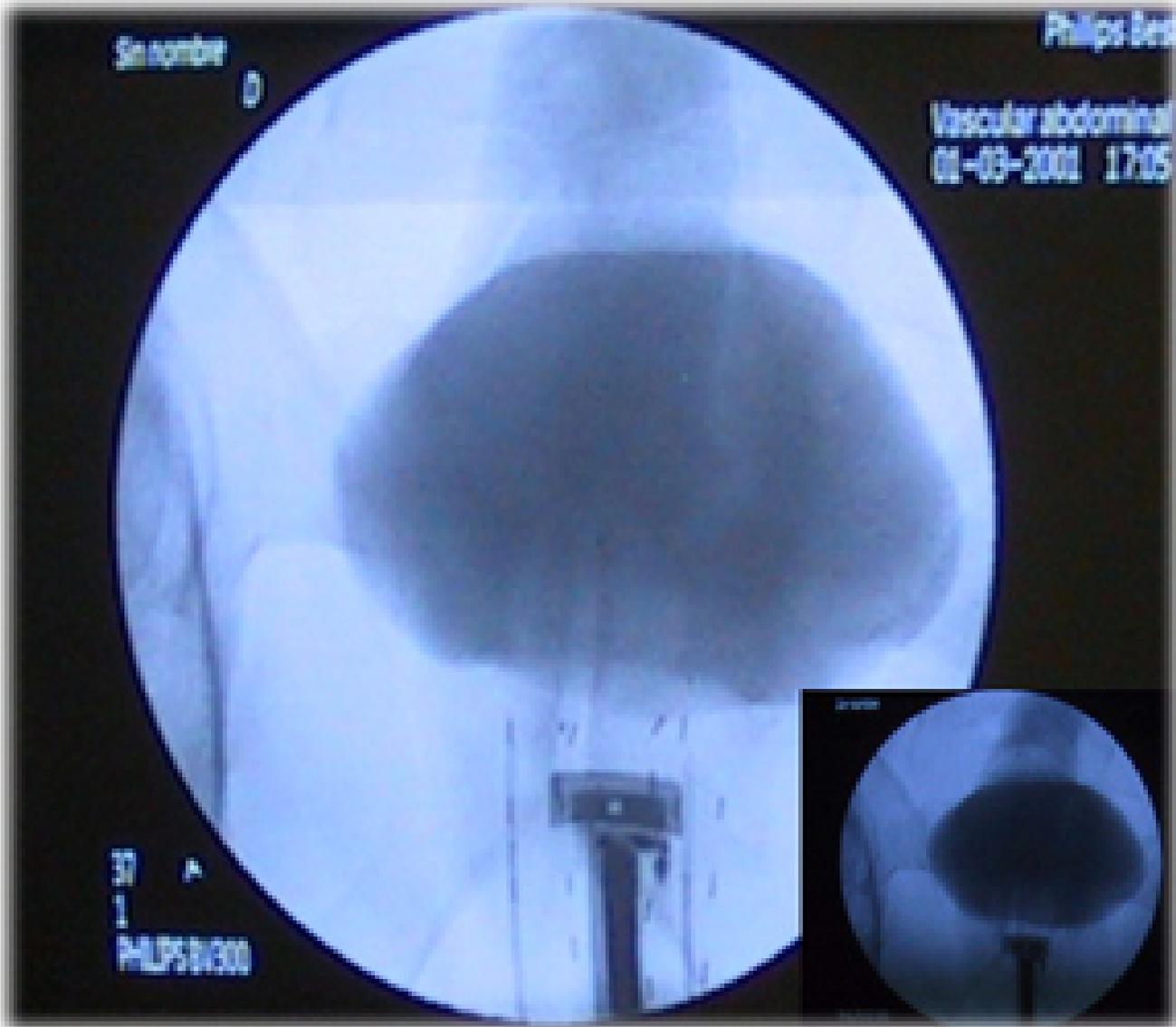


Figura 28 Imagen de implante de material radiactivo



Fuentes radioactivas

Utilizamos el isótopo radiactivo Yodo -125 (^{125}I) en forma de semillas recubiertas por una cápsula de Titanio, cuyas características principales se resumen en la tabla 4:

Se recomienda utilizar I-125 en tumores con células bien o moderadamente diferenciadas, de crecimiento lento y el ^{103}Pd en tumores mal diferenciados, de crecimiento más rápido. Las características del isótopo Yodo 125 posibilitan que las medidas de radio protección para el paciente y sus acompañantes habituales sean mínimas y de ningún modo incapacitantes. Las excretas, ropas e utensilios no están contaminados, no son radiactivos.

Tabla 6 Características del Yodo radiactivo 125

	T1/2 Días	Energía Kev	Actividad Semilla mCi	Tamaño Semilla mm	Tasa de dosis periférica cGy/hora
I ¹²⁵	59.4	27.4	0.3 - 0.6	4.5	8

Procedimientos

A) Estudio Preplan: Volumetría, Planificación y Dosimetría.

El Preplan es el estudio previo que determina la localización de la próstata, el volumen de la misma, y se identifican las estructuras anatómicas adyacentes, mediante un estudio ecográfico volumétrico transrectal, que se realiza aproximadamente dos semanas antes del implante. La próstata puede tener una morfología y tamaño diferentes de un paciente a otro.

Además, se define el volumen prostático (CTV) y se prescribe la dosis terapéutica (140Gy), aconsejada a la línea de isodosis que engloba la totalidad del CTV determinando la máxima dosis tolerable que deben recibir uretra, recto y vejiga. De acuerdo a dichos criterios, se definen el número de semillas y la colocación y distribución de las mismas en el implante, que siempre es programado de forma individualizada para cada paciente.

Mediante este estudio obtendremos imágenes de la próstata que posteriormente son estudiadas mediante un sistema computarizado informático dosimétrico y de planificación tridimensional. De común acuerdo, los Físicos, Radioterapeutas y Urólogos que forman parte del equipo multidisciplinar de nuestra Unidad de Braquiterapia, se determinan las características definitivas del implante.

Figura 29. Aparatos utilizados en radioterapia

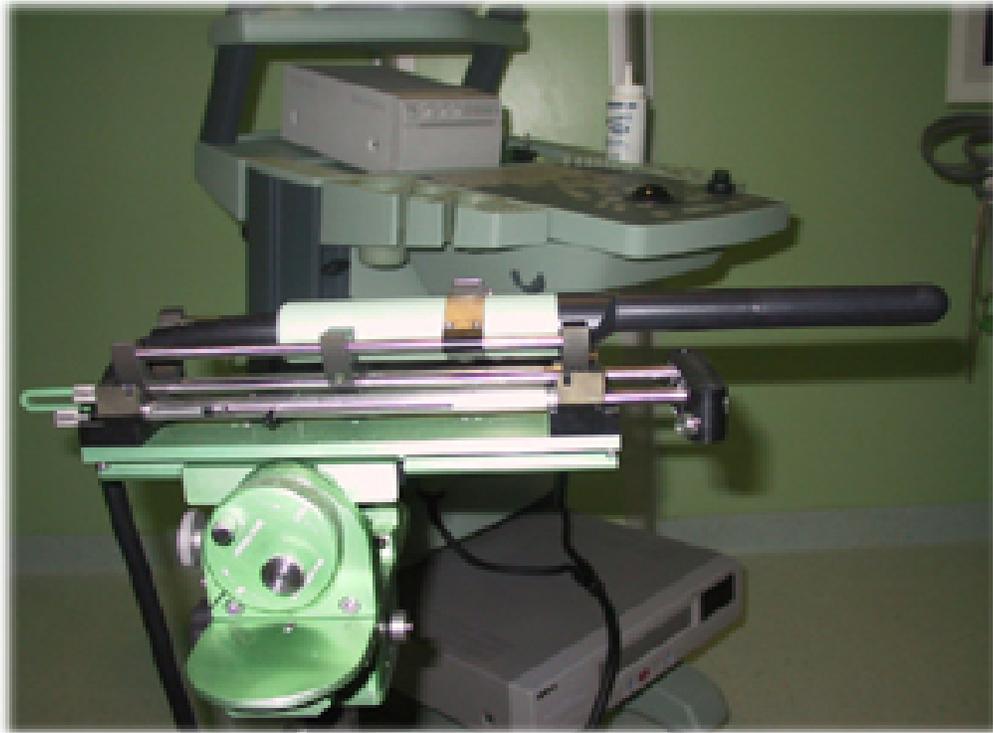
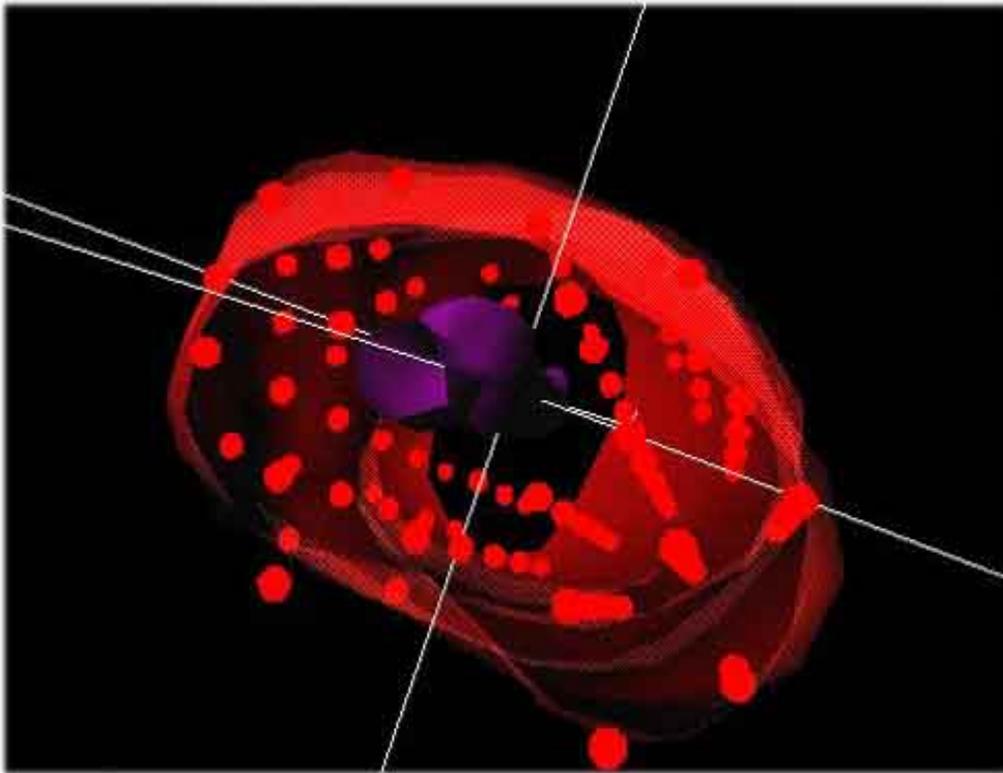


Figura 30. Implante de las semillas.



El paciente ingresa unas horas antes de ser conducido al quirófano. Ese mismo día y en condiciones estériles se introduce las semillas radiactivas en la próstata del paciente de acuerdo al estudio Preplan (Ver figura 30). Una vez que el paciente está en quirófano el anestesista practica una anestesia regional, habitualmente epidural.

En dicho tratamiento multidisciplinario, la introducción y colocación de las agujas se hace, bajo la estricta supervisión y control por el Urólogo, y la implantación de las semillas radiactivas es realizada por el Radioterapeuta, haciendo hincapié en que sin la colaboración de ambos especialistas el procedimiento es subóptimo e insatisfactorio.

