

11246

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

21

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA EN
ESTADIO D3 (HORMONORRESISTENTE), CON
1,25 DIHIDROXI-VITAMINA D3 (CALCITRIOL) EN
PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS.
REPORTE PRELIMINAR A 6 MESES.

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA EL
DR. EFIGENIO ANTONIO/GARCIA RAMIRO
PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE LA ESPECIALIDAD DE UROLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ISSSTE

MEXICO, D. F.,

SEPTIEMBRE DE 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

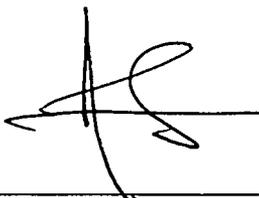
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DR. OSCAR TEJADA SOLORZANO
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

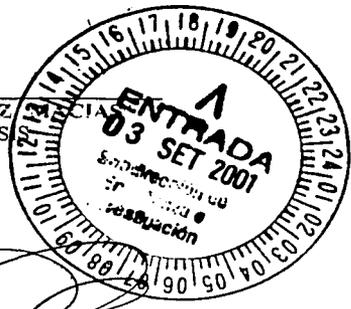


DR. MARTIN LANDA SOLER
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE UROLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[Handwritten signature]

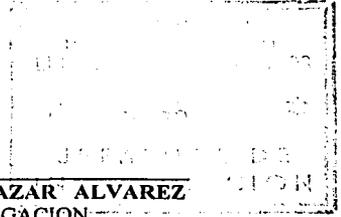
DR. RAFAEL VELAZQUEZ
ASESOR DE TESIS



[Handwritten signature]
DR. JOSE GUADALUPE SEVILLA FLORES
VOCAL DE INVESTIGACION

[Handwritten signature]

DR. LUIS STRAFIN ALCAZAR ALVAREZ
JEFE DE INVESTIGACION



[Handwritten signature]
DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
JEFE DE ENSEÑANZA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

AGRADECIMIENTOS .

A Dios, por haberme permitido vivir y cumplir con esta meta para bien de mis pacientes y familiares.

Dedicado a mis padres Antonio García y Carmen Ramiro, quienes son un gran ejemplo para mí, por su lucha incondicional y quienes me han enseñado a valorar lo hermoso que es la vida, a través del estudio.

A mi hermana Angélica García y a mi esposa Azucena Dávalos, las dos damitas más hermosas en mi vida, por su gran cariño y apoyo y, a quienes deseo brindar los frutos de este gran logro en mi vida.

A mis tías Herlinda, Evencia, Elodia, primos y a mi abuelita Evencia, por su gran apoyo y alegría incondicional.

A Tomás G. (+) y Ramón R. (+) quienes han sido dos grandes apoyos dentro de mi carrera y de quienes conservo un gran recuerdo por su gran ayuda en mis largas horas de desvelo.

A los Doctores : Rafael Velázquez, Martín Landa Soler, Jorge Saucedo y Fernando Mendoza y compañeros de residencia, por aguantarme y permitirme aprender de ellos. A las Enf. Alejandra y Lore y a Angelita, por permitirme colaborar con ellas durante mi residencia.

A mi gran amigo Keiser por su fidelidad y compañía durante mis largas horas de estudio.

INDICE.

	Página
Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Marco teórico	9
Material y métodos	11
Resultados	17
Gráficas	20
Conclusiones	23
Recomendaciones	24
Bibliografía	25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN.

OBJETIVO. El Cáncer de Próstata es una de las neoplasias mayormente diagnosticadas en nuestro medio. Su período de recaída varía de 12 a 18 meses posteriores al tratamiento hormonal, con alternativas de tratamiento poco efectivas. Ante esta situación, el Calcitriol (1,25 Dihidroxivitamina D3) ha mostrado tener un efecto antiproliferativo sobre las células neoplásicas de la próstata, con efectos adversos controlables sobre los niveles de calcio. Hemos realizado un estudio longitudinal, descriptivo y experimental, para determinar si el Calcitriol es efectivo en el control de la evolución de pacientes con Cáncer de Próstata en estadio D3 y útil para el control del dolor óseo y la fuerza muscular en estos pacientes. Nuestra hipótesis es que el Calcitriol ayuda a controlar la evolución del Cáncer de Próstata en pacientes con Cáncer de Próstata en estadio D3, medible a través del Antígeno Prostático Específico (APE), además de mejorar el dolor óseo y la fuerza muscular, comparando los resultados previos y posteriores al tratamiento.

MATERIAL Y METODO. Se seleccionaron a 8 pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata estadio D3, que presentaron elevación en los niveles del APE a pesar del tratamiento hormonal en más de dos resultados de laboratorio, y que hayan cumplido con los criterios establecidos. Se inició tratamiento con Calcitriol, durante un periodo inicial de 6 meses, a una dosis de 0.25 microgramos diarios, los cuales se incrementaron semanalmente hasta llegar a 1.5 microgramos / día, y de acuerdo a la respuesta que presentaran los niveles de calcio sérico y urinarios, medidos mensualmente. Se compararon los niveles de APE inicial y a los 6 meses de tratamiento para valorar la respuesta. Se compararon también, las respuestas al dolor óseo y la fuerza muscular inicial y a los 6 meses de tratamiento.

RESULTADOS. Se encontró un descenso del APE en 4 pacientes tratados con Calcitriol (50 %), aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p > 0.05$), con un incremento del APE en 4 de ellos. El 75% de los pacientes mostró elevación del calcio sérico en algún mes de tratamiento. Ningún paciente presentó datos clínicos de hipercalcemia. Los niveles de Calcio sérico y urinarios dependieron del control sobre la dieta. El dolor óseo se presentó en 5 pacientes y solo mejoró en 3 pacientes (37.5%) posterior al tratamiento. El sitio más frecuente de dolor encontrado fueron las rodillas y columna lumbar. La fuerza muscular no mostró ningún cambio en alguno de los pacientes.

CONCLUSIONES. El Calcitriol logró una disminución del APE en el 50% de los pacientes con Cáncer de Próstata en estadio D3, sin embargo, estadísticamente no influye en forma significativa sobre la evolución del Cáncer de Próstata. La disminución del dolor óseo (37.5 % de pacientes) parece ser una ventaja del tratamiento, sin haberse demostrado este efecto sobre la fuerza muscular, siendo aún necesario continuar con las investigaciones, para incluir a este medicamento como un tratamiento paliativo.

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABSTRACT.

PURPOSE. Prostate Cancer is the most commonly diagnosed malignancy in this population. Hormonal therapy has a finite duration of effectiveness, usually 18 to 24 months, with other alternatives for treatment with minimal effectiveness. There is a substantial evidence that Calcitriol (1, 25 Dihydroxi-vitamine D3) has potent antiproliferative and differentiating properties on prostatic cell lines, with controllable effects in maintaining calcium homeostasis in hormone refractory prostate cancer. We performed a longitudinal, descriptive and experimental trial to determine whether Calcitriol treatment is effective for hormone refractory prostate cancer (D3) control and for improving bone pain and muscle strength. Our hypothesis was that Calcitriol therapy lets to control the evolution of prostate cancer in hormone refractory patients, measurable by PSA levels, comparing PSA levels before and after treatment, and for improving bone pain and muscle strength.

