

Braquiterapia en el adenocarcinoma de próstata(*)

DRES. SCORTICATI, C.H.; LATOUR, R.; BELLORA O.; ANGELONI, R.; SCORTICATI (h), C.H.(**)

RESUMEN: Entre Junio de 1982 y Junio de 1992, hemos tratado sesenta pacientes con Linfadenectomía ilio-obturatriz más implante de semillas radiactivas. Cuarenta y siete con Iodo 125. Ocho con Iridium 192 y cinco con Oro 198.

Evaluamos las dosis aplicadas y los resultados obtenidos en cuarenta pacientes tratados con Iodo 125, con seguimiento mayor a doce meses.

Se obtuvo control local de la enfermedad, inicialmente en el 92,50% y luego de retratamiento en el 97,50%.

En el grupo de pacientes con ganglios no tumorales, el control local fue de 96,60% y 100%.

Remarcamos una subestadificación clínica ganglionar del 27,66% (13/47). Lo que no invalida el tratamiento. Analizamos la progresión a distancia; global y en el grupo con ganglios no tumorales (pNO), discriminando ambos grupos según el T y el G (TNM de la U.I.C.C.).

Consideramos que el implante intersticial de semillas radiactivas (Braquiterapia), constituye una excelente alternativa para el tratamiento local del tumor, permitiendo la irradiación del tejido implantado con altas dosis y con escasa exposición de los tejidos adyacentes, lo que justifica la escasa morbilidad urinaria y sexual.

(Revista Argentina de Urología, Vol. 58, Nº 3, Pág. 97, 1993)

Palabras Clave: Próstata - Adenocarcinoma de Próstata - Braquiterapia

INTRODUCCION

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes en hombres mayores de cincuenta años y su incidencia aumenta en cada década luego de esta edad. De acuerdo a las estadísticas del American College of Surgeons, en 1987 se diagnosticaron aproximadamente 96.000 nuevos casos en los EE.UU. de los cuales 50.000 eran clínicamente localizados. La tasa de mortalidad cru-

da del cáncer prostático fue estimada en alrededor de 19 por ciento, ocupando el tercer lugar como causa de muerte por cáncer, luego del cáncer pulmonar y colorrectal. Usualmente es detectado por tacto rectal durante un examen físico o incidentalmente en el material histológico obtenido por resección transuretral de próstata o piezas de adenectomía prostática a cielo abierto.

El manejo terapéutico del cáncer localizado de la próstata ha sido y sigue siendo objeto de considerables controversias. Las opiniones tradicionales al respecto incluyen a la Prostatectomía Radical (PR) y a la Radioterapia

(*) Premio Pagliere, Año 1992

(**) Servicio de Urología - Hospital de Clínicas - Buenos Aires - Argentina

pia Externa (RTE). El implante intersticial de partículas radiactivas (Braquiterapia) constituye una excelente alternativa para el tratamiento local del tumor, permitiendo la irradiación del tejido implantado con altas dosis y con escasa exposición de los órganos adyacentes. Esto permite un buen control local de la enfermedad, con escasa morbilidad en términos de disfunciones sexuales y urinarias.

En el presente trabajo se expone nuestra experiencia acumulada a lo largo de más de diez años de utilización de este procedimiento.

MATERIAL Y METODOS

Entre junio de 1981 y junio de 1992, sesenta pacientes portadores de adenocarcinoma prostático fueron tratados con linfadenectomía ileoobturatriz bilateral, más implante de semillas radioactivas. Cuarenta y siete pacientes (78,33%) fueron implantados con semillas de Iodo 125, ocho pacientes (13,33%) con semillas de Iridium 192 y cinco pacientes (8,33%) con semillas de oro 198 (gráfico 1). El rango de edad osciló entre los 48 y 78 años, con una media de 63 años.

**BRAQUITERAPIA
TIPOS DE SEMILLAS
N.60**

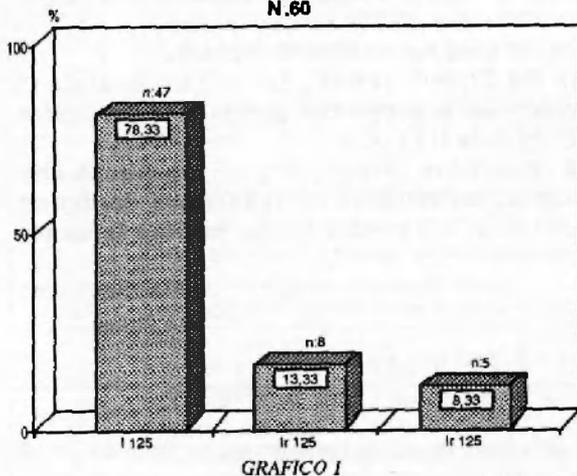


GRAFICO 1

Todos los pacientes fueron estadificados por medio de la historia clínica, examen físico, rutina de laboratorio, determinación de fosfatasa ácida y alcalina, urograma excretor, tomografía axial computada abdominoperineal y centellograma óseo corporal total. En los últimos años se incorporaron la ecografía prostática transrectal y el dosaje de antígeno prostatoespecífico (PSA).