Finalizado el implante, el Radiofísico controla y mide el nivel de radiactividad del paciente, personal sanitario y del quirófano.

Tras el implante de las semillas de Yodo 125, se realiza una cistoscopia de control donde se revisa la uretra y la vejiga. Se coloca a su vez una sonda de Foley que se mantiene durante unas horas. El paciente es dado de alta sin sonda, a las 24 horas del ingreso, una vez ha realizado varias micciones normales.

Complicaciones:

A) Agudas (Primeros días y semanas después del tratamiento):

- Disuria: muy frecuente en las primeras horas. Disminuye progresivamente y es muy rara después de las 72 h.
- Hematuria: frecuentemente en las primeras 24 h. Cede espontáneamente. Es muy raro que necesite sonda.
- Polaquiuria: alrededor del 50% de los casos durante los 2-3 primeros días. No necesita tratamiento especial. Disminuye progresivamente.
- Prostatitis: relativamente frecuente, sobre todo en pacientes que ya tenían síntomas antes de la braquiterapia.
- Obstrucción urinaria: en el 5-12% de los pacientes durante las primeras 24 h. El riesgo es mayor cuando aumenta el número de semillas implantadas y si previamente el paciente padecía síntomas obstructivos miccionales de origen prostático.
- Dolor al eyacular y hemospermia: Frecuentes en las primeras eyaculaciones.

B) Tardías (después de las primeras semanas)

- Cistitis: leve 3-7%. Originada por la irradiación, se suele resolver en 2 o 3 semanas.
- Incontinencia: con el método de Seattle para la colocación de las semillas, es rara, alrededor del 1%. Si es necesaria una RTU por obstrucción, el riesgo aumenta al 25-42%.
- Impotencia: En el 20-30 de los pacientes.

La braquiterapia prostática es una opción terapéutica tan válida como la cirugía radical en cuanto a resultados favorables en términos de control tumoral y en supervivencia del paciente cuando esta localizado en la próstata.

Es un tratamiento con ventajas respecto a la cirugía en el tratamiento del Cáncer de Próstata localizado en estadios T1-T2a

1. Se realiza en una sola sesión sin necesidad de extirpar la próstata.
2. Anestesia epidural.
3. Menor tiempo de hospitalización (24 horas)
4. Alta hospitalaria sin sonda.
5. Más rápida recuperación del enfermo.
6. Menos casos de incontinencia urinaria.
7. Mayor conservación de la capacidad eréctil.
8. Mejor relación costo-beneficio.

5. ALIMENTACIÓN

La desnutrición es una importante causa de mortalidad y morbilidad en el paciente con cáncer, y resulta de los efectos adversos que tiene tanto la enfermedad como el tratamiento y sus complicaciones sobre el estado nutricional.

5.1 EFECTOS NUTRICIONALES DEL CÁNCER

El estado nutricional de un paciente con cáncer está afectado por el tumor, la terapia y por las complicaciones asociadas con la terapia. Los problemas nutricionales relacionados con el cáncer y su tratamiento están dados por la anorexia y saciedad temprana, el síndrome caquético y la mala absorción.

ANOREXIA Y SACIEDAD TEMPRANA

La anorexia y la saciedad temprana son síntomas frecuentes en el paciente con cáncer y los principales determinantes de la caquexia. Estos síntomas llevan a oligofagia y a disminución significativa en el consumo calórico, factores que contribuyen a la pérdida progresiva de peso, la cual es la manifestación más obvia de este padecimiento el signo más alarmante para el paciente.

Las causas de la anorexia están relacionadas con cambios en la función hipotalámica, alteraciones en el sentido del gusto, aversiones alimentarias, saciedad temprana y reacciones fisiológicas y emocionales a la enfermedad.

Se ha descrito que la anorexia está ligada a un factor humoral, que actúa sobre los centros regulatorios hipotalámicos del hambre y la saciedad. Se ha propuesto que efectos periféricos y directos, de péptidos, oligonucleótidos y otros metabolitos, producidos por el cáncer son responsables de la génesis de la anorexia. Estos efectos periféricos se producen en células neuroendocrinas y neurorreceptoras por efecto directo en el hipotálamo y otros sensores peptidérgicos del sistema nervioso central.

Pero otros factores adicionales, como reacciones fisiológicas y emocionales a la enfermedad, cambios en el sentido del gusto, aversiones alimentarias, efectos adversos al tratamiento y complicaciones de la enfermedad y el tratamiento, pueden contribuir a la anorexia y a la saciedad temprana.

Se ha notado en muchos pacientes, habilidad para comer tempranamente en el día y disminución de la ingesta más tarde, debido a una digestión lenta y a retardo en el vaciamiento gástrico, lo que hace perdurar la sensación de saciedad durante todo el día. Además se ha descrito disminución del sentido del gusto (hipogeusia) y alteración de los umbrales para lo ácido y lo dulce.

Igualmente se ha comprobado aversión específica hacia las carnes rojas. Los factores psicológicos también influyen en el apetito en el paciente con cáncer.

CAQUEXIA

La caquexia progresiva, es considerada como una de las principales causas de mortalidad en pacientes con cáncer avanzado, y es la resultante de los efectos adversos locales y sistémicos de la enfermedad y sus complicaciones, al igual que de los efectos tóxicos y complicaciones del tratamiento.

La caquexia está caracterizada clínicamente por anorexia y saciedad temprana, pérdida de peso, alteraciones hidroelectrolíticas y debilidad progresiva de las funciones vitales.

PÉRDIDA DE PESO

En general la pérdida de peso vista en la caquexia es el resultado del balance negativo entre la ingesta y el gasto calórico, bien sea porque hay una disminución de la ingesta calórica con un gasto energético normal, o hay una ingesta calórica normal pero un gasto energético aumentado, o porque la ingesta calórica está disminuida y el gasto energético aumentado.

El desequilibrio del balance energético en el paciente con cáncer está dado por:

- * Inadecuada ingesta de alimentos.
- * Aumento de la tasa metabólica basal y del gasto energético.
- * Pobre utilización de nutrientes.
- * Alteraciones de la digestión y absorción.
- * Pérdida externa de nutrientes.
- * Competición del tumor y el huésped por los nutrientes (predominando la agresividad del tumor sobre el huésped).

Aunque la anorexia y la saciedad temprana son la razón principal para la disminución en la ingestión de alimentos, la cirugía, radioterapia y quimioterapia pueden también intervenir en la ingestión al afectar la masticación y deglución o por causar estomatitis, faringitis, esofagitis, náuseas, vómito, etc. Sin embargo la inadecuada ingesta de nutrientes no explica totalmente la pérdida progresiva de peso.

En el paciente con cáncer, hay un aumento significativo de la tasa metabólica basal y del gasto energético como resultado del crecimiento del tumor y de las alteraciones metabólicas del huésped, aunque no todos los pacientes con cáncer manifiestan un gasto energético aumentado.

La pobre utilización de nutrientes es otra causa importante de la caquexia e involucra alteraciones en el metabolismo de la glucosa, carbohidratos y grasas.

La incapacidad del paciente caquético para aumentar su masa corporal, a pesar de un adecuado soporte nutricional, puede ser debido a estos cambios metabólicos.

Las alteraciones en la digestión y absorción pueden ser el resultado de la enfermedad en sí, del tratamiento (cirugías, radioterapia, quimioterapia) o de las complicaciones de la enfermedad y el tratamiento. La disminución de las secreciones, la atrofia de la mucosa y la atrofia del músculo son efectos sobre el tracto gastrointestinal en pacientes con cáncer, que pueden explicar los síntomas complejos observados.

La pérdida externa de nutrientes debida a enteropatía perdedora de proteína asociada con el cáncer, o las repetidas remociones por la expansión maligna, pueden contribuir en forma importante a la emaciación.

La competición del tumor y el huésped por los nutrientes crea algunas desventajas nutricionales para el huésped. El tumor por sí mismo, es responsable de la iniciación de la caquexia y solamente el control de la enfermedad puede hacer que los síntomas reviertan. Las células malignas del tumor obtienen sus nutrientes del huésped. A medida que aumenta la masa tumoral disminuye proporcionalmente la masa del huésped, por las demandas del tumor y la disminución de la ingesta calórica; el paciente utiliza su propio tejido adiposo y masa muscular como fuente energética. El tumor retiene nutrientes y conduce a disminución de la ingesta del huésped, llevándolo a un balance energético negativo, por la dificultad para obtener la energía necesaria.

ALTERACIONES METABÓLICAS

Se suceden en el paciente con cáncer una serie de alteraciones metabólicas que se interrelacionan y tienen influencias mutuas.

Los metabolitos intermediarios liberados del "pool" metabólico del huésped, son atrapados y utilizados primariamente por el tumor para su crecimiento. El tumor limita sus reacciones bioquímicas a aquéllas esenciales para crecer.

Hay suficiente evidencia que demuestra que el metabolismo del huésped, está marcadamente alterado durante el crecimiento del tumor, manifestando anormalidades en:

- * Metabolismo de proteínas, lípidos, carbohidratos y energía.
- * Desequilibrio hídrico, electrolítico y ácido-básico.
- * Alteraciones de vitaminas y minerales.
- * Alteración de la actividad de varias enzimas en los tejidos del huésped libres de tumor.
- * Cambios significativos en la homeostasis endocrina y en los mecanismos inmunológicos del huésped.

METABOLISMO DE PROTEÍNAS:

Durante el ayuno prolongado en los pacientes con cáncer, la capacidad de disminuir la degradación muscular está ausente y el tejido muscular libera aminoácidos para ser utilizados en glucogénesis, lo que conlleva a atrofia musculoesquelética, miopatías, atrofia orgánica visceral e hipoalbuminemia.

METABOLISMO DE LÍPIDOS:

Las alteraciones del metabolismo lipídico se manifiestan principalmente por la hiperlipidemia y la depleción de la reserva grasa. Además, en estudios en animales se ha documentado que en los tumores existe un factor sérico que aumenta el consumo de lípidos y disminuye su síntesis. La actividad de la lipoproteinlipasa está disminuida y se relaciona con la pérdida de grasa corporal.

METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS:

Se ha encontrado como causa principal de caquexia en carcinomatosis la alteración del metabolismo de carbohidratos, dada por el aumento de la actividad gluconeogénica y del ciclo de Cori. Varios estudios en humanos han demostrado que los tumores en especial los sarcomas, consumen glucosa por un mecanismo anaeróbico de glicólisis y producen ácido láctico, el cual es metabolizado y convertido nuevamente en glucosa por el hígado. Los estudios sobre el consumo de glucosa excesivo por parte del tumor, explican el aumento de oxidación de la glucosa y su contribución en la pérdida de calorías, aumentando la producción hepática de glucosa a partir de lactato y aminoácidos.

METABOLISMO ENERGÉTICO:

A pesar de la semiinanición, e independientemente del consumo de alimentos, la actividad metabólica aumenta y lleva a un gasto aumentado de energía y a una incapacidad para disminuir sus necesidades metabólico-basales.

DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO Y ÁCIDO BÁSICO:

La etiología de las alteraciones hidroelectrolíticas es usualmente compleja y específica del tumor. La pérdida de peso y el catabolismo aumentado llevan a pérdidas adicionales de sodio y potasio; la obstrucción del tracto gastrointestinal y el aumento de la presión endocraneana de tumores en crecimiento, pueden causar vómito y llevar a pérdidas de electrolitos. En caquexia avanzada la disminución de sodio es la anormalidad más frecuentemente vista y etiológicamente es multifactorial.