MATERIALS AND METHODS. We have selected 8 patients with hormone refractory prostate cancer, with rising PSA levels documented on at least 2 occasions and with complete criterion established. Calcitriol treatment was started for a 6 months initial period, with 0.25 micrograms calcitriol daily and slowly increasing to a maximum dose of 1.5 micrograms daily depending on individual calciuric and calcemic responses, monthly measured. Initial serum PSA levels was compared with PSA levels after 6 months for calcitriol treatment. By the same way, bone pain and muscle strength was measured and compared.

RESULTS. We found PSA levels decreased in 4 of 8 patients (50 %) after 6 months for calcitriol treatment, but results did not reach statistical significance ($p > 0.05$ by paired T test applied to all patients). The remaining 4 patients showed increased serum PSA levels. In 75 % patients, serum calcium levels showed an increasing over the established limits (10.5 mg/dl) for only one month during treatment, without hypercalcemic clinic data. Calcemic and calciuric data showed to be diet dependent. Bone pain was present in 5 patients and it just improved in 3 patients (37.5 %) after calcitriol treatment. Knees and lumbar column was the most commonly sites for bone pain. Muscle strength showed no changes after treatment.

CONCLUSIONS. Calcitriol treatment decreased PSA levels in 50 % of hormone refractory prostate cancer patients, however, its control on Prostate cancer is not statistical significant. Bone pain improving seems to be an advantage in 37.5 % of prostate cancer patients, not present in muscle strength, but it's important to continue with investigations to include Calcitriol like paliative treatment.

INTRODUCCION.

El Adenocarcinoma de la Próstata es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia en los Estados Unidos, excluyendo al cáncer de piel (3), cifra que es muy similar con la población de nuestro medio, y que es la principal neoplasia diagnosticada y manejada en el servicio de Urología del HRLALM. Aunque el carcinoma de la Próstata es generalmente una neoplasia de crecimiento lento, esta enfermedad ocasiona un número considerable de defunciones, representando el 14% de todas las muertes por cáncer en los Estados Unidos, señalando al Cáncer de próstata como la 2ª causa de muerte por cáncer en esta población (3).

El bloqueo androgénico, ya sea en sus formas intermitente o total, en los pacientes con Cáncer de Próstata y metastásico, ha sido considerado como el tratamiento estándar desde que Huggins y Hodges publicaron su eficacia (1). No obstante, casi todos los pacientes con Cáncer de Próstata metastásico sufrirá alguna recaída secundaria a un crecimiento andrógeno-independiente (hormonorresistente) del tumor hacia los 12 a 18 meses, con una supervivencia media de 3 años (1,2).

Ante esta situación, surge la necesidad de contar con alguna forma de tratamiento, que permita no solo controlar de alguna manera la evolución y progresión de la enfermedad, si no que también nos permita tener un efecto paliativo en estos pacientes con Cáncer de Próstata en estadio clínico D3 (hormonorresistente), mejorando su calidad de vida disminuyendo el dolor óseo, mejorando la fuerza muscular y de ser posible reducir el número de síntomas obstructivos urinarios bajos.

Sin embargo, el mejor entendimiento de la biología del estadio clínico hormonorrefractario del Cáncer de Próstata, la disponibilidad del Antígeno Prostático Específico y los cambios presentados en la calidad de vida de estos pacientes, han llevado a los científicos a desarrollar nuevas alternativas de tratamiento y revalorar los existentes para el mejor control del Cáncer de Próstata refractario a hormonas.

CANCER DE PROSTATA ESTADIO D3.

Scher y cols propusieron una clasificación del Cáncer de Próstata refractario a hormonas basándose en su sensibilidad al tratamiento hormonal en dependiente e independiente de andrógenos. Sin embargo, la definición precisa incluye a aquellos pacientes con incremento del dolor que se asocia a lesiones óseas detectadas por Gamagrafía, presencia de linfadenopatía o afección a otros órganos que se acompaña con niveles elevados de Antígeno Prostático Específico (APE).



Sin embargo, los pacientes que se presentan con un incremento del APE sérico únicamente, como es la forma más común de presentación, después de haber recibido alguna forma de bloqueo hormonal, se considera como hormonorresistente (2). Un criterio razonable propuesto por Waselenko y cols, establecen como recurrencia, los resultados del APE sérico en las últimas dos semanas, con un 50% de incremento sobre el valor del nadir (14).

El crecimiento de cualquier tipo de célula, normal o maligna, depende de la relación entre sus tasas de proliferación y de muerte. En el caso de Cáncer de Próstata, los andrógenos son los principales reguladores de la proliferación y la muerte celular en la próstata normal. Cuando se inicia el tratamiento con bloqueo androgénico, la muerte programada del subgrupo de células glandulares y endoteliales se inicia con fragmentación del ADN, ocasionando cambios morfológicos irreversibles denominados APOPTOSIS, estableciendo de esta manera un equilibrio entre la proliferación y la muerte celular. Sin embargo, existen se han detectado pequeñas poblaciones celulares en el cáncer de próstata, que ante algún mecanismo no bien especificado responden en forma inadecuada con el bloqueo androgénico, ocasionando un incremento en la proliferación celular con respecto a la muerte (1).

El mecanismo exacto mediante el cual las células cancerosas crean resistencia al tratamiento (bloqueo androgénico), no está bien determinado (1). Se han planteado algunos mecanismos que pudieran explicar dicho evento, reproducible en varios modelos experimentales (2), dentro de los cuales se encuentran los siguientes:

- Metilación enzimática (glutathion s-transferasa).
- Mutaciones del gen receptor de andrógenos.
- Amplificación del gen receptor de andrógenos.
- Inhibición de apoptosis por oncogenes: bcl-2.
- Mutaciones del gen supresor p53.
- Inactivación del gen supresor Rb.
- Sobreproducción de factores de crecimiento (epidérmico, insulínico, peptídico, etc.).

Ha existido actualmente controversia (1), sobre la manera de medir la respuesta a los diferentes tratamientos existentes en la actualidad. Muchos estudios contemporáneos, utilizan el Antígeno Prostático Específico como marcador de respuesta, apoyando esta situación, por la asociación presentada entre el descenso de éste y la mejoría clínica que han presentado los pacientes con los tratamientos

administrados. Sin embargo, la mayor utilidad de este marcador ha sido durante el seguimiento de los pacientes con Cáncer de Próstata aún en estadios hormonorresistentes (2) y que, para nuestro estudio es una de las principales herramientas a través de las cuales se valora la respuesta al tratamiento en estudio.

Existen varias medidas terapéuticas para el Cáncer de Próstata en estadio clínico D3 (Hormonorresistente), aplicados en la actualidad y con resultados muy variados. Dentro de las alternativas de tratamiento más común se encuentran las siguientes :

1. **Supresión androgénica**, con resultados poco alentadores controversiales (2) (respuesta menor del 11%).
2. **Suspensión de la terapia antiandrogénica**. Se ha reportado descenso del APE, al suspender antiandrógenos, principalmente bicalutamida y flutamida, con una respuesta de aprox. 21%, pero con una duración media que va de 3.5 a 5 meses (2).
3. **Hormonoterapia secundaria**. Su principal indicación ha sido para pacientes asintomáticos, y de igual forma, con tasas de respuesta muy variadas entre los diferentes esquemas.

Antiandrógenos secundarios:

Bicalutamida a altas dosis (150 - 200 mg) (14).

Acetato de Megestrol con respuesta del 12 al 14%, poco utilizada.

Inhibidores androgénicos suprarrenales :

Adrenalectomía bilateral (histórico).