Con estos datos los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la clasificación de la U.I.C.C. (sistema T.N.M.)

De los cuarenta y siete pacientes que fueron implantados con Iodo 125, ocho pacientes eran portadores de un

T1, veintidos pacientes tenían un T2, catorce pacientes eran T3 y tres pacientes eran T4 (gráfico 2). Ningún paciente presentaba evidencias de metástasis, aunque en un paciente las cifras de fosfatasa se encontraban elevadas en el preoperatorio y tres pacientes presentaban niveles de PSA anormales preoperatorios. Clínicamente ningún paciente tenía metástasis.

**BRAQUITERAPIA I 125
TNM
N:47**

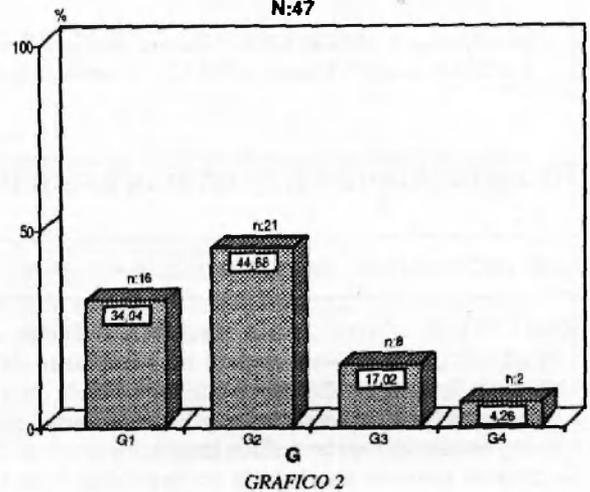


GRAFICO 2

La linfadenectomía ileoobturatriz bilateral confirmó la ausencia de metástasis ganglionares en treinta y cuatro de los cuarenta y siete pacientes (72,34%); de los trece (27,66%) pacientes que tenían metástasis ganglionares ocho eran pN1 (17,02%), cuatro pN2 (8,51%) y uno pN4 (2,13%) (gráfico 3).

**BRAQUITERAPIA I 125
ESTADIFICACION GANGLIONAR
N:47**

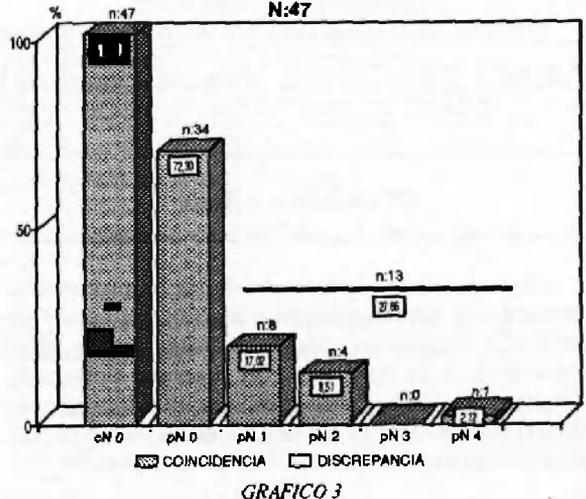


GRAFICO 3

Con respecto al grado de malignidad histológica (gráfico 4), se utilizó la clasificación de Broders. Dieciseis

sentaron progresión a distancia cinco pacientes (el 16,66%), discriminados de la siguiente manera: tres de ellos eran T3, uno era un T2G3 y el restante fue un T2G1 (Gráfico N° 13).

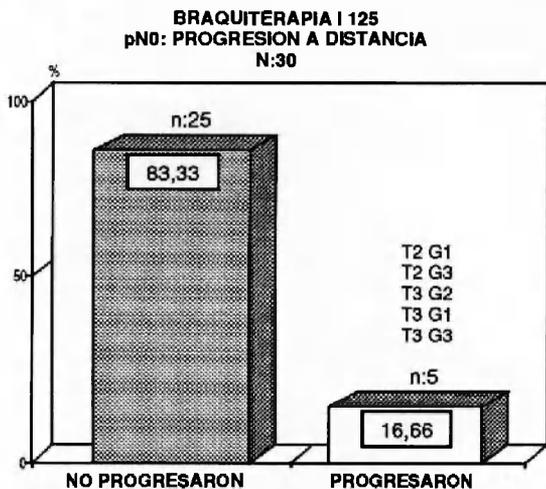


GRAFICO 13

Si los evaluamos de acuerdo al T, progresaron a distancia: de los T1 ninguno; de los T2 (diecisiete pacientes) hubo progresión a distancia en dos (12,50%); de los T3 (siete pacientes) progresaron a distancia tres pacientes (el 42,85%) (Gráfico n° 14).