Otras anormalidades de electrolitos vistas son las alteraciones ácido-básicas, que pueden ser el resultado de complicaciones de la enfermedad y el tratamiento.

Las fístulas intestinales pueden llevar a pérdidas de sodio, bicarbonato, potasio, magnesio y zinc.

Los pacientes con metástasis hepática o con obstrucción de vías urinarias linfáticas o venosas también pueden tener desequilibrios de líquidos y electrolitos.

Las hormonas secretadas por el tumor, que alteran la función renal pueden llevar a cambios similares, por ejemplo pequeñas células cancerígenas del pulmón o tumores hipotalámicos pueden llevar a una secreción inadecuada de hormona antidiurética, a retención de agua e hiponatremia. La hormona adrenocorticotrópica producida por estos tumores puede causar también anomalías hidroelectrolíticas.

Las necesidades de líquidos pueden aumentar por fiebre o por alteraciones gastrointestinales tales como vómito o diarrea.

En paciente con cáncer avanzado, el contenido de agua intracelular y extracelular está aumentado, lo cual puede enmascarar la pérdida de masa magra y alterar la observación del estado nutricional cuando se tiene como único índice el peso.

ALTERACIONES DE MINERALES Y VITAMINAS:

La destrucción ósea o cambios hormonales puede llevar a alteraciones en el metabolismo de calcio. La hipocalcemia puede ocurrir como resultado de la desnutrición. Ocurre disminución de calcio en presencia de hipoalbuminemia, pero la parte ionizada del calcio total permanece sin alteraciones.

La hipercalcemia está asociada con tumores de la tiroides, que hacen metástasis en el hueso y algunas leucemias.

Hay evidencia que indica que la concentración y metabolismo de ciertas vitaminas puede estar alterado en los tejidos de pacientes con cáncer.

También se ha descrito que pacientes con cáncer avanzado desarrollan deficiencias de vitaminas. Sin embargo, no hay estudios que evalúen prospectivamente los cambios en concentración y metabolismo y el significado de tales cambios en la génesis de la caquexia del cáncer.

Cambios enzimáticos: Es obvio que la actividad de varias enzimas de los tejidos del huésped está afectada por la presencia y crecimiento de un neoplasma, pero cómo y por qué sucede esto, sigue siendo un misterio. Además, no es claro cómo estos cambios contribuyen a la génesis de la caquexia y cuánto la malnutrición y la caquexia contribuyen a los cambios de la actividad de las enzimas del huésped.

ALTERACIONES HORMONALES:

Aunque no hay estudios prospectivos disponibles que presenten una evaluación de la función de las glándulas endocrinas y la homeostasis hormonal durante la progresión del cáncer y el desarrollo de la caquexia, es bien conocida la deficiencia hipotalámica en pacientes con enfermedad crónica y desnutrición y se han observado varias anormalidades endocrinas con progresión a la anorexia.

Respuesta inmunológica: Durante el curso de la enfermedad, tanto el cáncer avanzado como la desnutrición, tienen efectos adversos en la inmunocompetencia de los pacientes. • Aunque no hay duda de que los mecanismos inmunológicos están alterados en la caquexia del cáncer, no se conoce claramente cómo contribuyen a la génesis de la caquexia por sí mismos.

FACTORES HUMORALES DE LA CAQUEXIA

Los productos intermedios del metabolismo tumoral pueden producir anorexia directa o indirectamente.

Los tumores producen factor lipolítico, interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral, que inhiben la enzima, lipoproteinlipasa y por lo tanto la síntesis de lípidos, que promueven el incremento de triglicéridos a partir de los adipocitos y llevan a hiperlipidemia.

Algunos estudios han sugerido un incremento en los niveles de serotonina, que producen sensación de saciedad y disminuyen el apetito y son característicos de tumores del sistema respiratorio y gastrointestinal.

El factor de necrosis tumoral inhibe el apetito siendo probablemente la principal causa de caquexia en el paciente canceroso. La explicación a esto, es que a medida que crece el tumor hay mayor producción y liberación de factor de necrosis tumoral, por consiguiente mayor producción de síntomas que conllevan a caquexia.

La interleuquina 6, es una citoquina secretada por macrófagos en respuesta a endotoxinas, y por fibroblastos en respuesta a factor de necrosis tumoral e interleuquina 1; se ha relacionado con el crecimiento del tumor y con la producción de anorexia e hipofagia probablemente por ser un mediador potencial de la caquexia.

5.2 EFECTOS NUTRICIONALES DE LA TERAPIA

Las modalidades de tratamiento usadas para el control del cáncer pueden tener efectos adversos en el estado nutricional ya alterado de estos pacientes.

RADIOTERAPIA

Las secuelas nutricionales resultantes de la radioterapia están relacionadas con la localización del tumor y la región irradiada.

Estas pueden ocurrir por efectos directos de la radiación del tumor o sobre los tejidos adyacentes. En la tabla 5 podemos ver los efectos localizados de la terapia que llevan a alteraciones nutricionales.

Tabla 7 Efectos de la terapia en la Nutrición

EFFECTOS LOCALIZADOS DE LA TERAPIA QUE LLEVAN A ALTERACIONES NUTRICIONALES		
Región irradiada	Efectos agudos	Efectos crónicos
Sistema cervicocentral	Náuseas	
Cabeza y cuello	Disfagia Mucositis Anorexia Pérdida del gusto Dolor de garganta Xerostomía Alteración del olfato	Ulceraciones Xerostomía Caries dental Alteraciones del gusto Osteorradionecrosis
Tórax	Disfagia	Fibrosis Estenosis Fístulas
Abdomen y pelvis	Anorexia Náuseas y vómito Enteritis aguda Colitis aguda	Úlceras Malabsorción Diarrea Enteritis crónica Colitis crónica

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia tiene consecuencias sobre el estado nutricional y existe evidencia que el estado nutricional puede afectar los resultados de la quimioterapia.

El tipo de medicamento utilizado y su sitio de acción influyen en la toxicidad. La mayoría de los agentes utilizados actúan a nivel celular, especialmente a nivel de síntesis de proteínas y desafortunadamente afectan tanto células normales como tumorales.

Los efectos producidos por la quimioterapia dependen del tipo de medicamento, dosis, duración del tratamiento y susceptibilidad del individuo. Aunque los efectos más comunes de la quimioterapia son náuseas, vómito y diarrea.

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos afectan adversamente el consumo dietario. Algunos producen anorexia, porque causan anomalías en el gusto; otros interfieren en la ingestión de alimentos por producir ulceraciones en la mucosa (estomatitis, mucositis, queilosis, glositis, esofagitis) y otros producen constipación.

La infección es otra complicación de la quimioterapia que tiene impacto sobre el estado nutricional, porque lleva a disminución del consumo de alimentos y a disminución de la eficiencia de los mecanismos normales de conservación de nutrientes.

Los efectos a largo plazo de la quimioterapia son el resultado de la repetida injuria sobre la mucosa gastrointestinal y de otros órganos y se manifiestan como diarrea, síndrome de malabsorción y debilidad progresiva.

El ejercicio regular y alimentación saludable pueden hacer más lento el crecimiento del cáncer.

5.3 Alimentos y suplementos:

El paciente con cáncer de próstata debe evitar las grasas, carnes en general (especialmente rojas), alcohol y calcio (no más de dos vasos de leche diarios). El cáncer necesita calorías para crecer, por tanto limitar las comidas a 500 calorías, y colaciones a 100 calorías.

Comer frutas y verduras, productos de soya, granos y leguminosas, té verde, agua (un litro y medio diario), fibra, vitaminas C, D, E y selenio.

Consumir comidas pequeñas y frecuentes.

Tomar abundantes líquidos, preferir bebidas a temperatura ambiente o frías.

- Evitar tomar líquidos con las comidas, tomarlos antes o después.

- Evitar alimentos fritos y grasosos.
- Disminuir la cantidad de sal.
- Si presenta náuseas en la mañana, tratar de comer alimentos secos como cereal, pan tostado o galletas.
- No se acueste después de comer, esperar por lo menos dos horas.
- Respirar profundamente y despacio cuando sienta náuseas.

6. TRATAMIENTO ALTERNATIVO

6.1 HERBOLARIO

Un remedio herbal ampliamente disponible parece inhibir el crecimiento de tumores prostáticos tanto en animales como en humanos, según sugieren hallazgos de recientes estudios. El tratamiento PC-SPES es una combinación de ocho diferentes hierbas incluyendo palmito y ginseng. El estudio encontró que el tratamiento disminuyó los niveles de antígeno prostático específico (APS) en un grupo de hombres y redujo el tamaño de los tumores en ratones.

El reporte sugiere que el PC-SPES tiene propiedades preventivas de tumoración y disminuyentes de los niveles de APS en hombres. Investigadores de la Universidad de Columbia en Nueva York y el Hospital Henri Mondor en Creteil, Francia trataron a 69 pacientes de cáncer de próstata con tres cápsulas de PC-SPES diarias, con un total de 320 miligramos diarios. Los niveles de APE declinaron después de dos meses en el 82% de los hombres, después de 6 meses 78% tenía niveles más bajos y después de un año 88% tenían niveles menores. Los hombres tenían una variedad de otros tratamientos contra el cáncer, incluyendo cirugía, radiación y terapia hormonal.

El remedio herbal tiene propiedades similares a las de un estrógeno. Los hombres experimentaron efectos colaterales similares a los del tratamiento con estrógeno, incluyendo sensibilidad en los pezones, bochornos, formación de coágulos y disminución del apetito sexual.

"La inmensa mayoría de los pacientes con cáncer de próstata tratados con el agente experimentaron una disminución en la APS sérico, pero desarrollaron un perfil de efectos colaterales comparable con el del tratamiento con estrógeno".

Pero la mezcla de hierbas fue también efectiva en tumores no sensibles a las hormonas, lo que sugiere que trabaja mediante un mecanismo distinto al hormonal.

Aunque el producto ha estado disponible desde noviembre de 1996, los investigadores señalan que la FDA no ha aprobado a la PC-SPES ni ningún otro remedio herbal. Los hallazgos han sido tanto excitantes como perturbantes, de acuerdo a un editorial del Dr. Ian M. Thompson Jr. del Centro de Ciencias de la

Salud de la Universidad de Texas en San Antonio, quien señala que los doctores no saben como trabajan las hierbas y las dosis adecuadas o seguras.

6.2 HIDROTERAPIA:

A veces se recomienda sentarse en una tina de agua caliente para aumentar la circulación en la región de la próstata y mitigar el dolor. Otra técnica consiste en sentarse en una tina de agua caliente con los pies sumergidos en un recipiente lleno de agua fría durante tres minutos y después invertir el proceso.

6.3 PSICOLÓGICO

A muchos hombres les resulta beneficioso hablar con otros que han enfrentado los mismos problemas. El programa "De Hombre a Hombre" (*Man to Man*, o programas similares ofrecidos por otras organizaciones) de la Sociedad Americana del Cáncer provee un foro para que los hombres se reúnan y discutan los problemas relacionados con el cáncer de la próstata.