Aminoglutetimida (respuesta del 9%).

Ketoconazol + Corticosteroides con respuesta del 15%, y descensos del APE > del 50%, en el 78% de los pacientes.

Esteroides a dosis bajas, con descenso del APE >50%, del 22% y mejoría de los síntomas del 8 al 12%.

Prednisona sola (13, 15) o combinada con Ketoconazol.

Estrógenos :

Difosfato de Estilbestrol (IV), a altas dosis ha mostrado respuesta del 75% y mejoría del dolor en el 25%.

Antiestrógenos :

Tamoxifen (160 - 200mg), con respuesta del 0 - 10%.

4. **Quimioterapia**. Indicada en pacientes sintomáticos, y para manejo paliativo, para manejo principalmente de dolor óseo de difícil control. Existen varios esquemas de tratamiento, simples y combinados, estos últimos con mayor índice de respuestas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Mitoxantrone. Antibiótico antracíclico, con respuesta del 60%. Indicada por la FDA como tratamiento paliativo. Mejora el dolor de los pacientes asociado a esteroides hasta en un 33%.
- Ciclofosfamida. Con respuesta hasta del 20% y mejoría de los síntomas del 60%.
- Estramustina. Conjugado de nitrógeno y estradiol, con efecto antimetabólico, respuesta reportada del 19%, incrementando su efectividad al combinarla con otros medicamentos:
Estramustina + Paclitaxel.
Estramustina + Vinblastina.
Estramustina + Etoposido.
Estramustina + Etoposido + Cisplatino. (respuesta : 61%).

5. **Terapia Adyuvante.** Indicado sólo como tratamiento paliativo.
Radioisótopos : estroncio - 89 y samarium - 153, mejora dolor óseo en 73%.

NUEVAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO.

- Inhibidores de los factores de crecimiento:
Suramina (respuesta del 77% y del dolor).
Somatulina (sin actividad sobre el APE).
- Agentes de Diferenciación.
Fenilacetato y Fenilbutirato (ácidos grasos) inhiben la proliferación celular.
- Agentes Anti-angiogénesis.
Talidomida (aún en estudio).
TNP - 470.
- Inmunoterapia.
Interleucina 2.
Factor estimulador de macrófagos.
- Apoptosis.
Calcitriol.

CALCITRIOL.

El Calcitriol, es un análogo sintético de la Vitamina D3 o 1,25 Dihidroxicolecalciferol. La principal provitamina que se encuentra en los tejidos animales es

el 7-Dehidrocolesterol, que es sintetizado en la piel. La exposición de la piel a la luz solar, convierte al 7-Dehidrocolesterol en Colecalciferol (Vitamina D3). El paso inicial de la activación de la Vitamina D3 se realiza en el hígado, a través de una 25-hidroxilasa, dando como resultado el Calcifediol o 25-Hidroxi-colecalciferol). Posteriormente pasa a la corriente sanguínea donde es transportada hasta los túbulos proximales del riñón para ser transformada a nivel de mitocondrias en la forma activa que es el CALCITRIOL o 1, 25-dihidroxicolecalciferol, a través de una nueva enzima 1-hidroxilasa. La actividad de esta 1-hidroxilasa es estimulada por deficiencias de calcio sérico, fosfato y vitamina D, por aumento de PTH, prolactina y estrógenos; su actividad es suprimida por una cantidad excesiva de vitamina D.

El papel fisiológico que cumple la vitamina D es el de un regulador positivo de la homeostasis del calcio; afecta también en forma paralela el metabolismo del fosfato. Los mecanismos mediante los cuales la vitamina D mantiene la concentración normal de Calcio y fosfato en sangre incluyen: favorece la reabsorción de calcio en intestino delgado, estimula la movilización de calcio desde el hueso y disminuye su excreción por el riñón.

El mecanismo de acción del Calcitriol, la forma activa de la vitamina D, es semejante al de los esteroides y las hormonas tiroideas: se fija a los receptores citosólicos de las células efectoras, interacciona con el DNA de ciertos genes a través de su receptor, incrementando o inhibiendo su transcripción.

La deficiencia de Vitamina D provoca una absorción inadecuada de calcio y fosfato por el intestino, además de un incremento de la PTH que ocasiona descalcificación del hueso. Este problema se traduce en los niños como raquitismo y en los adultos como osteomalacia.

Por el contrario, el exceso de vitamina D, ocasiona hipercalcemia e hipervitaminosis D. Puede decirse que la ingestión continua de Vitamina D por arriba de 60,000 UI diarias puede dar como resultado una intoxicación (17). Existen también casos reportados de hiperreactividad a dosis bajas de vitamina D. La hipercalcemia es especialmente peligrosa en los pacientes en tratamiento con digital, ya que ocasiona que los efectos tóxicos de los glucósidos cardiacos aumenten.

La vida media del Calcitriol es de 3 a 5 días; el 40% de la dosis se elimina dentro de los 10 días siguientes. La principal vía de eliminación de la Vitamina D es a través de la bilis; solo una pequeña parte de la dosis administrada se elimina en la orina.

Los principales usos terapéuticos del Calcitriol pueden dividirse en 3 categorías :

1. Profilaxis y cura del raquitismo nutricional.
2. Tratamiento de raquitismo y osteomalacia metabólicos (secundarios a Insuficiencia renal crónica).
3. Tratamiento del hipoparatiroidismo

Recientemente, aunque aún en etapa de investigación, se han publicado estudios en los que se ha demostrado el efecto del Calcitriol (1,25 Dihidroxi-Vitamina D3) sobre diversas neoplasias en seres humanos, entre ellas el Cáncer de Próstata, disminuyendo su crecimiento e invasividad (15, 16) tanto en etapas iniciales como avanzadas, con efectos adversos controlables sobre los niveles de calcio (aumento) séricos y urinarios, además de utilizarse como un probable tratamiento adyuvante (11), ya que se ha visto que mejora en algunos pacientes la calidad de vida, al disminuir el dolor óseo y mejorar la fuerza muscular.

Tomando en cuenta estos datos, los efectos benéficos que tiene el Calcitriol sobre el Cáncer de Próstata publicado en algunos estudios, los posibles efectos paliativos que pudiera tener sobre el dolor óseo y la fuerza muscular en estos pacientes, la alta incidencia que se tiene en nuestro hospital de pacientes con Cáncer de Próstata, en estadios iniciales, avanzados y en etapa de resistencia androgénica, siendo éste un padecimiento que puede tener un seguimiento accesible en nuestro medio, a través del Antígeno Prostático Específico (APE), el Calcitriol es un medicamento accesible y con efectos adversos conocidos y controlables sobre los niveles séricos y urinarios del calcio, además de estar disponible en nuestra institución (HRLALM) dentro del cuadro básico de medicamentos, es por ello que consideramos que, si empleamos el Calcitriol como una alternativa más de tratamiento en el Servicio de Urología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos para los pacientes con Cáncer de Próstata en estadio D3, puede ser una alternativa de tratamiento paliativo, con el cual podemos controlar no solo la enfermedad, sino también mejorar en lo posible la calidad de vida, disminuyendo el dolor óseo y mejorando la fuerza muscular de los pacientes.

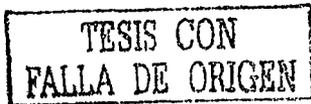
MARCO TEORICO.