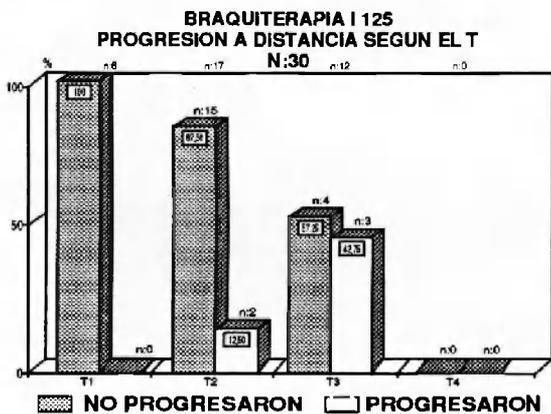


GRAFICO 14

La progresión a distancia según el G fue la siguiente: El total de pacientes G1 fueron 13, y hubo progresión a distancia en dos (el 15,4%), siendo uno un T2 y otro un T3. De los trece pacientes G2, progresó a distancia un paciente (El 7,7%), que era un T3. De los cuatro pacientes G3, dos pacientes (el 50%) progresaron a distancia, siendo uno un T2 y otro un T3. No hubo pacientes con G4 en este grupo (Gráfico N° 15).

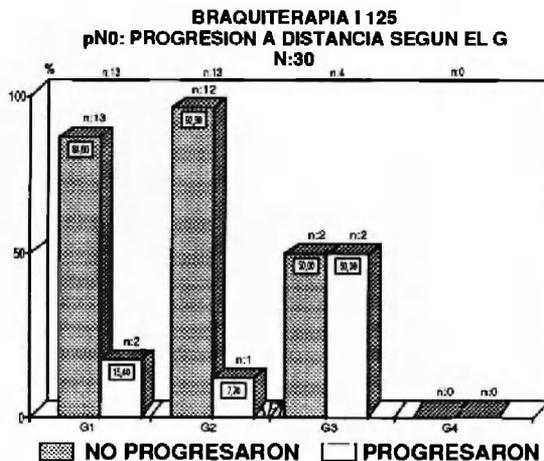


GRAFICO 15

PACIENTES SIN EVIDENCIAS DE ENFERMEDAD

De lo dicho en el párrafo anterior, se desprende que 26 pacientes (el 65%) de los 40 evaluados, se encuentran, hasta el momento, sin evidencias de enfermedad. El rango de seguimiento de este grupo es exactamente el mismo que el del total, y la media del seguimiento es de 37 meses.

COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

De los cuarenta pacientes evaluados, veintiún pacientes (52,5%) no tuvieron ningún tipo de complicaciones ni efectos colaterales atribuibles a la cirugía o a las radiaciones. Las complicaciones han sido clasificadas como Intraoperatorias y Postoperatorias, y estas últimas, en generales y locales.

Complicaciones intraoperatorias: -Tuvimos una sola complicación intraoperatoria: una sección del nervio obturador, advertida en el acto quirúrgico, realizándose la neurraxia durante la intervención y recuperándose lentamente en el postoperatorio hasta la recuperación total funcional.

Complicaciones postoperatorias:

a) Generales: Se registró una sola complicación general en el postoperatorio, que consistió en una muerte súbita durante el tercer día del postoperatorio en un paciente de 58 años, sin antecedentes condicionantes y que llevaba un postoperatorio normal. Obviamente, este paciente no está incluido en el grupo de pacientes evaluados, por escaso seguimiento.

b) Locales: La complicación local más frecuente fue la disuria, que se presentó en seis pacientes (15%). Tuvimos cinco casos de rectitis actínica, leve o moderada. (12,5%). Todas estas complicaciones evolucionaron favorablemente con tratamiento médico. Hubo dos casos