Los grupos de apoyo están conformados por personas que se reúnen para compartir experiencias comunes y problemas únicos de su enfermedad o condición. Estos grupos están organizados para manejar cuatro fuentes principales de estrés: enfermedad mental o física, conductas adictivas u obsesivas, crisis personales o cambios de vida y cuidado de familiares incapacitados.

Además de brindar un sitio de reunión para personas que comparten un vínculo común, los grupos de apoyo o autoayuda también colaboran con sus miembros de muchas otras formas. A través de boletines y del contacto regular con otras personas en situaciones semejantes, los miembros reciben información actualizada acerca de su problema y los tratamientos disponibles. Al compartir con otras personas, los miembros desarrollan un sentido de pertenencia y una mejor comprensión de su situación y la de otros.

Las investigaciones confirman que cuando las personas con problemas se reúnen, su autoestima se incrementa, los niveles de ansiedad y depresión disminuyen y aumenta la sensación de bienestar general.

Existen muchas formas de obtener información acerca de los grupos de apoyo en una localidad. En las bibliotecas, librerías y hospitales pueden encontrarse manuales sobre los recursos disponibles de la localidad.

7. SEGUIMIENTO AL PACIENTE

La persona será supervisada cuidadosamente para ver el progreso de la enfermedad, sin importar el tipo de tratamiento que recibe.

La supervisión incluirá:

- Examen de sangre serial con antígeno prostático específico (PSA), generalmente cada 3 meses a un año.
- Gammagrafía ósea y/o una tomografía computarizada para evaluar las metástasis.
- Recuento sanguíneo completo (CSC) para revisar los signos y síntomas de anemia.
- Se supervisan otros signos y síntomas que indiquen el progreso de la enfermedad, como: fatiga, pérdida de peso, aumento del dolor, disminución de las funciones de la vejiga y de los intestinos y debilidad.

8. EDUCACION SANITARIA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), educación sanitaria es el aumento del conocimiento de la población para adquirir y mantener la salud. Involucra una metodología de trabajo que consiste en llevar a cabo un proceso continuo y constante a lo largo del tiempo que permita la persecución de un estilo de vida saludable.

Para esto debe de contemplarse una serie de factores que involucra: edad, sexo, nivel de escolaridad, patología, complejidad de la terapia prescrita, así como las relaciones intrafamiliares.

La educación sanitaria debe de tocar todos aquellos aspectos importantes para el paciente, como son: patología de su enfermedad, sus manifestaciones, si es aguda o crónica y su prevención.

En los aspectos de los tratamientos no farmacológico, hacer notar la importancia en la dieta, el reposo o actividad controlada, el cuidado general y el buen manejo de los hábitos y vicios.

Para iniciar la educación sanitaria, es necesario implementar el desarrollo de una sesión educativa, ya sea de tipo individual o grupal, que nos permita dar indicaciones o invitar al paciente a expresar con confianza sus dudas o inquietudes, tomando en cuenta que el lugar para dichas actividades debe de ser tranquilo y en lo mas posible silencioso y aprovechar todo ese tiempo disponible, por ejemplo, mientras esperan a ser atendidos en un centro de atención primaria o un consultorio de hospital.

Se ha demostrado que para hacer más eficiente la educación al paciente es más conveniente la utilización de folletos (que a su vez permite ser leídos en casa, recordar las experiencias o disipar sus dudas) que la simple comunicación oral.

Generalmente estos folletos tienen un diseño y una presentación atractiva, con la ayuda de esquemas o dibujos que permitan una mejor comprensión y una escritura de fácil comprensión, cuidadosamente revisada.⁷⁸

Los programas de educación buscan, además de brindar información al paciente, un cambio de conducta por parte de éste, así como la aplicación de los conocimientos, en bien de su persona y de las que lo rodean. Por lo tanto será necesario buscar una evaluación que permita medir estos aspectos y el efecto que tienen los cambios de conducta en el cumplimiento de sus responsabilidades de su terapia.

Es esencial que la población esté informada sobre asuntos concernientes a la salud. Estos varían, desde la higiene personal hasta los recursos necesarios para un suministro de agua. Las actividades de las agencias de salud destinadas a proveer de dicha información son designadas como: educación para la salud.

Quizá este término no es del todo exacto, pero expresa lo que quiere decir y está generalmente aceptado.

La cantidad y clase de trabajo efectuado como educación para la salud es muy amplia y hay muchas actividades afines que podría ser consideradas dentro de este renglón, por un farmacéutico o cualquier persona afín al área de salud o por un organismo de salud. Vistas desde cierto punto de vista, prácticamente todas las actividades de una agencia de salud contiene algún elemento de educación sanitaria.

Las actividades efectuadas bajo el epígrafe de educación para la salud están diseñadas para dar al público, u ocasionalmente a un sector especial de una población, información referente a asuntos de higiene, y estímulo para llevar a cabo actividades a favor de su salud personal o de la salud de la colectividad.

La educación sanitaria es un proceso continuo y vigoroso, que adopta técnicas psicológicas para el manejo del individuo y de grupos, adapta la información científica a términos comprensibles para la población; se apoya en la experiencia pedagógica y publicitaria, utiliza todos los medios disponibles de comunicación con las masas.⁷⁹

Según la OMS, los objetivos primordiales de la educación sanitaria son:

- 1.- Prevención y fomento de la salud.
- 2.- Diagnóstico precoz.
- 3.- Tratamiento adecuado y...

4.- Rehabilitación.⁷⁸

Por participación comunitaria en salud entendemos la acción que la sociedad civil ejecuta para el logro de metas sanitarias.

Una de las grandes dificultades para los programas de participación comunitaria en la prevención o control de las enfermedades es que los individuos no consideran que una enfermedad sea un problema para ellos, y es muy difícil actuar ante un daño no existente.

Esta imposibilidad de percibir el problema puede deberse a la existencia de otros riesgos percibidos como mayores, o a la dificultad para establecer una relación entre los factores causales de la enfermedad, tal como sucede con el cáncer de próstata, ya sea por la asintomatología inicial del padecimiento o por la edad del paciente en el tiempo entre el momento del desarrollo de la enfermedad y el momento en que se empieza a manifestarse.

Cuando uno se plantea obtener el mas alto grado de salud posible, surgen dos alternativas, el máximo lograble puede ser entendido en términos de la capacidad científica, es decir cognitiva y tecnológica existente; o puede ser entendido en términos de la sociedad, su nivel de riqueza y desarrollo, su capacidad de acceder al avance científico disponible por sus capacidades financieras y de recursos humanos.

Lo posible en cualquier momento histórico implica los conocimientos disponibles, las tecnologías para prevenir, diagnosticar o intervenir, los recursos humanos capaces de manejar los anteriores conocimientos y tecnologías, y los recursos materiales y financieros para adquirirlos y aplicarlos.

La primera perspectiva piensa las metas de salud exclusivamente en relación a los conocimientos y tecnologías disponibles. Si hoy conocemos de las causas de una determinada afección, o la manera de hacer un diagnóstico precoz, o un nuevo fármaco, debemos de aplicar estos últimos conocimientos para cuidar o restituir la salud de las personas.

No existe razón para no pretender el uso de lo mas avanzado en conocimientos o técnicas disponibles para la humanidad; sin embargo esto no es tan sencillo. Las sociedades no tienen los recursos para utilizar estos conocimientos, no hay los recursos humanos capaces de manejarlos o los recursos materiales para comprarlos y aplicarlos, o los individuos no los aceptan, o aplican por una decisión personal.

Por eso se piensa entonces en una segunda manera de entender la expresión del máximo de salud posible. Esta perspectiva asume que lo óptimo lograble está pautado por las condiciones históricas de cada sociedad, de su nivel de riqueza y desarrollo. Los conocimientos pueden ser lo avanzados que se quieran, pero si la sociedad no puede adquirirlos, o no tiene el personal capacitado para aplicarlos, de poco sirve su existencia.⁷⁸

8.1 EDUCACIÓN SANITARIA EN EL PACIENTE CON CANCER DE PROSTATA.-

No existe una cultura ligada a la prevención del cáncer de próstata. Hay algunos rasgos de comportamiento que es posible atribuir al temor y estigma que puede producir la enfermedad, pero no existe una cultura protectora en las poblaciones, ni tampoco una conciencia de la importancia de incorporar conocimientos o temores a las rutinas de cuidado de la persona y de su familia.

A pesar de que la enfermedad no es relativamente nueva, no ha sido posible su incorporación masiva a la cultura.

Para la educación sanitaria en el paciente con cáncer de próstata, su familia y público en general se propone el diseño de un tríptico que incluya todos aquellos aspectos importantes para despertar en las personas un interés en el conocimiento real del cáncer de próstata.

El contenido del material educativo debe estar enfocado a suplir las necesidades de información y de educación del paciente, debe dar satisfacción a las inquietudes de la gente y no solo a los profesionales o autoridades de salud.

Para ello, la mejor forma es ir induciendo en las personas un interés acerca del problema del cáncer de próstata, enseñándole que la mejor manera de evitar su propagación es detectarlo a tiempo, realizarse un examen físico y de sangre oportuno a partir de los 40 años.

Además debe cumplir con las siguientes características:

a).- Extensión: Debe incluir todos los temas que sean importantes para el paciente y las personas, pero no deberá ser muy extensa, deberá ser elaborada pensando evitar la fatiga y desgano del paciente ya que un material muy extenso puede desanimar fácilmente.

b).- Organización de los temas: Debe plantearse de tal modo que facilite la resolución de los problemas y su uso cotidiano, tratando la información de forma coherente y fluida.

c).- Lenguaje: Deberá de ser empleado en lo posible aquellos términos usados por el paciente y por la generalidad de las personas. Debe evitarse el uso de palabras largas y complicadas.

d).- Estilo de la comunicación: Es conveniente usar párrafos y oraciones cortas.⁷⁸

Una vez, cubiertos los puntos anteriores se procede a la presentación del material de apoyo.

DISCUSIÓN

En México, el cáncer de próstata es la segunda neoplasia más común en los hombres (después de la de piel) representa alrededor del 11.5%.

Asimismo, ocupa el segundo lugar de mortalidad masculina por cáncer (después del aparato respiratorio), es responsable de cerca de 2500 defunciones anuales, que corresponden a una tasa de 2.8 por cada 100,000 habitantes.

El cáncer de la próstata se da con mayor frecuencia en hombres mayores. A medida que pasan los años, la próstata puede aumentar de tamaño y bloquear la uretra o la vejiga, pudiendo así causar dificultad para orinar o interferir con las funciones sexuales.

Nadie conoce las causas del cáncer de la próstata. No se han identificado factores ambientales o dietéticos específicos, pero algunos estudios sugieren que las dietas altas en grasa pueden estar relacionadas.

Se ha observado un gran incremento en los nuevos diagnósticos de cáncer de próstata a partir de la mitad de la década de los 80, anteriormente no se contaba con la prueba del antígeno prostático.

Aunque todos los hombres corren el riesgo de padecer cáncer de la próstata, hay varios factores que pueden aumentar la probabilidad de contraer la enfermedad tales como la edad, raza y alimentación. Existen factores genéticos y antecedentes de padres y hermanos que pueden ser los principales indicadores de esta afección. Esto incluye individuos con una historia de cáncer de próstata en las familias tanto del padre como de la madre.

El paciente de cáncer de próstata puede experimentar dolor persistente en la espalda, cadera y pelvis, cansancio y anemia, aún cuando no presente otros síntomas. Ninguno de estos síntomas indica que necesariamente el paciente tenga cáncer de próstata.