Diversos estudios, han demostrado que la 1,25 dihidroxivitamina D3 (calcitriol), que es la forma activa de la vitamina D en el organismo, inhibe la invasividad (4) y el crecimiento, no solo de células normales (6), de células de Hiperplasia Prostática (7), sino también de las células con Cáncer de Próstata humano (1, 15, 16). La 1, 25 dihidroxivitamina D3 también actúa de forma sinérgica con el ácido 9 - cis retinoico (10), para inhibir el crecimiento de las células del Cáncer de Próstata humano. Estos experimentos, han llevado a los investigadores a estudiar análogos más potentes de la 1,25 dihidroxivitamina D3 para el tratamiento del Cáncer de Próstata, y los resultados de los estudios preliminares en cultivos de tejidos son prometedores. Los estudios epidemiológicos del papel de la vitamina D en el Cáncer de Próstata han dado resultados mixtos (3). En consonancia con el papel de la vitamina D en la prevención del desarrollo del Cáncer de Próstata está el hecho de que este tumor es más frecuente en los países del norte que en los más cercanos al Ecuador (18). Los índices de mortalidad del cáncer de próstata en Estados Unidos son inversamente proporcionales a la exposición a la radiación ultravioleta, la cual es necesaria para la síntesis de la vitamina D (1).

Interesantemente, llama la atención el estudio realizado por Corder et al, quien reporta que los niveles séricos de Calcitriol, la forma activa de la vitamina D, fueron menores en los pacientes con Cáncer de Próstata avanzado que en los grupos controles (3), y nuevamente publicado este hallazgo en 1996 por Wilczek (9).

Se ha demostrado también, que la próstata es uno de los órganos blancos de la vitamina D, además de que se han encontrado receptores específicos para ésta vitamina D en las células epiteliales de la próstata (8, 19). Interesantemente se ha mostrado que, el polimorfismo en el receptor de la Vitamina D se correlaciona con el riesgo para Cáncer de Próstata (3).

Se han reportado recientemente dos artículos en los cuales se ha aplicado la vitamina D3 (Calcitriol) en pacientes con Cáncer de Próstata. El primero fue Osborn et al, quien realizó un estudio en el cual reportó el efecto de la vitamina D3 en pacientes con cáncer de próstata. El realizó un estudio en fase II en 13 pacientes con Cáncer de Próstata metastásico refractario a hormonas, en el cual incluyó a 11 pacientes que completaron la dosis ascendente de Calcitriol hasta llegar a una dosis de 1.5 microgramos por día. En 2 pacientes en APE disminuyó en 25 y 45% durante 30 y 40 días respectivamente. Sin embargo, debido a la presencia de grandes tumores, que pudieron mitigar el efecto benéfico de la vitamina D, el efecto benéfico del Calcitriol sobre este tipo de tumores no se descarta (3).



Coleman G, et al también realizó un estudio donde pudo valorar el efecto del Calcitriol (vitamina D3) en pacientes con Cáncer de Próstata refractario, posterior al tratamiento radical y con radioterapia. Él reportó que el Calcitriol disminuye el porcentaje de incremento en el APE en casos selectos, aunque hizo incapie en los efectos adversos de éste medicamento dependiente de la dosis del medicamento (3).

El mecanismo de acción a través del cual, la vitamina D3 (Calcitriol) inhibe el crecimiento de la células neoplásicas no está bien definido. Algunos estudios sugieren que el Calcitriol altera el ciclo celular y puede también inducir la apoptosis (5).

Schmidt J, et al publicó en 1998, que el metabolito activo de la Vitamina D : 1, 25 (OH)2 D3, ejerce su efecto regulador del ciclo celular al unirse a un complejo heterodímero formado por el Receptor de Vitamina D (RVD) y el Receptor Retinoico X (RRX), regulando la acción del gen supresor de tumores ck p21 (10).

Uno de los principales problemas presentados hasta el momento para la mayoría de los investigadores, es la hipercalcemia que produce la vitamina D, limitando las dosis del medicamento. Se han iniciado de igual forma estudios, que ayuden a limitar el efecto hipercalcemiante del calcitriol al combinarlo con esteroides, limitando además en forma sinérgica el crecimiento tumoral, como el estudio en fase I, realizado por Smith DC, et al quien aplicó Calcitriol por vía subcutánea a dosis alta (2 a 5 micro gr) junto con la administración de prednisona mejorando la hipercalcemia (6).

Actualmente, se encuentran también en investigación análogos de la vitamina D3, con menores efectos hipercalcemiantes y que cuenten con un efecto antiproliferativo del Cáncer de Próstata (4).

Se ha planteado también, el efecto paliativo que tiene la vitamina D (Calcitriol) sobre los pacientes con Cáncer de Próstata, que presentan además dolor óseo importante y disminución en la fuerza muscular, encontrando que éste medicamento mejora en forma significativa dicha sintomatología (11).

Por lo anterior consideramos, que el tratamiento con Calcitriol, puede ser una alternativa no solo para el control del Cáncer de Próstata en estadios avanzados y hormonorresistentes, sino también como un tratamiento paliativo que ayude en lo posible a mejorar la calidad de vida de estos pacientes (12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS.

Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa del servicio de Urología, del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, por los médicos adscritos y residentes de la misma especialidad, durante el período de Agosto del 2000 a Junio del 2001, y que hayan presentado el diagnóstico de Adenocarcinoma de Próstata en estadio clínico D3 u Hormonoresistente (Andrógeno - independiente).

En este estudio, se trató a un total de 8 pacientes, y otro más quedó excluido del tratamiento, por que decidió iniciar con quimioterapia por motivo no especificado por el paciente, sin haber iniciado nunca el tratamiento, a pesar de haberlo aceptado. Las edades de los pacientes se encontraron entre los 64 y 90 años de edad (promedio de 75.22 años), en quienes el diagnóstico de Cáncer de Próstata se realizó a través de Biopsia transrectal en 5 pacientes y a través de RTUP en 3 pacientes.

Estos pacientes, fueron tratados con Bloqueo androgénico total, de los cuales a 5 pacientes se les realizó Orquiectomía bilateral deprivativa + Flutamida y a 3 se les administró Acetato de Goserelina (Zoladex) + Flutamida, teniendo todos elevación del APE a pesar del tratamiento administrado, durante un promedio de 32 meses (rango de 2 a 59 meses) desde el momento del diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con Calcitriol. Se obtuvo un reporte histopatológico en los 8 pacientes de Adenocarcinoma de Próstata, con reporte de Gleason solo en 7 pacientes, (Gleason de 4 en un 1 paciente, Gleason 5 en 2, Gleason 7 en 2, Gleason 8 en 1 y Gleason 10 en 1 paciente). (Cuadro No. 1).

Las Enfermedades asociadas de estos pacientes fueron Diabetes mellitus en 1 paciente, Hipertensión arterial sistémica en 2 pacientes, uno de ellos con antecedente de IAM y el otro con ICC - CF III y descontrol hipertensivo. Uno de los pacientes se encontró con Estenosis de uretra (peneana y bulbar) manejado con dilataciones uretrales y 4 pacientes aparentemente sin evidencia de enfermedades. De los resultados de laboratorio (BH, QS, ES, TP, TPT, PFH), fuera de los medidos en el presente estudio, que se encontraron con alteraciones fueron: 3 con Hemoglobina disminuida, 1 con Glicemia levemente elevada y Hemoglobina disminuida, 1 con elevación en las pruebas de funcionamiento hepático (elevación de TGO, TGO, Fosfatasa alcalina y ácido) y los restantes 3 pacientes no tuvieron alteraciones en sus pruebas de laboratorio (Cuadro No. 2).