do que el tratamiento hormonal, o ningún tratamiento con la observación periódica, puede tener iguales resultados en lo concerniente a sobrevida. Pero en los pocos casos realizados por encima de los 70 años, la elección del tratamiento fue hecha por los mismos pacientes que no aceptaron tener un cáncer y no tratarlo cuando era posible hacerlo, que no quisieron un tratamiento paliativo, cuando existen tratamientos que pretenden ser curativos, que no aceptaron tratamientos que condicionan alteraciones psicofísicas funcionales cuando otros con mínima morbilidad pueden esterilizar el tumor sin provocar afecciones generales y teniendo la esperanza que ese cáncer que se le detectó quizás a los 78 años no será posiblemente el factor determinante de su muerte y que puede esperar tener más años con buena calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Bagshaw, M.A., Ray G.R., and Cox R.S., Radiotherapy of prostatic carcinoma: long and short-term efficacy, *Urology, Supplement*, 25, 17-23, 1985.
2. Bagshaw, M.A.: Currents conflicts in the management of prostate cancer. *Int. J. Radit. Oncol. Bio. Phys.*, 12: 1721-1727, 1986.
3. Batata, M.A., Hilaris, B.S., Chu, F.C.H., Whitmore, W.F., Song, H.S., KIM, Y. Horowitz, B., and Song, K.S. Radiation therapy in adenocarcinoma of the prostate with pelvic lymph node involvement of lymphadenectomy. *Int. J Radit Oncol Biol Phys* 6: 149-153, 1980.
4. Battermann J.J., Boon T.A. and de Vogot H.J. Preliminary results with iodine-125 seeds for permanent implantation in patients with localized prostatic cancer, *Radiotherapy and Oncology*, 10, 91-95, 1987.
5. Battermann, Jann J., Boon, T.A., van Es, Corine, Moonen, Luc and de Vogot H.J.: Brachytherapy in the management of prostatic cancer. *Brachytherapy II*, pp 159-164, *Selection ed. R.F. Mould User's Meeting* 1988.
6. Byar, D.P., Corle, D.K.: Analysis of prognostic factors for prostate cancer in the VACURG studies. In *Controlled clinical Trials in Urologic Oncology*, L. Denis, G.P., Murphy, G.R., Prout, F., Schroieder (Eds) New York, Raven Press, 1984, pp 147-169.
7. Cupps R.E., Utz D., C., Fleming T.R., Carson C.C., Zincke H. and Meyers R.P., Definitive radiotherapy for prostatic carcinoma, Mayo Clinic experience, *J. Urology*, 124, 955-959, 1980.
8. De Blasio, D., Hilaris, B.S., Nori, D., Fuks, Z., Whitmore, W.P.: permanent interstitial implantation in prostate cancer: Experience in the 80's. *Endocuri Hypertherm Oncol* 2:210, 1986 (Abstr.)
9. del Regato J.A., Radioterapia in the conservative treatment of operable and locally inoperable carcinoma of the prostate, *Radiology*, 88, 761-766, 1967.
10. De Laney, T.F., Shipley, W.U.: Preoperative irradiation, lymphadenectomy and Iodine 125 implantation for patients with localized carcinoma of the prostate. *Int. J. Radit. Oncol. Biol. Phys.* 12: 1779-1785, 1986.
11. Giles G. and Brady L.W., Iodine - 125 implantation after lymphadenectomy in early carcinoma of the prostate, *int. J. Radiation Oncology Biology and Physics*, 12, 2127-2125, 1986.
12. Goffinet, D.R.L. 125 iodine seed implantation after lymphadenectomy in early carcinoma of the prostate. *Contemp. Surg.* 22: 61-67, 1983.
13. Herr, H.W., Preservation of sexual potency in prostatic cancer patients after pelvic lymphadenectomy and retroperitoneal iodine 125 implantation, *J. Urology*, 121, 6212-622, 1978.
14. Hilaris, B.S., (Ed.), *Handbook of interstitial brachytherapy*, 108-113 Publishing Science Group Inc, Boston, 1975.
15. Hilaris, B.S., Nori D., Anderson L.L. *Atlas of Brachytherapy* pp. 216-230, Macmillan Publishing Company, 1987.
16. Hilaris, B.S., Whitmore, W.F., Batata, M., Barzell, W.: Behavioral patterns of prostate adenocarcinoma following an 125 I implant and pelvic node dissection. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2: 631-637, 1977.
17. Jewit, H.J., Eggleston J.C. and Jawn D.H., Radical prostatectomy in the management of carcinoma of the prostate: probable causes of some therapeutic failures, *J. Urology*, 107, 1034-1040, 1972.
18. Kumar P.P. and Bartone F.F., Transperineal percutaneous iodine-125 implant of the prostate, *Urology*, 20, 238-240, 1981.
19. Kumar, P.P., Good, R.R., Rainbolt, C., Epstein, B.E., Chu, W.K., Jones, E.O., Cascione, C.J., Hussain, M.B.: Low morbidity following transperineal template techniques for permanent iodine 125 endocurietherapy of prostate cancer. *Endocurie Hypertherm. Oncol.* 2: 119-126, 1986.
20. Leibel S.A., Hanks G.e. and Kramer S., Patterns of care outcome studies: results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate, *int. J. Radiation Oncology Biology and Physics*, 10, 401-409, 1984.
21. Levitt, S.: The treatment of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 1903-1904, 1986.
22. Marchese M.J., Hall E.J. and Hilaris B.S., Encapsulated iodine 125 irradiation oncology, I-RBE and low dose-rates, *Amer. J. Clinical Oncology*, 7, 607-611, 1984.
23. Marchese M.J. and Hall E.J., Encapsulated iodine-125 in radiation oncology II-PLDR and plateau phase cell cultures, *Amer. J. Clinical Oncology*, 7, 613-616, 1984.
24. Morotn, J.D., Harrison, L.B., and Peschel, R.E. Prostatic cancer therapy: comparison of external-beam radiation and I-125 seed implantation treatment of stages B and C neoplasms, *Radiology* 159: 249-252, 1986.
25. Paulson D.F., Lin G.H., Hinshaw W., Stephan S. and the URO-Oncology Research Group, Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate, *J. Urology*, 128, 502-504, 1982.
26. Peschel, R.E., Foegel, T.D., Kecinsky, B.M., Kelly, K., Mate, T.P.: Iodine 125 implants for carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11: 1777-1781, 1985.
27. Pilepich M.V., Perez C.A., Walz B.J. and Zivnuska F.R., Complications of definitive radiotherapy of carcinoma of the prostate, *int. J. Radiation Oncology Biology and Physics*, 9, 1241-1348, 1981.
28. Schroeder F.H. and Belt E., Carcinoma of the prostate: a study of 213 patients with stage C tumours treated by total perineal prostatectomy, *J. Urology*, 114, 257-260, 1975.
29. Sherwood T. and O'Donoghue E.P.N., Lymphograms in prostatic carcinoma: false-positive and false-negative assessment in radiology, *Brit. J. Radiology*, 54, 15-17, 1981.