Cuando el cáncer de próstata inicia y es susceptible de curarse no se presentan molestias. Por esta razón los hombres deben realizarse un examen digital del recto y de sangre después de los 40 años. Se propone un tríptico informativo para orientar al paciente a realizarse el examen sospechen o no que tienen un problema.

Por lo general, el cáncer de la próstata se puede detectar tempranamente midiendo la cantidad que el paciente tiene de antígeno prostático específico en la sangre.

Otra manera de detectar el cáncer de la próstata tempranamente es a través de un examen rectal realizado por el médico. Debido a que la glándula

prostática está situada justo enfrente del recto, el médico puede palpar cualquier protuberancia o áreas duras en la próstata, lo que normalmente indica la presencia de un cáncer.

Si la prueba sanguínea del antígeno prostático o el tacto rectal resultan anormales o existen otras condiciones que lo justifiquen, el especialista puede ordenar una prueba llamada biopsia guiada por Ultrasonido Transrectal. El procedimiento necesita un equipo que usa ondas de sonido para buscar signos de cáncer en la próstata. En primer lugar, se coloca una sonda de ultrasonido en el recto, desde donde se puede detectar la presencia de tejido prostático que podría ser canceroso. Posteriormente, se emplea una aguja diminuta para tomar una muestra pequeña de tejido de por lo menos seis diferentes áreas de la próstata.

Una vez detectado el cáncer de la próstata, se llevan a cabo otros exámenes para determinar si las células cancerosas se han diseminado de la próstata a los tejidos situados alrededor o a otras partes del cuerpo

El médico necesita saber la etapa en la que se encuentra la enfermedad para planificar el tratamiento adecuado.

La cirugía es uno de los tratamientos comunes para el cáncer de la próstata. La cirugía está reservada para aquellos pacientes en buen estado de salud, con menos de 70 años y que escogen la cirugía como su mejor opción.

La mayoría de los urólogos en los actuales momentos consideran que la terapia endocrina debería iniciarse al momento del diagnóstico del cáncer de próstata metastático, excepto en aquellos pacientes asintomáticos que desean mantenerse activos sexualmente.

El uso de medicamentos hormonales tiende a disminuir los niveles de testosterona. Puesto que los tumores prostáticos requieren de testosterona, la reducción de sus niveles generalmente es muy efectiva para evitar el crecimiento y posterior propagación del cáncer.

Los estrógenos en una dosis de 3 mg/día de dietilestilbestrol logran niveles de castración de testosterona, los estrógenos se usan rara vez en la actualidad a causa del riesgo de efectos adversos graves como el infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar.

Los agonistas LHRH como la leuprolida, goserelina y buserelina bajan la testosterona a niveles de castración. causan impotencia, sofocos, ruboración y pérdida de la libido. Las reacciones de exacerbación del tumor pueden ocurrir transitoriamente pero se pueden prevenir con antiandrógenos o con estrógenos a corto plazo a dosis bajas por varias semanas.

La flutamida, antiandrógeno puro, puede causar diarrea, sensibilidad de los senos y náusea. Ha habido informes de casos de toxicidad mortal y no mortal del hígado.

La bicalutamida puede causar náusea y sensibilidad de los senos, ruboración, pérdida del libido e impotencia. El antiandrógeno esteroide acetato de megestrol suprime parcialmente la producción de andrógeno y no se usa generalmente como terapia inicial.

El uso de ketoconazol a largo plazo puede resultar en impotencia, prurito, cambios en las uñas e insuficiencia suprarrenal.

Hasta la fecha, la quimioterapia no ha surtido un efecto significativo en el tratamiento del cáncer de próstata, generalmente se utiliza en pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente (CPHR). No existen diferencias significativas en la mono y poliquimioterapia.

La radioterapia juega un papel importante en el tratamiento del cáncer de la próstata. Como tratamiento adyuvante cuando la cirugía no ha sido capaz de erradicar la enfermedad (tumores localmente avanzados) y finalmente como medida paliativa para el alivio de los síntomas de un tumor avanzado localmente o metastásico.

Cirujanos están usando criocirugía para cáncer de próstata inicial. El cirujano usa un aparato que congela y destruye tejido de próstata.

CONCLUSIONES

- * El cáncer de próstata constituye sin duda un importante problema de salud pública.
- * Algunos factores de riesgo para desarrollar cáncer de próstata son: Antecedentes familiares (padre, hermano, tío) con problemas de cáncer de próstata. Exposición a cadmio en el lugar de trabajo (soldadura, baterías o electrotipos). La raza negra que vive en América tiene la tasa más alta de cáncer de próstata en el mundo, por razones desconocidas y la dieta alta en grasa puede aumentar el riesgo.
- * La importancia de un diagnóstico oportuno hace la diferencia en el tiempo de sobrevida: se alcanza en promedio de cinco años en pacientes con una enfermedad no tan desarrollada y dos años cuando el mal ya está avanzado.
- * El diagnóstico de cáncer de próstata se basa en 2 pruebas fundamentalmente la detección del antígeno prostático específico y el tacto rectal.
- * El tratamiento del cáncer de próstata es individualizado y se deben considerar muchos factores, sobre todo: la etapa de la enfermedad, los antecedentes médicos generales del paciente, la edad, el estado general de salud y la esperanza de vida.
- * En caso de cáncer avanzado de próstata, cuando el tumor ya invadió ganglios linfáticos, huesos o algún otro órgano, solamente se pueden realizar medidas paliativas, eliminando la testosterona de la sangre mediante la castración química (medicamentos) o quirúrgica (cirugía).
- * La cirugía para el cáncer de próstata varía de extirpar sólo el crecimiento canceroso, a la extirpación de toda la próstata y de los ganglios linfáticos circundantes, es el tratamiento de primera elección por parte de los especialistas.
- * La hormonoterapia del cáncer de próstata se produce a partir de diversos mecanismos: impedir o reducir la síntesis de Testosterona, que favorece el crecimiento tumoral de la próstata, el medicamento que se elige para depende de la etapa del cáncer y las características del paciente, los más utilizados son goserelin, buserelina y la flutamida.
- * La quimioterapia del paciente con cáncer de próstata se elige cuando existe hormonoresistencia del tumor, los medicamentos más utilizados son mitoxantrona, fosfato de estramustina y doxorubicina, no se ha observado diferencias significativas entre la mono y poliquimioterapia, así que se administra principalmente la monoterapia.

* Es importante para el QFB investigar y explorar junto con los médicos especialistas nuevos programas de tratamientos y formas de combinar diferentes tipos de tratamiento, como radioterapia y terapia hormonal. Por lo cual el presente trabajo se propone como herramienta de apoyo para el farmacéutico, como miembro del equipo de salud encargado del cuidado de estos pacientes.

RECOMENDACIONES

1. La mayoría de los hombres se enfrentan a muchos problemas en la vida. Sin embargo, algunos de ellos no se atreven a consultar al médico, se sienten temerosos, bien sea por el temor al diagnóstico, o por el rechazo a las exploraciones. Se recomienda concienciar a los varones a realizarse exámenes de chequeo prostático por medio de la difusión sanitaria sobre este tema.
2. Al incrementar la educación sanitaria se trata de obtener una mayor sensibilización en la población para la realización de un diagnóstico precoz, y un aumento general de la expectativa de vida, incrementando el éxito en el tratamiento del cáncer de próstata. Por lo anterior se propone un tríptico dirigido al paciente, los familiares y el público en general.
3. Se recomienda que a partir de los 40 años se acuda con el urólogo a examen anual prostático, enfermedad que, detectada a tiempo es curable.
4. Se están realizando investigaciones para buscar cambios en los genes que pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata. Estudiando los genes de hombres con cáncer de próstata y sus familiares. Sin embargo, es necesario trabajar todavía más para detectar exactamente qué relación tienen los cambios en estos genes con el cáncer de próstata.
5. En la actualidad los farmacólogos y farmacéuticos estudian la efectividad de la quimioterapia, el uso de fármacos para destruir células cancerosas. También analizar la terapia biológica, la cual usa la capacidad natural del cuerpo (el sistema inmune) para combatir el cáncer.

Glosario

A

Abdomen: El área del cuerpo que contiene el páncreas, el estómago, los intestinos, el hígado, la vesícula biliar y otros órganos.

Agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante: Agonista LH-RH. Un fármaco que inhibe la secreción de hormonas sexuales. En los hombres, los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante causan que bajen los niveles de la testosterona. En las mujeres, el agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante causa que bajen los niveles de estrógeno y de otras hormonas sexuales.

Aminoglutetimida: Un fármaco anticanceroso que pertenece a la familia de fármacos llamados inhibidores de la aromatasa no-esteroides. La aminoglutetimida se usa para disminuir la producción de hormonas sexuales (estrógeno en mujeres o testosterona en hombres) y suprimir el crecimiento de tumores que necesitan hormonas sexuales para crecer.

Andrógeno: Un tipo de hormona que fomenta el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas.

Anestesia general: Fármacos que causan la pérdida del sentido o conocimiento y pone la persona a dormir.

Anestesia local: Fármacos que causan la pérdida temporal de los sentidos en una parte del cuerpo. El paciente permanece despierto pero no puede sentir la parte del cuerpo que se trató con anestesia.

Ano: La abertura del recto hacia el exterior del cuerpo.

Anormal: Que no es normal. Una lesión o crecimiento anormales pueden ser cancerosos o pre-malignos (que tienen la posibilidad de hacerse malignos).

Antiandrógenos: Fármacos que se usan para bloquear la producción de hormonas sexuales masculinas o interferir en su acción.

Antígeno prostático específico: PSA. Una sustancia producida por la próstata y que puede encontrarse en mayor cantidad en la sangre de hombres que tienen cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna o una infección o inflamación de la próstata.

Antioxidante: Una sustancia que previene del daño causado por radicales libres. Los radicales libres son compuestos químicos altamente reactivos que con frecuencia contienen oxígeno. Son producidos cuando las moléculas se dividen

para resultar en productos que tienen electrones no-pares. Este proceso se llama oxidación.

B

Banco de esperma: Depósito de semen congelado para usarse en el futuro. Este procedimiento puede permitir a algunos hombres que tengan hijos después de haber perdido la fertilidad.

Benigno: No canceroso. Las células de tumores benignos no se diseminan a otros tejidos de su alrededor o a otras partes del cuerpo.

Bicalutamida: Un fármaco contra el cáncer que pertenece a la familia de fármacos llamados antiandrógenos.

Biopsia: La extracción de células o tejidos para ser examinados al microscopio. Cuando solo se extrae una muestra de tejido, el procedimiento se llama biopsia incisional. Cuando se extirpa todo un bulto o un área sospechosa, el procedimiento se llama biopsia escisional. Cuando se toma una muestra de tejido o fluido con una aguja, el procedimiento se llama biopsia con aguja o aspiración con aguja fina.

Biopsia transrectal: Un procedimiento en el que el médico inserta una aguja por el recto dentro de la próstata y remueve muestras de tejido de próstata. Es posible que el médico use ecografía transrectal para guiar la aguja. Un patólogo examina el tejido al microscopio.

Bloqueo total de andrógenos: Terapia usada para eliminar todas las hormonas sexuales masculinas (andrógenos) en el cuerpo. Esto se puede hacer con cirugía y terapia hormonal antiandrógena juntas o con una combinación de terapias hormonales.