Los síntomas asociados en estos pacientes al momento de iniciar el estudio, fueron: Dolor óseo en 5 pacientes, que se localizaron principalmente en rodillas

(en 4 de 5 pacientes), columna lumbar (en 2 de 5 pacientes), cadera e ingle izquierda (1 paciente). La fuerza muscular se encontró disminuida en 3 pacientes y normal en 5 pacientes. Los síntomas irritativos urinarios bajos se presentaron en 3 pacientes, y 5 pacientes sin éstos. Los síntomas obstructivos urinarios bajos se presentaron en 7 pacientes y solo un paciente, aparentemente no tuvo problemas para orinar. (Cuadro No. 2).

CUADRO No. 1
ESTADO PATOLOGICO DE PACIENTES CON
CANCER DE PROSTATA D3 EN TRATAMIENTO
CON CALCITRIOL, DEL HRLALM.

No. de Paciente	Método Diagnóstico	Tiempo de Diagnóstico	Tratamiento Previos	Grado de Gleason	APE ng/mL Inicial
1	RTUP	7 meses	ODB + F	4 + 4	180
2	RTUP	51 meses	Z + F	S / R	254.5
3	RTUP	13 meses	Z + F	4 + 3	39
4	Biopsia TR	59 meses	ODB + F	3 + 2	31.1
5	Biopsia TR	23 meses	ODB + F	2 + 2	26.2
6	Biopsia TR	2 meses	ODB + F	4 + 3	94.8
7	Biopsia TR	45 meses	ODB + F	5 + 5	7.92
8	Biopsia TR	56 meses	Z + F	3 + 2	30.3

RTUP = Resección Transuretral de Próstata. TR = Transrectal.

ODB = Orquiectomía deprivativa bilateral. Z = Zoladex (Goserelina). F = Flutamida.

CUADRO No. 2
CARACTERISTICAS DE PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA D3
EN TRATAMIENTO CON CALCITRIOL, DEL HRLALM.

Paciente	Edad Años	Enfermedades Asociadas	Dolor Óseo	Fuerza Muscular	SIUB	SOU B	Alterac. Laboratorio
1	75	HAS / ICC	Rodillas	Disminuida	+	+	< Hb, > PFH
2	90	----	(-)	Normal	(-)	+	< Hb
3	65	DM	Rodillas	Normal	(-)	+	< Hb
4	84	HAS / IAM	Rodillas	Normal	(-)	+	----
5	74	----	C lumbar	Disminuida	+	+	----
6	87	----	Rodill/Colum	Disminuida	(-)	+	< Hb
7	64	----	----	Normal	(-)	(-)	----
8	74	Estenosis uretra	----	Normal	+	+	----

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para iniciar la aplicación del presente protocolo, se contó con la autorización y evaluación del Comité de Bioética e Investigación del HRLALM, además del consentimiento firmado por el paciente y por un familiar en el expediente clínico, donde se les informó sobre las características del estudio, los efectos adversos posibles (hipercalcemia, hipercalciuria, pb. litiasis reno-ureteral, ausencia de respuesta con el medicamento con avance de la enfermedad), la necesidad de acudir a consulta periódicamente para llevar un seguimiento adecuado del padecimiento, de los parámetros a evaluar en el estudio y sobre la posibilidad de cambiar a otra alternativa de tratamiento, en caso de no obtener una respuesta adecuada con el tratamiento.

Se establecieron los parámetros de inclusión, exclusión y eliminación de la siguiente manera:

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata, atendidos en el Servicio de Urología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.
2. Pacientes que hayan recibido algún esquema de tratamiento: bloqueo androgénico (total o intermitente), a través de medicamentos o por vía quirúrgica, y que hayan presentado un incremento en los niveles séricos de Antígeno Prostático Específico en dos resultados o más de laboratorio, a pesar de haber recibido dicho tratamiento.
3. Consentimiento por escrito en el expediente de cada paciente, donde aceptan haber recibido la información sobre el tipo de estudio a realizar, aceptación del tratamiento y seguimiento a realizar, además de la firma de un familiar que también acepte el tratamiento.
4. Paciente sin evidencia de litiasis renoureteral demostrable clínicamente y por estudios de gabinete.

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes con Adenocarcinoma de Próstata, que se encuentren en estadios clínicos iguales o menores a D2.
2. Pacientes con alguno de los siguientes trastornos: hipercalcemia, hipercalciuria, hiperparatiroidismo, hiperazoemia clínica, insuficiencia renal aguda, litiasis renoureteral demostrable clínicamente y a través de estudios de gabinete, o pacientes con enfermedades del metabolismo del calcio.
3. Pacientes sin apoyo familiar, que presenten problemas para

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

llevar adecuadamente un control de sus medicamentos, con dificultades para acudir a consulta médica y a estudios solicitados durante el control de dicho tratamiento, que presenten problemas para llevar a cabo una dieta adecuada baja en calcio.

4. Inconformidad de los pacientes con el tratamiento.

Criterios de Eliminación.

1. Inconformidad de los pacientes con el tratamiento ya sea al inicio o durante el tratamiento.
2. Pacientes que no hayan presentado un descenso en los niveles séricos del Antígeno Prostático Específico por más de 3 meses de tratamiento.
3. Pacientes con niveles elevados de Calcio sérico : > 10.5 mg/dl y de Calcio urinario : > 250 mg / orina de 24 hrs, con hiperfosfatemia, que no respondan adecuadamente con la dieta hipocalcemiante o con el manejo médico indicado por el servicio de apoyo nutricional.
4. Evidencia en estudios de rastreo óseo metastásico (Gamagrama), de Pruebas de Funcionamiento Hepático, Radiografía de tórax, de evolución de la enfermedad.
5. Datos clínicos de hipercalcemia.

Una vez que se haya cumplido con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación citados previamente, que se cuente con los resultados de laboratorio actualizados, en los cuales se incluyan : BH, QS, ES, Calcio sérico, Fosfato sérico, depuración de urea y creatinina en orina de 24 hrs, determinación de calcio en orina de 24 hrs y niveles séricos de Antígeno Prostático Específico, así como un diagnóstico de Cáncer de Próstata en estadio D3 (Hormonoresistente), se iniciará el tratamiento con CALCITRIOL a una dosis de 0.25 microgramos (una perla) vía oral, que se tomará diariamente, por las noches, antes de acostarse y de preferencia con el estómago vacío, es decir, con un intervalo de 3 hrs aprox. después del último alimento, evitando además la exposición prolongada al sol, para disminuir en lo posible el efecto hipercalcemiante del Calcitriol al reaccionar con los rayos ultravioletas del sol. Posteriormente, la dosis se incrementará en 0.25 microgramos (una perla) semanalmente hasta llegar a una dosis total de 1.5 microgramos (6 perlas) o de acuerdo a la tolerancia que tenga el paciente con el medicamento o de acuerdo a los niveles de calcio sérico. La dosis de calcitriol se incrementará únicamente si los niveles séricos de calcio son iguales o menores a 10.5 mg/dl, si los niveles urinarios de calcio en orina de 24 hrs son iguales o menores de 250 mg / 24 hrs, y si los niveles séricos de fosfato se encuentran en parámetros normales. Se realizarán también mediciones del Antígeno Prostático Específico (APE), Calcio sérico, con un intervalo de 3 a 4 semanas o antes si las

condiciones del paciente lo ameritan, para determinar las variaciones que pueda tener éste con el tratamiento (Calcitriol). En el caso de que en los resultados de laboratorio se encuentren elevados los niveles séricos y urinarios de Calcio, por arriba de los límites señalados, se indicará dieta baja en Calcio, eliminando aquellos alimentos ricos en calcio, además del apoyo e indicaciones que se den por el Servicio de Apoyo Nutricio para dicho control, que de igual forma se llevará a cabo en el mismo intervalo de tiempo.