CATIZ PLUS



***Tratamiento integral de la hipertrofia
prostática benigna.***

CATIZ PLUS

■ *Serenoa Repens* 160mg ■ *Pygeum Africanum* 50mg

Antiadenomatoso prostático de primera elección

Presentación:
Envase conteniendo 30
comprimidos recubiertos.

VOLPINO

VOLPINO
LABORATORIOS

Quinodis

Fleroxacina
1x día

QUINODIS® Roche (Fleroxacina)

Antibiótico (inhibidor de la girasa) de la familia de las quinolonas

1. **Composición:** Principio activo: Fleroxacina. Comprimidos de 200 mg y 400 mg. Frasco ampolla para infusión intravenosa de 100 ml con 400 mg.

2. **Propiedades:** QUINODIS Roche (Fleroxacina) es una nueva sustancia de la familia de las quinolonas. Impide la biosíntesis del ADN bacteriano al inhibir el ADN girasa (una topoisomerasa de tipo II), enzima necesario en este proceso. Se provoca así una rápida disminución de la capacidad reproductiva de los bacterios. Además, se observa la ausencia de resistencia paralela general con respecto a los antibióticos que no pertenecen a la familia de las quinolonas.

Espectro de acción: QUINODIS Roche ejerce un efecto bactericida. Los siguientes gémenes son sensibles: *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hofnia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Haemophilus*, *Compylobacter*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*. *Mantidleson* sensibilidad variable: *Pseudomonas* spp. (con excepción de *P. cepacia*), *Xanthomonas mallophila*, *Staphylococcus saprophyticus*.

En infecciones generales son resistentes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*.

En infecciones no complicadas de las vías urinarias, QUINODIS es eficaz sobre *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* y *Enterococcus* por su fuerte concentración en la orina. Por el contrario, QUINODIS no es efectivo sobre *Treponema pallidum*.

Como sucede con otras quinolonas, la asociación de QUINODIS con otras sustancias antibacterianas produce, in vitro, efectos esencialmente aditivos o sinérgicos. Investigaciones realizadas en Europa han verificado un aumento de la frecuencia de cepas de cultivo resistentes a las quinolonas sólo para *S. aureus* y *P. aeruginosa*; en casos aislados se ha observado resistencia hacia las Enterobacteriaceae.

Estudios de sensibilidad: Los métodos cuantitativos que requieren la medida del diámetro de las zonas de inhibición proporcionan estimaciones precisas sobre la sensibilidad bacteriana. Una de estos procedimientos (National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS Approved Standard M7-A4, Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 1990) fue recomendado para determinar con la ayuda de discos la sensibilidad a la fleroxacina.

Los resultados de laboratorio del test estándar de sensibilidad efectuado mediante un disco impregnado con 5 µg de fleroxacina deben ser interpretados según los siguientes criterios teniendo en cuenta los datos que disponemos en la actualidad:

Siempre es conveniente efectuar tests de sensibilidad según los métodos de dilución (código o gelosos) tales como los recomendados por el NCCLS (Approved Standard M7-A2, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 1990). Los resultados deben ser interpretados al modo usual.

3. **Farmacocinética:** Después de la infusión intravenosa de fleroxacina durante una hora, los parámetros farmacocinéticos son prácticamente idénticos a los obtenidos después de la administración oral de la misma dosis.

Absorción: La absorción gastrointestinal de la fleroxacina es rápida y total; la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos es cercana al 100%.

Distribución: La administración oral de una dosis de 400 mg ocasiona, después de aproximadamente una hora, una concentración plasmática máxima de 4 a 6 mg/l. El valor medio del área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) es de 50 a 70 mg/h/l.

La administración de dosis múltiples en los intervalos recomendados no provoca acumulación excesiva de la sustancia. Además, existe una correlación lineal entre las dosis administradas y las concentraciones plasmáticas. El estado de equilibrio se alcanza después de dos o tres días de tratamiento.

Ligadura proteica: La ligadura de fleroxacina a las proteínas es del 23% y es independiente de la concentración.

Penetración en los tejidos y en los líquidos orgánicos: El volumen de distribución es de 1,3 l/Kg. En la mayoría de los casos, las concentraciones humorales y tisulares medidas eran equivalentes o superiores a las determinadas paralelamente en el plasma y excedían los valores de las CIM con respecto a los bacterios sensibles en el lugar de la infección.

Metabolismo: La fleroxacina se metaboliza poco. Se observan dos metabolitos principales: el derivado N-demil en el conjunto ligeramente menos activo (6% de la dosis) y el metabolito N-ácido, inactivo (5% de la dosis).

Eliminación: La vida media de eliminación de la fleroxacina es de alrededor de diez horas. En el lapso de dos a cuatro días, 50 a 60% de la dosis se excreta inalterada en la orina. Los dos metabolitos principales se encuentran también en la orina (10 a 12%); el resto de la dosis se excreta en los heces, principalmente inalterado. El clearance total es de 135 ml/minuto y el renal de 71 ml/minuto. El mecanismo esencial de la excreción renal es la filtración glomerular; la reabsorción tubular desempeña un papel secundario.