Braquiterapia: Un procedimiento por el cual material radiactivo sellado en agujas, semillas, alambres o catéteres es colocado directamente dentro o cerca de un tumor. También llamada radiación interna, radiación por implante o radioterapia intersticial.

C

Calidad de vida: El goce de la vida en general. Muchos estudios clínicos evalúan los efectos que tienen el cáncer y su tratamiento sobre la calidad de vida. Estos estudios miden los aspectos del sentido de bienestar de un individuo y su capacidad para llevar a cabo diversas tareas.

Cáncer: Un término para enfermedades en las que las células anormales se dividen sin control. Las células cancerosas pueden invadir tejidos cercanos y

pueden diseminarse a otras partes del cuerpo por medio del torrente sanguíneo y del sistema linfático.

Cáncer recurrente: Cáncer que ha regresado después de un período de tiempo en el que el cáncer no podía ser detectado. El cáncer puede regresar al mismo sitio del tumor original (primario) o a otro lugar.

Catéter: Un tubo flexible que se usa para depositar fluidos en el cuerpo o para sacarlos de él.

Célula: La unidad individual de la que se componen todos los tejidos del cuerpo. Todos los seres vivos se componen de una célula o más.

Cirugía: Un procedimiento para remover o reparar una parte del cuerpo o para investigar si está presente alguna enfermedad. Una operación.

Cirugía conservadora de nervios: Un tipo de cirugía que trata de salvar los nervios cercanos a los tejidos que se necesita extirpar.

Cistoscopia: Examen de la vejiga y uretra usando un instrumento delgado, luminoso, llamado cistoscopio, que se inserta en la uretra. Se pueden tomar muestras de tejido para examinarlas al microscopio y determinar si hay enfermedad presente.

Control de síntomas: Cuidados que previenen o alivian los síntomas de la enfermedad o los efectos secundarios del tratamiento. La intención del control de síntomas no es de curar la enfermedad sino de mejorar la calidad de vida del paciente. Trata de satisfacer las necesidades físicas, emocionales, espirituales y prácticas de los pacientes al ayudarles a aliviar el dolor, la depresión u otros problemas. También se conocen como cuidados paliativos, cuidados para comodidad y cuidados médicos de apoyo.

Criocirugía: Tratamiento que se realiza con un instrumento que congela y destruye tejidos anormales.

Cuidados médicos de apoyo: Cuidados que previenen o alivian los síntomas de la enfermedad o los efectos secundarios del tratamiento. Los cuidados médicos de apoyo no se dan para curar una enfermedad sino para mejorar la calidad de vida del paciente. Trata de satisfacer las necesidades físicas, emocionales, espirituales y prácticas de los pacientes al ayudarles a aliviar el dolor, la depresión u otros problemas. También se conocen como cuidados para comodidad, cuidados paliativos y control de síntomas.

Cuidados paliativos: Cuidados que previenen o alivian los síntomas de la enfermedad o los efectos adversos del tratamiento. Los cuidados paliativos no se dan para curar una enfermedad sino para mejorar la calidad de vida del paciente. Trata de satisfacer las necesidades físicas, emocionales, espirituales y prácticas

de los pacientes al ayudarles a aliviar el dolor, la depresión u otros problemas. También se conocen como cuidados para la comodidad, cuidados médicos de apoyo y control de síntomas.

E

Ecografía: Un procedimiento en el que ondas sonoras de alta energía (ultrasonido) se hacen rebotar en los tejidos internos u órganos y así producen ecos. Los ecos forman una imagen de los tejidos del cuerpo. También se llama ultrasonido.

Ecografía transrectal: Un procedimiento que se usa para examinar la próstata. Un instrumento se inserta en el recto y las ondas sonoras rebotan en la próstata. Estas sondas sonoras crean ecos que una computadora usa para crear una imagen.

Efectos adversos: Problemas que ocurren cuando el tratamiento afecta otros tejidos u órganos además de los que se intenta tratar. Algunos efectos adversos comunes del tratamiento del cáncer son fatiga, dolor, náuseas, vómitos, recuentos más bajos de células de la sangre, pérdida de pelo y llagas en la boca.

Erección: La hinchazón del pene por la sangre.

Escanograma de tomografía computarizada: Una serie de imágenes detalladas de áreas internas del cuerpo que se toman de diversos ángulos; las imágenes son creadas por una computadora conectada a una máquina de rayos X. También se llama tomografía computarizada y tomografía axial computarizada (TAC).

Escanograma ósea: Una técnica para crear imágenes de huesos en una pantalla de computadora o en película. Una pequeña cantidad de material radiactivo se inyecta en un vaso sanguíneo y viaja por el torrente sanguíneo. El material radiactivo se concentra en los huesos y es detectado por un escáner.

Escroto: La bolsa externa que contiene los testículos.

Espera vigilante: Vigilar de cerca el estado de un paciente pero reteniendo el tratamiento hasta que aparezcan o cambien los síntomas. También se llama observación.

Espermatozoide: La célula reproductora masculina que se forma en los testículos. Un espermatozoide se une con un óvulo para formar un embrión.

Estudio clínico: Un tipo de estudio de investigación que usa voluntarios para probar nuevos métodos de exámenes selectivos de detección, de prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. El estudio puede llevarse a cabo en una clínica o en otro establecimiento médico.

Estudios de imágenes: Estudios para producir imágenes de áreas internas del cuerpo.

Etapa o estadio: La extensión del cáncer dentro del cuerpo. Si el cáncer se ha diseminado, la etapa describe qué tanto se ha diseminado desde el sitio original a otras partes del cuerpo.

Examen rectal digital: DRE. Un examen en el que el médico inserta un dedo enguantado y lubricado en el recto para sentir formaciones anormales.

Exámenes selectivos de detección (screening): Buscar una enfermedad cuando no hay síntomas presentes por medio de exámenes que se escogen de acuerdo a las características de una persona.

Eyacuación: La liberación de semen por el pene en el orgasmo.

F

Factor de riesgo: Cualquier cosa que aumenta la posibilidad de una persona de desarrollar una enfermedad. Algunos ejemplos de factores de riesgo de cáncer incluyen los antecedentes familiares de cáncer, el uso de productos de tabaco, ciertos alimentos, la exposición a la radiación o a agentes que causan cáncer y ciertos cambios genéticos.

Fluido seminal: El fluido de la próstata y de otras glándulas sexuales que ayuda a transportar los espermatozoides fuera del cuerpo del hombre durante el orgasmo. El fluido seminal contiene azúcar como fuente de energía para el esperma.

Flutamida: Un fármaco contra el cáncer que pertenece a la familia de fármacos llamados antiandrógenos.

G

Ganglio linfático: Una masa redondeada de tejido linfático que está rodeada por una cápsula de tejido conectivo. Los ganglios linfáticos filtran la linfa (fluido linfático) y almacenan linfocitos (células blancas de la sangre). Están situados a lo largo de los vasos linfáticos. También se llaman glándulas linfáticas.

Gen: La unidad funcional y física de la herencia que se pasa de padres a hijos. Los genes son partes de ADN, y la mayoría contienen la información para producir una proteína específica.

Glándula: Órgano que produce una o varias sustancias, como son las hormonas, jugos digestivos, sudor, lágrimas, saliva o leche. Glándulas endocrinas secretan

las sustancias directamente en el torrente de la sangre. Glándulas exocrinas secretan las sustancias en un conducto o abertura hacia dentro o fuera del cuerpo.

Glándula suprarrenal: Una glándula pequeña que produce hormonas esteroides, adrenalina y noradrenalina, las cuales ayudan a controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y otras funciones importantes del cuerpo. Hay dos glándulas suprarrenales, cada una está situada arriba de cada riñón.

Goserelina: Un fármaco que pertenece a la familia de fármacos llamados análogos de hormonas liberadoras de gonadotropina. La goserelina se usa para bloquear la producción de hormonas en los ovarios o testículos.

Grado: El grado de un tumor depende de qué tan anormales se ven las células cancerosas al microscopio y qué tan rápido es probable que crezca el tumor y se disemine. Los sistemas de grados son diferentes para cada tipo de cáncer.

H

Hiperplasia prostática benigna: HPB. Un estado benigno (no canceroso) en el que el tejido de la próstata sobrecrece y empuja contra la uretra y la vejiga bloqueando el flujo de orina. También se llama hipertrofia prostática benigna.

Hormonas: Compuestos químicos producidos por las glándulas del cuerpo y que circulan en el torrente sanguíneo. Las hormonas controlan las acciones de ciertas células u órganos.

I

Impotencia: Incapacidad de tener una erección adecuada para el coito.

Incisión: Un corte hecho en el cuerpo para efectuar la cirugía.

Incontinencia: Incapacidad de controlar el flujo de orina de la vejiga (incontinencia urinaria) o la fuga de heces por el recto (incontinencia fecal).

Incontinencia fecal: La incapacidad para detener la fuga de heces del recto.

Incontinencia urinaria: Incapacidad para controlar el flujo de orina de la vejiga.

Inflamación: Enrojecimiento, hinchazón, dolor o sensación de calor en un área del cuerpo. Esta es una reacción de protección para una lesión, enfermedad o irritación de los tejidos.

IRM. Imágenes de resonancia magnética: Un procedimiento en el que se usan ondas de radio y un magneto potente conectado a una computadora para crear imágenes detalladas de áreas internas del cuerpo. Estas imágenes pueden

mostrar la diferencia entre tejido normal y tejido enfermo. Las IRM producen mejores imágenes de órganos y de tejido blando que otras técnicas de escanogramas, tales como la tomografía computarizada o los rayos X. Las imágenes de resonancia magnética son especialmente útiles para producir imágenes del cerebro, de la espina dorsal, del tejido blando de las articulaciones y del interior de los huesos. También se llama estudio de imágenes por resonancia magnética nuclear.

K

Kegel (ejercicios): Se desarrollaron como un método para controlar la incontinencia urinaria de las mujeres después del parto, hoy en día se recomienda a algunos hombres que sufren de incontinencia urinaria después de la prostatectomía y personas que sufren de incontinencia fecal.

La palpación y relajación del músculo pubococcígeo aumenta la fuerza del perineo y permitiendo un mejor control urinario. El músculo pubococcígeo es el que se emplea para detener el flujo de orina. Para que el paciente lo ubique de manera mental se ejercita deteniendo la micción al apretar este músculo varias veces al día. Recostado, el paciente en decúbito dorsal puede contraer el músculo pubococcígeo.

1. Apretar el músculo pubococcígeo durante tres segundos, relajarlo tres segundos más y contraer de nuevo. Comenzar por 10 contracciones de tres segundos al día y aumentar de modo gradual hasta efectuar 100 diarias.
2. Pujar como se hace durante el movimiento intestinal y mantener el pujo tres segundos.

Los ejercicios de Kegel pueden realizarse en cualquier sitio y en cualquier momento.

Ketoconazol: Un fármaco para tratar la infección causada por un hongo. También se usa como tratamiento para el cáncer de próstata pues puede bloquear la producción de las hormonas sexuales masculinas.

L

Laparoscopia: Un tubo delgado, luminoso, que se usa para ver los tejidos y órganos dentro del abdomen.

Leuprolide: Un fármaco que pertenece a la familia de fármacos llamados análogos de hormonas liberadoras de gonadotropina. Se usa para bloquear la producción de hormonas en los ovarios o testículos.

Licopeno: Un pigmento rojo que se encuentra en tomates y algunas frutas. Es un antioxidante y es posible que ayude a prevenir algunos tipos de cáncer.