En caso de que los niveles séricos del Antígeno Prostático Específico muestren un incremento acelerado por más de 3 meses, se procederá a consultar con el paciente, para suspender el tratamiento con Calcitriol e iniciar con alguno de los esquemas de tratamiento disponibles en el HRLALM, que sea el más conveniente para el paciente y para el control de su enfermedad en forma paliativa.

Cada 3 meses, se realizarán también Radiografías simples de abdomen, y/o USG Renales, ante la posibilidad de que se puedan formar litos renoureterales, y proceder a la exclusión del paciente del estudio, en caso de ser positivo. La respuesta del paciente se valorará no solo a través del Antígeno Prostático Específico, si no también a través de Pruebas de funcionamiento hepático y Gamagrama óseos ante la posibilidad de nuevas metástasis y evolución del problema.

Se valorará también la respuesta del paciente al dolor óseo y la fuerza muscular con el Calcitriol, a través de unas preguntas subjetivas que se aplicarán a los pacientes en la consulta de Urología al inicio y al final de los primeros seis meses de tratamiento con Calcitriol :

INICIO DEL TRATAMIENTO.

Existe dolor óseo en el momento

Si. No.

Su fuerza muscular se encuentra:

Normal.

Aumentada.

Disminuida.

6 MESES DE TRATAMIENTO.

Existió algún cambio en el dolor óseo

que presentaba usted después del tratamiento :

No existió mejoría.

Empeoró el dolor.

Si hubo mejoría del dolor.

Desapareció el dolor óseo que padecía.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Notó usted algún cambio en la fuerza muscular :
No existió cambio.
Disminuyó la fuerza muscular.
Aumentó la fuerza muscular.

Los resultados serán anotados en una hoja de recolección de datos personal, donde se anotarán por paciente: Nombre, edad, teléfono, tratamientos recibidos, diagnóstico histopatológico y grado de Gleason, últimos resultados de laboratorio, del APE y niveles séricos de calcio y fosfato y niveles urinarios de calcio de inicio, además de la fecha de inicio con el tratamiento de Calcitriol y una sección de observaciones, donde se anotarán todas aquellas anomalías que hayan surgido durante el tratamiento, ajustes a las dosis de medicamento, evolución del paciente y cambios presentados en el paciente en cuanto a dolor óseo y fuerza muscular.

Al término de los primeros seis meses, que es el tiempo en que se realizará el primer informe preliminar, se realizarán los cálculos estadísticos necesarios para determinar si existió respuesta con Calcitriol, a través de comparar los niveles séricos del Antígeno Prostático Específico, que tuvo cada paciente a lo largo de los 6 meses de tratamiento, la manera en que se comportó el Calcio sérico, el Calcio urinario y el fosfato, los cambios presentados en el Gamagrama óseo comparando las imágenes obtenidas al inicio y al final del plazo, y la respuesta del paciente en cuanto a dolor óseo y fuerza muscular.

El método estadístico que se utilizará serán el cálculo de porcentajes, y la Prueba T de Student pareada para el análisis del valor predictivo del Antígeno Prostático Específico.

RESULTADOS.

En el presente estudio se trató a 8 pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma de Próstata en estadio clínico D3 (Hormonorresistente), con las características señaladas en los cuadros 1 y 2, durante el plazo determinado de 6 meses, al término del cual se presentó la defunción del paciente No. 1, quien cursaba al inicio del estudio con cardiopatía hipertensiva e Insuficiencia cardiaca congestiva que no mejoraron con tratamiento médico.

APE. En 4 de los 8 pacientes tratados, se presentó un descenso del Antígeno Prostático Específico, representando el 50% de los pacientes con Cáncer de Próstata en estadio D3 que fueron tratados con Calcitriol, de los cuales solamente uno, (paciente No. 6), llegó hasta niveles normales del APE (<0.300 ng / mL), con un descenso del APE del 99.6% con respecto a su valor inicial; el paciente No. 1 tuvo un descenso del APE del 11.9% (de 180 a 158.50 ng / mL); el paciente No. 2 alcanzó un descenso del 46.7% (de 254.5 a 135.50 ng / mL) y el paciente No. 7 tuvo un descenso del 27.2% (de 7.92 a 5.76 ng / mL). Los 4 pacientes restantes (pacientes No. 3, 4, 5 y 8) presentaron un incremento del APE, con respecto al valor de inicio, y solamente dos de ellos lo hicieron (pacientes No. 3 y 4) triplicando su valor. (Gráficas No. 1 y 2). La prueba T de Student pareada se aplicó en forma global a los resultados de APE, encontrando que no existen diferencias significativas entre los valores del APE inicial y al final de los 6 meses ($p > 0.05$), encontrando como causa probable un tamaño pequeño de la muestra.

Con los resultados obtenidos podemos concluir que, la respuesta fue adecuada en 4 de los 8 pacientes tratados con Calcitriol (1,25 Dihidroxivitamina D3), y mala en 3 de los pacientes cuyos valores de Antígeno Prostático Específico se elevaron considerablemente. Sólo uno de los pacientes tuvo un incremento leve en los niveles del APE.

Llama la atención que de los cuatro pacientes que mostraron el descenso en el Antígeno Prostático los valores de Gleason se encontraron por arriba de 4 + 3, siendo el mayor de 5 + 5. Los pacientes que no mostraron un descenso del APE presentaron resultados de Gleason desde 2 + 2, hasta 4 + 3, aunque no se ha demostrado una correlación clínica.

Calcio sérico. Los niveles de calcio sérico se mantuvieron durante la mayor parte del estudio en parámetros normales. Sin embargo, solo 6 de ellos (75%) presentaron un incremento en los niveles de calcio sérico por arriba de 10.5 mg/dl, no mayor a 2 mg/dl, solo durante alguno de los meses en que se administró el tratamiento, generalmente entre el 3º y 5º mes, sin presentar en ningún momento datos clínicos de hipercalcemia. Todos los pacientes fueron manejados, a través de

dieta baja en contenido de calcio, y con supervisión por parte de Servicio de Apoyo Nutricio, quienes solo agregaron medidas sobre dieta baja en alimentos con alto contenido de calcio y en algunos casos se indicó Psyllium plantago, como auxiliar respondiendo favorablemente. En todos los casos el Calcio sérico descendió con dichas medidas. Se encontró como dato relevante en los casos de hipercalcemia, una dieta mal llevada, principalmente en los pacientes de mayor edad (pacientes No. 2, 4 y 6). Todos los pacientes mostraron también parámetros normales de Fosfato sérico, en todas las mediciones que se realizaron. (Gráficas No. 3 y 4).

La dosis de Calcitriol de 1.5 microgramos al día (6 perlas) parece ser una dosis adecuada para los pacientes, manteniendo un nivel promedio por mes, de Calcio sérico de 9.88 mg/dl y un nivel de Calcio urinario de 134.75 mg/24 hrs.