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares. Insuficiencia renal: En los pacientes con afecciones renales, la biodisponibilidad de la fleroxacina no está disminuida. En ellos las concentraciones plasmáticas máximas fueron casi tan elevadas como en los voluntarios sanos de un grupo testigo. No obstante, el tiempo necesario para lograr esas concentraciones fue considerablemente más prolongado en los pacientes con insuficiencia renal. El clearance de creatinina disminuyó en proporción al aumento de la vida media de eliminación y los valores de AUC. La eliminación renal de la fleroxacina se redujo casi a cero y el volumen de distribución no se modificó.

Insuficiencia hepática: El metabolismo de la fleroxacina es débil; por esto razón no se observó ninguna modificación farmacocinética importante en los pacientes con cirrosis hepática sin ascitis mientras el clearance de creatinina fuera superior a 40 ml por minuto. La absorción gastrointestinal fue normal en estos casos. Por eso no es necesario ajustar la posología cuando la cirrosis hepática no se halla asociada a ascitis.

Pacientes ancianos: Dado que en los ancianos, aunque estén sanos, suele estar reducida la eliminación, se recomienda ajustar la dosis en este grupo de pacientes.

4. **Indicaciones:** El tratamiento con QUINODIS Roche, por vía intravenosa u oral, está indicado en adultos (>18 años) que presentan una de las siguientes infecciones causadas por gérmenes sensibles a fleroxacina:

- **Infecciones de las vías urinarias complicadas** o no complicadas - **Infecciones de vías respiratorias inferiores (bronquitis) - Gonorrea (infecciones gonocócicas no complicadas)** - **Infecciones de huesos y articulaciones - Infecciones gastrointestinales (bacterianas)** - **Infecciones cutáneas y de partes blandas - Infecciones sistémicas (sepsis o bacteriemia)** - **Fiebre tifoidea.**

Cuando la respuesta clínica no es satisfactoria se recomienda controlar bacteriológicamente la posible aparición de resistencia bacteriana.

5. **Posología y formas de administración. Dosis habitual:** La dosis habitual de "QUINODIS" Roche es de 400 mg una vez por día, por vía oral o por infusión intravenosa durante una hora. La duración del tratamiento depende de diversos factores tales como el tipo de infección, la sensibilidad del germen causal y la integridad del sistema inmunitario del paciente. Habitualmente, la duración es de 7-14 días. En infecciones más serias o crónicas, por ejemplo de la piel y tejidos blandos o de huesos y articulaciones, se requieren tratamientos más prolongados (hasta doce semanas).

Una dosis oral única de 400 mg, basta para combatir las infecciones gonocócicas no complicadas, las infecciones urinarias no complicadas (así en mujeres jóvenes), la diarrea del viajero y lo enteritis bacteriana. En las infecciones urinarias está demostrado la eficacia de una dosis oral de 200 mg, durante 7 días en los no complicados y durante 10 días en los complicados.

Insuficiencia renal: No requiere ningún ajuste posológico en los pacientes cuyo clearance de creatinina es mayor o igual a 40 ml/minuto. En los que presentan un clearance de creatinina menor de 40 ml/minuto, incluyendo los que se hallan bajo hemodiálisis o bajo diálisis peritoneal continua ambulatoria, se comenzará con la dosis de 400 mg para continuar el tratamiento, si es necesario, con dosis de 200 mg una vez por día, si se precisa tratamiento con dosis múltiples.

Insuficiencia hepática: Los trastornos de la función hepática no requieren una modificación de la posología, salvo en casos de cirrosis hepática con ascitis. Comenzar con la dosis de 400 mg y proseguir el tratamiento, si es necesario, con dosis de 200 mg una vez por día, si se precisa tratamiento con dosis múltiples.

Pacientes ancianos: Puesto que la excreción renal suele estar reducida en los ancianos, a los pacientes de edad avanzada se les debe tratar con 200 mg una vez por día. Cuando se requiera tratamiento con dosis múltiples, se empezará con una dosis estándar de 400 mg y se proseguirá con 200 mg, una vez por día.

Formas de administración. Comprimidos: QUINODIS Roche puede ser ingerido durante las comidas o después de ellas. Se deberá recomendar a los pacientes que beban gran cantidad de líquidos. La dosis oral es de 200 a 400 mg una vez por día. Se aconseja no tomar oníricos que contengan hidróxido de magnesio y/o hidróxido de aluminio en los dos horas anteriores o posteriores a la administración de fleroxacina.

Forma intravenosa: La solución para infusión intravenosa (100 ml con 400 mg fleroxacina) debe ser inyectada durante una hora.

Cloruro: La solución para infusión no deberá mezclarse con otros medicamentos vía IV, ni diluirse con cloruro de sodio, solución de Ringer lactato o cualquier otra solución para administración intravenosa que contenga cloruro porque podría precipitarse. Si es necesario, se puede utilizar una solución de glucosa al 5%, para lavar el tubo de infusión.

6. **Contraindicaciones:** QUINODIS Roche está contraindicada en los pacientes que manifiestan hipersensibilidad a uno de los componentes de este producto o a cualquier otra quinolona, incluida el ácido nalidixico.

7. **Precauciones:** QUINODIS Roche no debe ser administrado a menores de 18 años ni a las mujeres embarazadas.