Linfadenectomía pélvica: Un procedimiento quirúrgico en el que los ganglios linfáticos de la pelvis se remueven y examinan para ver si contienen cáncer.

M

Maligno: Canceroso. Los tumores malignos pueden invadir y destruir tejidos cercanos y diseminarse a otras partes del cuerpo.

Médico oncólogo: Un médico que se especializa en diagnosticar y tratar el cáncer usando quimioterapia, terapia hormonal o terapia biológica. El médico oncólogo es con frecuencia el principal proveedor de cuidados para la salud para una persona con cáncer. El médico oncólogo puede también coordinar el tratamiento proporcionado por otros especialistas.

Metástasis: La diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra. El tumor que se forma de células que se han diseminado se llama "tumor metastático" o "metástasis". El tumor metastático contiene células que son como las del tumor original (primario).

N

Neoplasia intraepitelial prostática: NIP. Crecimiento no canceroso de las células que cubren las superficies internas y externas de la glándula de la próstata. Es una señal importante de la posibilidad de que el cáncer de próstata se desarrolle.

Nervio: Un conjunto de fibras que envían mensajes del cuerpo al cerebro y reciben mensajes de regreso al cuerpo. Los mensajes se envían por medio de una débil corriente eléctrica.

Nilutamida: Un fármaco que bloquea los efectos de las hormonas masculinas en el cuerpo. Pertenece a la familia de fármacos llamados antiandrógenos.

O

Oncólogo radioterapeuta: Un médico especializado en usar radiación para tratar cáncer.

Órgano: Una parte del cuerpo que lleva a cabo una función específica. Por ejemplo, el corazón es un órgano.

Orgasmo seco: Clímax sexual sin liberación de semen.

Orquiectomía: Cirugía para extirpar uno o ambos testículos.

P

Patólogo: Un médico que identifica enfermedades mediante el estudio de células y tejidos al microscopio.

Pelvis: La parte inferior del abdomen, situada entre los huesos de las caderas.

Próstata: Una glándula en el sistema reproductor masculino exactamente debajo de la vejiga. La próstata rodea parte de la uretra (el canal que vacía la vejiga) y produce un fluido que forma parte del semen.

Prostatectomía laparoscópica: La extirpación de la próstata con la ayuda de un laparoscopio (un tubo delgado, luminoso).

Prostatectomía perineal radical: Un procedimiento en el que el médico extirpa toda la próstata a través de una incisión entre el escroto y el ano. Los ganglios linfáticos cercanos se extirpan algunas veces a través de una incisión aparte en el abdomen.

Prostatectomía retropúbica radical: Un procedimiento en el que el médico extirpa toda la próstata y los ganglios linfáticos vecinos por medio de una incisión en el abdomen.

Prostatitis: Inflamación de la glándula de la próstata.

Puntuación de Gleason: Un sistema para clasificar las células cancerosas de próstata con el fin de determinar el mejor tratamiento y pronosticar qué tan bien le podrá ir a una persona. Una puntuación baja de Gleason significa que las células cancerosas son muy semejantes a las células normales de próstata; una puntuación alta de Gleason significa que las células cancerosas son muy diferentes de las células normales.

Q

Quimioterapia: Tratamiento con fármacos anticancerosos.

R

Radiación externa: Radioterapia que usa una máquina para concentrar en el cáncer rayos de alta energía. También se llama radiación de haz externo.

Radiación interna: Un procedimiento por el cual material radiactivo sellado en agujas, semillas, alambres o catéteres es colocado directamente dentro o cerca de un tumor. También llamada braquiterapia, radiación por implante o radiación intersticial.

Radiación por implante: Un procedimiento por el cual material radiactivo sellado en agujas, semillas, alambres o catéteres es colocado directamente dentro o cerca de un tumor. También llamada braquiterapia, radiación interna o radiación intersticial.

Radiactivo: Que emite radiación.

Radioterapia: El uso de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones y de otras fuentes para destruir las células cancerosas y para reducir tumores. La radiación puede provenir de una máquina externa al cuerpo (radioterapia de haz externo) o puede provenir de material radiactivo colocado en el cuerpo cerca de las células cancerosas (radioterapia interna, radiación por implante o braquiterapia). La radioterapia sistémica usa una sustancia radiactiva, tal como un anticuerpo monoclonal radiomarcado, que circula por todo el cuerpo.

Radioterapia de conformación tridimensional: Un procedimiento que usa una computadora para crear una imagen en tercera dimensión de un tumor. Esto permite a los médicos administrar la dosis más elevada posible de radiación al tumor, mientras se conserva el tejido normal tanto como es posible. También se llama radioterapia de tercera dimensión.

Rayos X: Un tipo de radiación de alta energía. En dosis bajas, los rayos X se usan para diagnosticar enfermedades al producir imágenes del interior del cuerpo. En dosis elevadas, los rayos X se usan para tratar el cáncer.

Recolección de esperma: El médico recoge esperma del testículo o del epidídimo (una estructura arriba de cada testículo) usando una aguja fina u otro instrumento.

Recto: Las seis últimas pulgadas del intestino grueso.

Resección transuretral de próstata: Procedimiento quirúrgico para extirpar tejido de próstata usando un instrumento que se inserta por la uretra. Se abrevia TURP, en inglés.

S

Semen: El fluido liberado por el pene en el orgasmo. El semen está formado del esperma de los testículos y del fluido de la próstata y de otras glándulas sexuales.

Síntoma: Una indicación de que una persona tiene una condición o enfermedad. Algunos ejemplos de síntomas son los dolores de cabeza, fiebre, fatiga, náuseas, vómitos y dolor.

Sistema inmune: El complejo grupo de órganos y células que defiende el cuerpo contra infecciones y otras enfermedades.

Sistema linfático: Los tejidos y órganos que producen, almacenan y transportan los leucocitos (células blancas de la sangre), que combaten infecciones y otras enfermedades. Este sistema incluye la médula ósea, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos y los vasos linfáticos (una red de tubos delgados que llevan la linfa y las células blancas de la sangre). Los vasos linfáticos se ramifican, como los vasos sanguíneos, en todos los tejidos del cuerpo.

Sistema reproductor: En las mujeres, este sistema incluye los ovarios, los tubos de Falopio, el útero (matriz), el cérvix y la vagina (canal del parto). El sistema reproductor en los hombres incluye la próstata, los testículos y el pene.

Suplementos dietéticos: Vitaminas, minerales u otras sustancias que se toman en forma líquida o en tableta.

T

Tejido: Un grupo o capa de células del mismo tipo y que trabajan juntas para llevar a cabo una función específica.

Terapia biológica: Tratamiento para estimular o restaurar la capacidad del sistema inmune para combatir las infecciones y otras enfermedades. También se usa para reducir los efectos secundarios que pueden ser causados por algunos tratamientos contra el cáncer. También se conoce como inmunoterapia, bioterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica (MRB).

Terapia hormonal: Tratamiento que añade, bloquea o suprime hormonas. Para ciertos estados (como la diabetes o la menopausia), las hormonas se dan para ajustar los niveles bajos de hormonas. Para hacer más lento o para detener el crecimiento de ciertos cánceres (como el de próstata y de seno), pueden darse hormonas para bloquear las hormonas naturales del cuerpo. Algunas veces es necesaria la cirugía para extirpar la glándula que produce las hormonas. También se llama tratamiento hormonal o terapia endocrina.

Terapia local: Tratamiento que afecta las células en el tumor y en el área cercana a él.

Terapia sistémica: Tratamiento que usa sustancias que viajan por el torrente de la sangre, llegan a las células de todo el cuerpo y las afectan.

Testículos: Las dos glándulas en forma de huevo que se encuentran dentro del escroto. Producen espermatozoides y hormonas masculinas.

Testosterona: Una hormona que fomenta el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas.

Tumor: Un crecimiento nuevo de tejido que resulta de una división anormal de células. Los tumores no desempeñan una función útil en el cuerpo. Pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos).

Tumor primario: El tumor original.

U

Uretra: El tubo por el que sale la orina del cuerpo. Vacía la orina de la vejiga.

Urólogo oncólogo: Un médico que se especializa en tratar cánceres del sistema urinario.

Urólogo: Un médico que se especializa en las enfermedades de los órganos urinarios en las mujeres y de los órganos urinarios y sexuales en los hombres.

V

Vasectomía: Una operación para cortar o ligar los dos tubos que llevan el esperma fuera de los testículos.

Vejiga: El órgano que almacena la orina.

Vesículas seminales: Glándulas que ayudan a producir semen.

Virus: Un microorganismo que puede infectar células y causar enfermedades

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Fernández A. Gil J. Otero. Epidemiología del Cáncer de Próstata. Tema Monográfico LXIII Congreso Nacional de Urología. Ed. ENE Ediciones Madrid 1998.
- 2) Franks LM Etiology, epidemiology and pathology of prostate cancer J. Clin. 1996 Vol. 65 pp 5-27.
- 3) James ND, Ghanolm J. Prostate cancer. What should be studied?. Eur. J. Cancer 1995 31(10) pp 1565-1566.
- 4) Cáncer temprano de la Próstata. Cis.nci.nih.gov/fac/5-29s.htm.
- 5) Sociedad Mexicana de Urología: Cáncer de Próstata www.smv.org.mx/Prostata/Prost_Inicio.htm
- 6) Cáncer de la próstata- American Cancer Society www.Cancer.Org/eprise/main/docroot/ESP/content/ESP_4x_Cancer_de_la_pr...
- 7) Cáncer de Próstata Nva. Versión. www.urologia_andrologia.com/cancer.htm#begining
- 8) Novedades en Urología. www.healthing.com/urología/urología.htm/
- 9) Garnick MB: Prostate cancer: ecreening, diagnosis, and management. Anm Intern Med 118 (10) May 1993: pp 804-818.
- 10) Moore, Keith, Embriología Clínica 6a. Ed. McGraw-Hill Interamericana, México 1999.
- 11) Kim J. Logothetis cj, Serplogic tumour markers, clinical biology and therapy of prostatic carcinoma. The urologic Clinics od North America Ed. WB Saunders Company. Philadelpjia, Pennsylvania 1999. Vol 26 No 2 pp 281-290.
- 12) Latarget M. Ruiz liard A., "Anatomía Humana" 3ª. Edición, Volumen 2, Editorial Médica Panamericana, 1996, España, pp 1721.
- 13) www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/prostata
- 14) Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. Journal Urology III(I) January 1974: pp 58-64.
- 15) Romo Ramírez Raquel. Tesis de farmacia hospitalaria y comunitaria: "manejo terapéutico de pacientes con cáncer de mama". Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Cuautitlán izcalli, Estado de México, 2002.