Ninguno de los pacientes mostró incremento en los niveles de Fosfato sérico.

Calcio urinario. Sólo 4 de los pacientes (50 %) presentaron un incremento en los niveles de Calcio en orina de 24 hrs, por arriba de 250 mg/24 hrs, sin que éste se mantuviera elevado por más de un mes, y que mejoró también con la dieta baja en calcio y las medidas indicadas por el servicio de Apoyo Nutricio en todos los pacientes. Un solo paciente (paciente No. 7) reportó niveles muy elevados de Calcio en orina en una sola muestra de orina (505.30 mg/24 hrs), sin que este correspondiera con niveles elevados de calcio sérico (Calcio = 10.2 mg/dl). Todos los pacientes fueron evaluados al inicio y a los 6 meses de tratamiento con Calcitriol, a través de Radiografías simples de abdomen, sin evidenciarse en ninguno de ellos imágenes radio-opacas en trayecto de las vías urinarias que sugirieran la presencia de litos. Desafortunadamente, no se contó con fechas disponibles en el servicio de Radiología e Imagen para realizar en todos los pacientes USG Renales de control (sólo a los pacientes No. 1, 3, 6, 7 y 8), que pudieran ayudarnos a descartar por completo la presencia de litos renales. (Gráfica No. 5).

Dolor óseo. De los 8 pacientes incluidos en el estudio, solo 5 de ellos (62.5%), presentaron dolor óseo, y que al final de los 6 meses de tratamiento, en 3 pacientes (pacientes No. 1, 3 y 4), disminuyó el dolor, correspondiendo al 37.5% del total de pacientes. En los dos pacientes que continuaron con dolor óseo (pacientes No. 5 y 6), el primero mostraba en Gamagrama óseo, desde el inicio del tratamiento imagen de "Hiperscan" y presencia de metástasis en huesos iliacos y en fémur izquierdo, que mejoró solo con manejo por parte del servicio de Clínica del dolor, a través de derivados de morfina, AINES y benzodiacepinas. El segundo paciente fue valorado y manejado por el servicio de Angiología por Insuficiencia venosa, con medidas generales. El sitio en el cual se localizó con mayor frecuencia el dolor, fue en extremidades inferiores y específicamente a nivel de rodillas en 4 pacientes (50%) (pacientes No. 1, 3, 4 y 6), y en segundo lugar la columna lumbar en dos pacientes (25%) (pacientes No. 5 y 6).

Fuerza muscular. Ésta se encontró normal en 5 pacientes (62.5% de pacientes) y solo 3 pacientes (37.5% de pacientes) con fuerza muscular disminuida, sin que ninguno de ellos presentara alguna mejoría o cambio al final de los 6 meses de tratamiento.

CUADRO No. 3
EVOLUCION CLINICA DE PACIENTES TRATADOS CON CALCITRIOL
AL INICIO Y A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO.

No. PACIENTE	DOLOR OSEO		FUERZA MUSCULAR	
	INICIAL	6 MESES	INICIAL	6 MESES
1	Si	Mejoría	Disminuida	Disminuida
2	No	Sin cambios	Normal	Normal
3	Si	Mejoría	Normal	Normal
4	Si	Mejoría	Normal	Normal
5	Si	Sin cambios	Disminuida	Disminuida
6	Si	Sin cambios	Disminuida	Disminuida
7	No	No	Normal	Normal
8	No	No	Normal	Normal

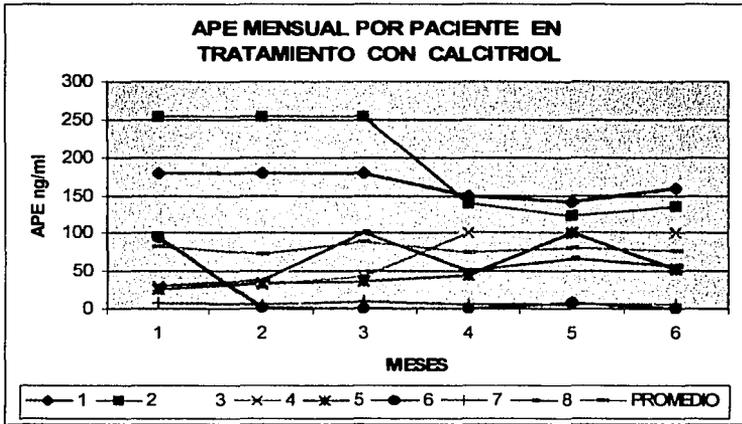
Realizando Gamagramas óseos en los pacientes con Cáncer de Próstata en estadios clínicos D3, solo pudo evidenciarse metástasis óseas en 6 pacientes, con predominio de columna lumbar, extremidades inferiores y arcos costales. Ninguno de los pacientes mostró alguna diferencia en el gamagrama óseo de control tomado a los 6 meses de tratamiento. Incluso, los dos pacientes en los cuales no se demostraron metástasis por rastreo óseo, no presentaron tampoco imágenes sugestivas de metástasis a hueso. En un de ellos (paciente Nq. 7), presentó además ganglios linfáticos positivos a través de linfadenectomía pélvica. Las pruebas de funcionamiento hepático no mostraron incremento en sus valores, excepto en el paciente No. 1, quien elevó los niveles de TGO, TGP, DHL y FA durante su hospitalización por la Insuficiencia cardiaca descontrolada. Ninguno paciente mostró presencia de imágenes que sugirieran la presencia de metástasis pulmonares en Radiografía tele de tórax.

No se encontraron defunciones durante este período de tiempo de 6 meses, en la cual la causa fuera el Cáncer de Próstata. La única defunción presentada fue la del paciente No. 1, por descontrol Hipertensivo y de su Insuficiencia cardiaca congestiva.

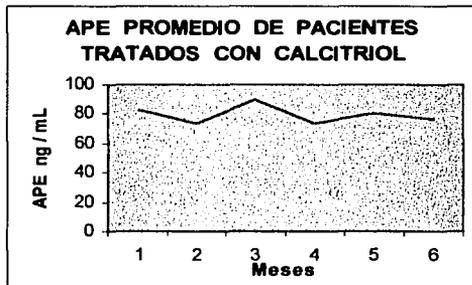
**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

GRAFICAS.