QUINODIS Roche, al igual que otros quinolonas, puede provocar una estimulación del sistema nervioso central y por lo tanto debe ser empleado con precaución en aquellos pacientes en los que se concibe o sospecha la presencia de trastornos neurológicos. Excepcionalmente se han observado convulsiones en tales pacientes.

QUINODIS Roche puede causar vértigos. Por este motivo los pacientes deben conocer su modo de reaccionar a QUINODIS antes de emprender actividades peligrosas que requieren vigilancia o coordinación rigurosas, tales como manejar maquinarias o conducir vehículos.

Los pacientes ancianos o de bajo peso corporal que presenten insuficiencia renal se beneficiarán con una adaptación posológica. Además, conviene vigilarlos estrechamente a fin de minimizar cualquier riesgo de efecto indeseable debido al medicamento. Se recomienda disminuir la dosis en los pacientes con distensión renal, ancianos o con ascitis hepática.

Con QUINODIS Roche, al igual que con otros quinolonas, se ha observado fotosensibilidad; se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de esta reacción y la necesidad de evitar cualquier exposición excesiva al sol o a la luz artificial de los UV.

La administración de QUINODIS puede acompañarse de reacciones de hipersensibilidad, incluso después de la primera dosis. Si sobrevienen erupciones cutáneas u otras reacciones alérgicas, debe suspenderse inmediatamente la medicación.

La eficacia de QUINODIS Roche en infecciones por gonococos a nivel de la faringe aún no ha sido suficientemente estudiada. Igualmente, los estudios relativos al efecto del producto sobre las infecciones concomitantes por *Chlamidia* y/o por *Mycoplasma* (uretritis no gonocócica o pos-bleenorragia) son todavía insuficientes. El producto no tiene acción terapéutica sobre una sífilis concomitante.

Embarazo (categoría C), lactancia: Los estudios teratológicos efectuados en la experimentación animal no han demostrado, sobre el desarrollo morfológico del embrión, ningún efecto adverso que pudiera atribuirse a la administración oral o parenteral de la fleroxacina. Dosis de 33 mg/kg/día no provocaron aumento de número de pérdidas de embriones. La administración de dosis más elevadas de fleroxacina (70 mg/kg/día) o monos de Javo durante la fase inicial de la gestación (del día 20 al 34) ocasionó un incremento de la incidencia de pérdidas de embriones. Otras quinolonas han producido también este efecto. En el transcurso de un estudio realizado en animales, la administración de dosis de 20 y 80 mg/kg/día durante el final de la gestación y el período de lactancia no ocasionaron ningún efecto adverso.

No se han efectuado ensayos en la mujer embarazada. No obstante, como sucede con otros medicamentos de esta familia terapéutica, QUINODIS Roche no debe indicarse en la mujer embarazada.

La fleroxacina pasa a la leche materna, razón por la cual está contraindicada en las mujeres que amamantan. En esta circunstancia conviene elegir interrumpir la lactancia o el tratamiento, según la importancia de este último para la madre.

8. **Acciones colaterales y secundarias:** No se observa diferencia en los efectos adversos con la administración oral o intravenosa. Las acciones colaterales observadas en los transcurso de ensayos clínicos después de la administración oral a intravenosa de QUINODIS Roche fueron los siguientes (>1% de los pacientes):

Sistema digestivo: náuseas, vómitos, diarrea. Sistema nervioso central: insomnio, cefaleas, vértigos. Estado general: fatiga. Piel: prurito. Lugar de la inyección: fiebril.

Los siguientes efectos indeseables se registraron en 0,5-1% de los pacientes: sequedad bucal, modificaciones del gusto, anorexia, constipación, dolores gástricos, manifestas vaginales, hipotensión, artralgias, fotosensibilidad, exantemas, sudor, sueños anómalos, dolor, sensación de quemadura, prurito o enrojecimiento en el lugar de la inyección. Como con otras quinolonas, excepcionalmente se han descrito reacciones antilépticas y síntomas psiquiátricos como desorientación, ansiedad y alucinaciones. La mayoría de estos efectos secundarios fueron calificados de leves o moderados; en casi todas los casos remitieron al cabo de unos días sin necesidad de tratamiento. Los siguientes modificaciones de los valores de laboratorio, que pueden ser importantes en el plano clínico, han sido observados en 0,5-2% de los casos:

Hematología: número elevado de eosinófilos y de plaquetas, escaso número de leucocitos. **Bioquímica de la sangre:** valores elevados de bilirrubina, SGPT, SGOT, fosfatos alcalinos, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), urea, glucosa en orinas. **Orina:** proteinuria elevada.

9. **Interacciones medicamentosas:** La toma simultánea de antiácidos con hidróxido de aluminio y/o magnesio y sucralfato en su composición reduce moderadamente (20-25%) la absorción de fleroxacina administrada por vía oral. En cambio, el uso concomitante de antiácidos a base de carbonato cálcico no influye en la absorción de Quinodis. No se han observado variaciones clínicamente importantes de las concentraciones plasmáticas de teofilina, warfarina y cefalinas tras su administración simultánea con fleroxacina. Por consiguiente, Quinodis puede administrarse con estas sustancias.

La ingestión de alimentos, ranitidina, cimetidina, rifampicina o Fe²⁺ no influye apreciablemente en la farmacocinética de Quinodis. 10. **Sobredosificación:** Voluntarios sanos recibieron por vía oral una dosis única de 3.000 mg (7,5 veces la dosis terapéutica habitual) o una dosis diaria de 1.200 mg (3 veces la dosis media) durante 14 días. El perfil de los efectos adversos fue semejante al observado con la dosis terapéutica habitual, aunque su incidencia haya sido más elevada. No se manifestaron reacciones adversas o secuelas inusuales con estos dosis extremas. En caso de sobredosificación, no es recomendable realizar hemodiálisis ya que ella no acelera en forma considerable la eliminación del medicamento.

Observaciones. Conservación: la solución de QUINODIS Roche para infusión debe protegerse de la luz. El medicamento no puede utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

11. **Presentación:** Comprimidos de 200 mg y 400 mg, envases con 7 comprimidos. Frasco-ampolla para infusión I.V. de 100 ml con 400 mg.

Se halla a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, propiedades, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias. *Quinodis = marca registrada.

Productos Roche S.A.G. e I. Fray J. Sarmiento 2350 - Olivos CC 1893 - CP 1000 - Prov. Bs. As.



EN INFECCIONES URINARIAS...



Quinodis[®]

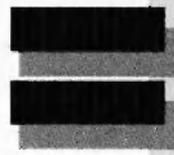
fleroxacina

1x día

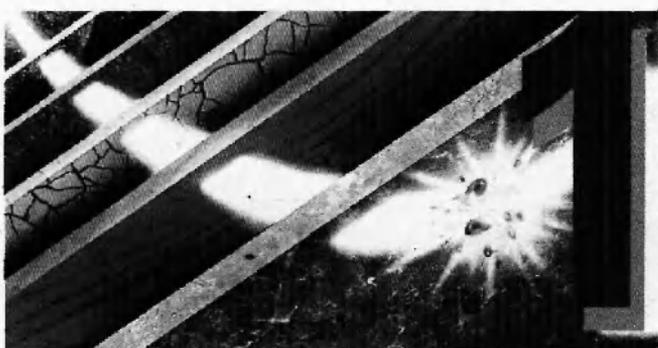
24 HS. DE EFICACIA EN EL SITIO DE LA INFECCION

MAS

EFICACIA - CONCENTRACION
BIODISPONIBILIDAD - RAPIDEZ



400mg



DOSIS DIARIA

1. El hipotálamo secreta LHRH que se une a los receptores hipofisarios.

Cada hormona se une a un receptor de la célula (complejo hormona-receptor).

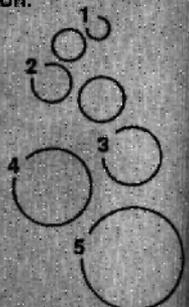
2. Se produce la síntesis proteica induciendo la liberación hipofisaria de FSH y LH.

3. Si un agente artificial superagonista LHRH como SUPREFACT® se une a la célula, se logra una mayor permanencia y potencia del proceso anterior.

4. Este proceso es decir, una gran estimulación de la célula mediante dosis permanentes de SUPREFACT® hace que...

5... la célula se protege a sí misma regulando la cantidad de receptores.

Suprime así la producción y secreción de testosterona en los testículos reduciendo la a niveles de castración.



30. Shipley, W.U., Coachman, N.M., McNulty, P.A., Healy, E.A., Elman, A.J., Proute, G.R., Heney, N.M., Althausen, A.F., and Suit, H.D. Radiation therapy of men with localized prostatic carcinoma: the Massachusetts General Hospital experience. Abstract presented at NIH Consensus Development Conference on Management of Clinically Localized Prostate Cancer, pp. 51-54, June 15-17, 1987.
 31. Syed A.M.N., Puthawala A. and Tonsey L.A., Management of prostatic carcinoma: combination of pelvic lymphadenectomy, temporary iridium 192 implantation and external irradiation, *Radiology*, 149, 829-833, 1983.
 32. Thiel H.J., Mueller R. and Schrot, Kombination von vilateraler pelviner Lymphadenektomie, permanenter Jod-125 Implantation und perkutaner Bestrahlung der lokalisierten Prostatakarzinoms Strahlentherapie und Onkologie, 163, 164-184, 1987.
 33. va der Laarse R. and Battermann, J.J., Treatment planning of radiocative seeds implants (PPS) with the Selectron treatment planning system, in: *Brachytherapy 1984* (now retitled *Brachytherapy 1*), Proceedings of the 3rd. international Selectron users meeting, mould R.F. (Ed.), 195-301, Nucletron: Leersum, 1985.
 34. Whitmore W.F., Hilaris B.S., and Grabstald H., Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostatic cancer, *J. Urology*, 108, 918-920, 1972.
 35. Whitmore W.F., Hilaris B.S., Sogans P.C., Herr H.W. and Fair W.R., Interstitial irradiation with iodine-125, management of clinically localised prostate cancer, NIH Consensus Development Conference, 36-37, National Institutes of Health: Bethesda, 1987.
-