- 16) Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960, through 1988: evidence of increasing diagnosis of non lethal tumors. *J. Natl Cancer Inst* 88 (17) Sep, 1996: pp 1216-1221.
- 17) Ljung BM, Cherrie R, Kaufman JJ: Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland: a study of 103 cases with histological followup. *Journal Urology* 135(5) May 1986: pp 955-958.
- 18) Algaba F. Epstein J. Aldape: Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy—definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material cancer 78(2) July 1996: pp 376-381.
- 19) Messing EM, Manola J, Sarosdy M.: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with nodepositive prostate cancer. *N. England Journal Medical* 341 (24), December 1999: pp1781-1788.
- 20) *Farmacología Básica y Clínica*. Katzung Bertram G. Editorial Manual Moderno. 8ª. Edición México D.F. 2004. pp 788-796.
- 21) *Fisiología Médica*. Ganong William F. Editorial Manual Moderno. 19ª. Edición. México D.F. 2004. pp 396,462,467,469.
- 22) *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas Thomson* PLM Edición 48. México 2002. pp 120,124,306,380,857,962,1635,2224,2270.
- 23) Oyasu Ryoichi, Bahnson Robert R, Nowels and John E Ganett. Cytological atypic in the Prostate Gland Frequency, distribution and possible relevance to carcinoma. *The Journal of Urology*. Vol 135, May 1986. pp 959-962.
- 24) Eisenberger Mario A, Blumenstein Brent A, Crawford David E, Miller Gary. Bilateral Orchiectomy with of without flutamide for metastatic Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*. October 8, 1998. pp1036-1047.
- 25) Kenneth J. Pienta, Redman Bruce, Hussain Maha, Cummings Glenn, Pegg y S. Esper Carol Appel, and Lawrence E. Flaherty. Phase II Evaluation of oral Estramustine and Oral Etoposide in Hormone-Refractory Adenocarcinoma of the Prostate, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 12, No 10 (October) 1994. pp 1937-1946.
- 26) Schmidt Joseph D, Scott William W., Douglas E. Johnson. Chemoterapy Programs of the National Prostatic Cancer project (NPCP). *American Cancer Society* Vol 45 1980 .pp 1937-1946.
- 27) Hudes Gary R, Greenberg Richard, Krigel Robert L, Fox Stephen. Phase II Study of Estramustine and Vinplastine. Two Microtubule Inhibitors, in Hormone-

Refractory prostate Cancer. Journal of Clinical oncology, Vol 10, No. 11 (November) 1992: pp 1754-1761.

28) Sartor Oliver, Cooper Michael, Weinberger Maribeth, Headlee Donna. Surprising Activity of Flutamide Withdrawal, when combined with aminoglutethimida in treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer. Journal of the National Cancer institute. Vol. 86 No. 3. February 2, 1994. pp 222-227.

29) Tannock Ian, Gospodarowicz, Meakin Willian. Treatment of Metastatic Prostatic Cancer with Low-dose prednisone: Evaluation of Pain and Quality of Life as Pragmatic Indices of Response. Journal of Clinical Oncology, Vol 7, No 5 (May), 1989. pp 590-597.

30) Scher Howard I and Kevin Kelly W. Flutamide withdrawal Syndrome: Its Impact on Clinical Trials in Hormone- Refractory Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 11. No 8 (August), 1993: pp 1566-1572.

31) Sharifi Roohollah, Soloway Mark. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate Cancer. The Journal of Urology. Vol 143 January 1990. pp 68-71.

32) Matzkin Haim, Eber Paul, Todd Barbara. Prognostic Significance of Changes in prostate Specific Markers after Endocrine Treatment of Stage D2 Prostatic Cancer. Cancer November 1, 1992, Volume 70, No 9. pp 2302-2309.

33) Small Eric and Srintibas Sandy. The Antiandrogen Withdrawal Syndrome. Cancer. October 15, 1995, vol 76, No 8. 1428-1434.

34) Prostate Cancer trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. The Lancet. Vol 355. April 29, 2000. pp 1491-1497.

35) Small Eric, Vogelzang Nicholas. Second- line Hormonal Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Shifting Paradigm. Journal of Clinical Oncology. Vol 15. No. 1 (January), 1997. pp 382-288.

36) Seidenfeld Jerome, Samson David, Hasselblad Vic. Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Annals of Internal Medicine. Volume 132. No, 7. April 2000. pp 566-577.

37) Garnick Marc B. Prostate Cancer: Screening, Diagnosis and Management. Annals of Internal Medicine. Vol. 118 No. 10. May 1993. pp 804-818.

38) Scott William W. Menon Mani, Walsh Patrick. Hormonal Therapy of Prostatic Cancer. American Cancer Society Vol 45. April 1980. pp 1930-1936.

- 39) Crawford David, Eisenber Mario, McLeod David. A Controlled Trial of Leuprolide with and without flutamide in Prostatic Carcinoma. The New England Journal of Medicine. Vol 321. No. 7 August 1989. pp419-424.
- 40) Tierney L. M., McPhee S. J., Papadakis M. A. "Diagnóstico Clínico y Tratamiento". Editorial Manual Moderno. 34ª. Edición. México 1999. pp 900-908.
- 41) Koch Michael, Brandell Roy and Smith Joseph. The effect of sequential compression devices on intraoperative blood loss during radical prostatectomy. American Urological Association, Inc. Vol. 152, October 1994. pp 1178-1179.
- 42) Arky Ronald A. Early Androgen Deprivations For Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine. Vol 341 no. 24 December 1999. pp 1836-1839
- 43) Boron Walter F., Boulpaep Emile L.. Medical Physiology. Editorial Saunders. USA 2003. pp 1051, 1129.
- 44) Zelefsky Michael J. Scher Howard I. Spinal Epidural Tumor in Patients with Prostate Cancer. Cancer November, 1992, Volume 70, No. 9. pp2319-2325.
- 45) Ljung Britt Marie, Cherrie Roderic and Kaufman Joseph J. Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland: A study of 103 cases with Histological Followup. The Journal of Urology. Vol 135 May USA 1986. pp 955-958.
- 46) Michaels Michael M., Brown Harold E. Radiotherapy of Carcinoma of the prostate: A Followup report. The Journal of Urology. Vol 111. January 1974. pp72-74.
- 47) Mccullough David, Prout George and Daly James J. Carcinoma of the Prostate and Lymphatic Metastases. The Journal of Urology Vol. 111 USA 1974. pp 65-71.
- 48) Yagoda Alan. Non-Hormonal Cytotoxic agents in the treatment of Prostatic Adenocarcinoma. Cancer Vol. 32. November 1973. pp 1131-1140.
- 49) Villers, Arnauld, McNeal John, Frehia Fuad. Multiple Cancer in the Prostate. Cancer Vol. 70, No. 9 November 1992. pp 2313-2318.
- 50) Karling pontus, Amar Mats and Varenhorst. Prevalence and Duration of hot flushes after surgical or medical castration in men with prostatic carcinoma. The Journal of Urology. Vol 152, October 1994. pp 1170-1173
- 51) Smith Deborah S. and Catalona William J. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. Vol 152, October 1994. pp 1163-1167.

- 52) Thomas Raju, Steele Richard, Samith and Brannan. One-Stage Laparoscopic pelvic Lymphadenectomy and radical perineal prostatectomy. The Journal of Urology. Vol 152. October 1994. pp 1174-1177.
- 53) Bagshaw Malcolm A. External radiation therapy of Carcinoma of the Prostate. American Cancer Society. Vol. 45. November 1979. pp 1912-1921.
- 54) Gursel Erol O, Rezvan Masoud, Veenema Ralph J. Comparative evaluation of bone marrow acid phosphatase and bone scanning of prostatic cancer. The Journal Urology Vol 111, January 1974. pp 53-57.
- 55) Ortíz González Erica. Tesis de farmacia hospitalaria y comunitaria: "revisión bibliografica del tratamiento farmacologico y no farmacologico del cancer cervico uterino". Facultad de estudios superiores cuautitlán. Cuautitlán izcalli, estado de méxico, 2002.
- 56) Dipaola Robert S. Zhang Huayan. Lambert George H. Meeker Robert, Licitra Edward. Clinical and Biologic activity of an estregenic herbal combination (PC_SPES) in Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine Vol 339 No. 12 September 1998. pp 785-1214.
- 57) Eisenberger MA, Walsh PC: Early androgen deprivation for prostate cancer? The New England Journal of Medicine Vol 341 No.24 1999: pp 1837-8.
- 58) Collste LG. Second Line Treatment of hormone refractory prostatic cancer patients. EORTC Genitourinary Group Monograph 7: Prostate cancer and testicular cancer, 1990, 29-37.
- 59) Dawson Na. Apples and oranges: Building a Consensus for standarized eligibility criteria and enn points in prostate cancer clinical trials. Journal Clinical. Oncolgy, 1998, Vol 16 No10.: pp 3398-3405.
- 60) Walsh P.C. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. The New England. Journal of Medicine. Sept ember 12, 2002.Vol 347: pp 839-840.
- 60) Yagoda A, Smith Ja, Soloway . Phase II study of estramustine phosphate in advanced hormone refractory prostate cancer with increasing prostate specific antigen levels. J Urol 1991, 145: 384A, 1991.
- 61) Hudes Gr, Greenberg R, Krigel R IPhase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1992, 10: 1754-1761.
- 62) Pienta Kj, Leer Je. Inhibition of prostate cancer growth by estramustine and etoposide: Evidence for interaction at the nuclear matrix. J Urol 1993, 149: 1622-1625.

- 63) Pienta KJ, Redman B, Hussain M. A combination of oral estramustine and oral etoposide for the treatment of hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994, 12: 2005-2012.
- 64) Speicher LA, Barone L, Tew KD. Combined antimicrotubule activity of estramustine and taxol in human prostatic carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1992, 52: 4433-4440.
- 65) Amato RJ, Logothetis CJ, Dexeus FH. Preliminary results of phase II trial of estramustine and vinblastine for patients with progressive hormone-refractory prostate carcinoma. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1992, 32:186.
- 66) Seidman A, Scher H, Petrilak D. Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostatic cancer. *J. Urol.* 1992, 147: 931-934.
- 67) Carles J, Domenech M, Gelabert A. Phase II study of estramustine and vinorelbine in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Acta Oncologica* 1998, 37: 187-191.
- 68) Pienta K., Smith D. Paclitaxel, estramustine, and etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1997, 24 (5): 72-77.
- 69) Dimopoulos M, Panopoulos C, Bamia C. Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1997, 50: 754-758.
- 70) Hudes G, Einhorn L, Ross E: Vinblastine vs. Vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier oncology Group and Fox Chase Network Phase III trial. *J Clin Oncol* 17: 3160-3166, 1999.
- 71) Roth BJ, Yeap B, Wilding G. Taxol in advanced hormone-refractory carcinoma of the prostate. A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1993;72: 2457-2460.
- 72). Hudes G, Nathan F, Khater C. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15 (9): 3156-3163.
- 73) Neri B, Barbagli G, Bellesi P. Weekly epidoxorubicin therapy in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Anticancer Res.* 1997, 17: 3817-3820.
- 74) Culine S, Kattan J, Zanetta S. Evaluation of estramustine phosphate combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1998, 21 (5): 470-474.

- 75) Small E, Srinivas S, Egan B. Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14: 1617-1625.
- 76) Rojas Montenegro. Guerrero Lozano. *Nutrición Clínica y Gastroenterología pediátrica*. Editorial Medica Panamericana. 1ª Reimpresión. Colombia 1999. pp. 210-220.
- 77) Remedios Curaciones y Tratamientos Médicos. *Reader's Digest*. México 1997. pp 362.
- 78) Posada G., Maya M., Oropeza Cornejo, Hernández Barba C. *Apuntes de Farmacia Hospitalaria*. PAPIME RE 202798. México 1999. pp 57-66.
- 79) Monroy Rueda Cesar. *Tesis de Farmacia Hospitalaria y Comunitaria: "Educación Sanitaria en Pacientes con cisticercosis"*. Cuautitlán Izcalli, Edo. De México 2000. pp 43-54.