GRAFICA No. 1

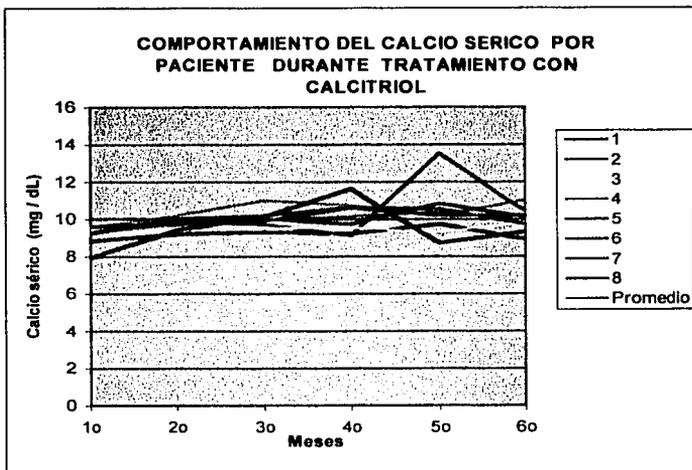


GRAFICA No. 2

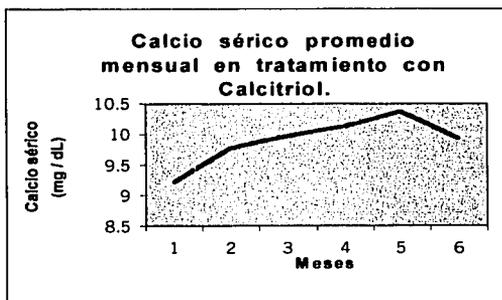


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA No. 3

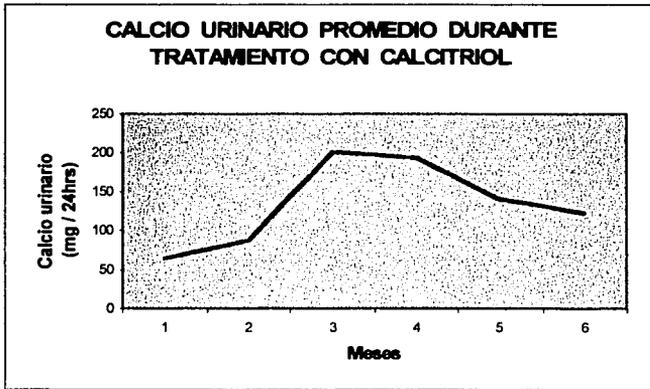


GRAFICA No. 4



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No. 5



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.

Los hallazgos encontrados en nuestro estudio, muestran un descenso en los niveles del Antígeno Prostático Específico en el 50 % de los pacientes estudiados durante los 6 meses de tratamiento con Calcitriol, aunque el control sobre la enfermedad no ha sido estadísticamente significativo ($p > 0.05$), aparentemente por el número pequeño de pacientes incluidos en este estudio.

Cabe hacer notar que se trata de pacientes en estadio clínico D3, cuyas neoplasias se encuentran en una etapa de resistencia a los tratamientos hormonales y a otro tipo de tratamientos (1), por lo que es importante tomar en cuenta estos resultados para continuar con futuras investigaciones sobre el uso y propiedades que tiene el Calcitriol en el control de la evolución del Cáncer de Próstata, como se observó en este estudio.

En los pacientes que presentaron aumento en los niveles del APE, hasta el momento ninguno ha mostrado a través de exámenes del Gamagrama, radiografía tele de tórax y pruebas de funcionamiento hepático, tener una progresión clínica de la enfermedad.

La dosis de Calcitriol de 1.5 microgramos al día (6 perlas) parece ser una dosis adecuada para los pacientes, manteniendo un nivel promedio por mes, de Calcio sérico de 9.88 mg/dl y un nivel de Calcio urinario de 134.75 mg/24 hrs, con efectos adversos sobre los niveles de calcio sérico y urinarios controlables, a través de la dieta. Ningún paciente presentó datos clínicos de hipercalcemia y los exámenes realizados a los pacientes (radiografías simples de abdomen y USG Renal), no evidenciaron desarrollo de litiasis renoureteral. Ninguno de los pacientes mostró incremento en los niveles séricos de Fosfato.

Los resultados sobre la evolución clínica de estos pacientes no fueron concluyentes, ya que ninguno de los pacientes mostró cambio alguno en la fuerza muscular y los cambios presentados en el dolor óseo sólo mejoraron en el 37.5 % de los pacientes estudiados, por lo que es necesario continuar con su estudio para su empleo como tratamiento paliativo, en un mayor número de pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECOMENDACIONES.

1. Es importante tomar en cuenta los resultados de estudios anteriores sobre el uso del Calcitriol en pacientes con Cáncer de Próstata, ya que parece ser una alternativa de tratamiento, con resultados prometedores para el control de la evolución no solo en estadios iniciales, sino para estadios avanzados y como tratamiento paliativo.
2. Realizar comparaciones sobre los resultados obtenidos con otros tratamientos y Calcitriol, en pacientes con Cáncer de Próstata estadio clínico D3.
3. Continuar las investigaciones en un mayor número de pacientes con Cáncer de Próstata, donde se valoren no solo los niveles de Antígeno Prostático Específico, de Calcio sérico y urinarios, sino también sus efectos sobre los síntomas urinarios, efectos sobre metástasis óseas, tamaño de la próstata, etc.
4. Inicio de protocolos en los cuales se pueda incrementar la dosis de Calcitriol, asociado a otros medicamentos como los esteroides, que puedan auxiliar a controlar los niveles de calcio séricos y urinarios, sino también a mejorar la sintomatología en este tipo de pacientes como el dolor óseo.
5. Ampliar las investigaciones para uso de Calcitriol en otro tipo de neoplasias urológicas, como en el Cáncer vesical.

BIBLIOGRAFIA.

1. Kenneth J, Pienta, et al. *Clinicas de Urología de Norteamérica*, vol 2, 1999.
2. William K, Philip W, et al. Management of hormone refractory prostate cancer: Current standards and future prospects. *J. Urology*, Oct 1998, 160;1220-1229.
3. Gross C., Stamey T et al. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25 Dihidroxi- Vitamin D3 (Calcitriol). *J. Urology* 1998; 159; 2035-2039.
4. Schwartz GG, et al. 1 alpha, 25 Dihidroxyvitamin D3 (Calcitriol) inhibits the invasiveness of human prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Sep 1997; 6(9); 727-732.
5. Blutt SE et al. Vitamin D and Prostate Cancer. *Proc Soc Exp Biol Med*. Jun 1999; 221(2); 89 - 98.
6. Smith DC, et al. Phase I trial of subcutaneous calcitriol (1,25-(OH)2D3) with and without prednisone in advanced solid tumors (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res*; 37:A1137, 1996.
7. Feldman D, et al. Vitamin D and Prostate Cancer. *Adv Exp Med Biol*, 1995; 375;53-63.
8. Miller GJ, et al. Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials. *Cancer Metastasis Rev* - 1998-99; 17(4);353-360.
9. Wilczek H, et al. Importance of vitamin D in prostatic carcinoma. *Cas Lek Cesk*, Nov 1996; 135(22); 716-718.
10. Schmidt J, et al. Molecular effects of vitamin D on cell cycle and oncogenesis. *Ugeskr Laeger*, Jul 1998; 160(30); 4411-14.
11. Van veldhuizen PJ, et al. Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength. *J. Urology*, Jan 2000; 163(1); 187-190.
12. Konety BR, et al. Vitamin D in prevention and treatment of prostate cancer. *Semin Urol Oncol*, May 1999; 17(2); 77-84.
13. Westport CT, et al. Prednisone Drug of choice for progressive hormone-resistant prostate cancer. *J. Clin Oncol* 2001; 19; 62-71.
14. Waselenko, JK et al. Management of progresive metastatic prostate cancer. *Oncology* 1997, 11;1551.
15. Schwartz GG, et al. Human prostate cancer cells: Inhibition of proliferation by vitamin D analogs. *Anticancer Res* 1994; 14;1077 - 1081.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Schwartz GG, et al. 1, 25 - Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) inhibits the invasiveness of human prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 1997; 6: 727 - 732.
17. Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 8ª ed. Ed. Panamericana, Buenos aires, 1991. Pags.: 1459 - 1467.
18. Hanchette CL, et al. Geographic patterns of prostate cancer: Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70: 2861 - 2869.
19. Skowronski RJ, et al. Vitamine D and prostate cancer: 1, 25 dihidroxivitamin D receptors and actions in human prostate cancer cells lines. *Endocrinology* 1993; 132: 1952.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN