

## TRATAMIENTO MEDICO DE LOS SOFOCOS POSTORQUIECTOMIA O ANALOGOS LH.RH. EN EL CA DE PROSTATA

Dres. Puscinski, A. J.; Menéndez, C. E.

**RESUMEN:** Presentamos 5 (cinco) pacientes con CA de próstata en estadio D2 a los cuales se les efectuó S.A.T. con orquiectomía + Flutamida o análogos de la LH.RH. + Flutamida que tenían sofocos de calor intensos que desaparecieron totalmente en 4 (cuatro) pacientes (80%) y parcialmente en 1 (un) paciente (20%) al cambiar el antiandrógeno Flutamida por Acetato de Ciproterona. Al explicar el mecanismo de acción central de esta última se hace referencia a otras drogas que pueden ser utilizadas en el tratamiento de los sofocos.

(Rev. Arg. de Urol. Vol. 59, Nº 3, Pág. 133, 1994)

**Palabras clave:** Próstata; Carcinoma de próstata; Tratamiento de los sofocos postorquiectomía o análogos LHRH.

### INTRODUCCION

En más de un 60% de los pacientes, el tumor de próstata en el momento de diagnóstico se encuentra en estadio inoperable C o D según Jewet, T3 ó T4 según la clasificación de la V.I.C.C. En este estadio, la terapia endocrina es, actualmente, la terapia estándar en el tratamiento del carcinoma de próstata genodependiente.

La aparición de sofocos o accesos de calor no es común en pacientes que han sufrido orquiectomía total para el tratamiento del CA de próstata. A pesar de esto cuando aparecen son muy molestos y difíciles de tratar.

Los accesos de calor también aparecen cuando se utilizan orquiectomía más antiandrógenos puros o análogos de LH.RH. más antiandrógenos puros.

### MATERIAL Y METODOS

De un total de 55 pacientes tratados por CA de próstata en estadio D presentaron accesos de calor o sofocos cinco (5) pacientes, es decir menos de 1%, pero en éstos fueron muy molestos y no les permitían llevar una vida comfortable.

Los 5 (cinco) pacientes presentaban CA de próstata en estadio D2 que luego del tratamiento con orquiectomía + Flutamida en 3 (tres) casos y análogos de LH.RH. + Flutamida en 2 (dos) casos presentaron accesos de calor muy molestos con sudoración muy frecuente que nos llevaron al cambio de tratamiento con Acetato de Ciproterona 200 mg diarios (100 mg c/12 horas), obteniéndose una remisión total en 4 (cuatro) pacientes (80% de los casos) y parcial en 20% de los casos tratados<sup>(1)</sup>. Los síntomas comienzan a desaparecer dentro de las 72 horas de comenzar el tratamiento.

### DISCUSION

La presencia de accesos de calor se encuentra mediada por mecanismos reguladores del hipotálamo. Bajo condiciones fisiológicas los esteroides sexuales (estrógenos/andrógenos) estimulan la liberación de péptidos opioides, éstos poseen un efecto inhibitorio sobre las células nerviosas noradrenérgicas. La norepinefrina es el neurotransmisor de la LH.RH. y además posee un efecto estimulante-perturbador sobre la termorregulación central (Fig. 1).

Modelo teórico del mecanismo neuroendocrino localizado en el hipotálamo y que regula la secreción de LH. RH. produciendo accesos de calor

Situación normal

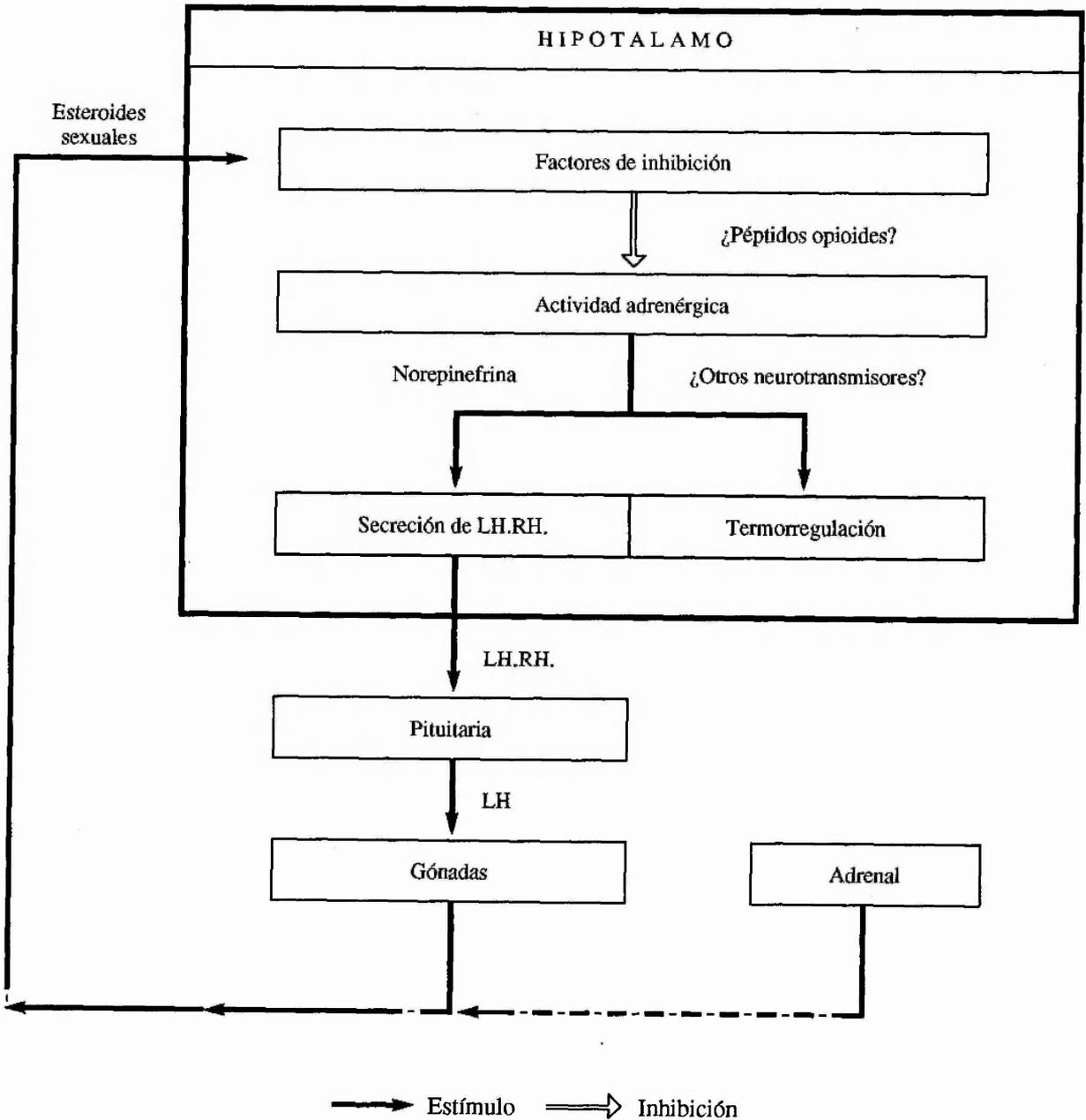


Figura 1

Los centros de la termorregulación central se encuentran anatómicamente próximos a las neuronas que sintetizan y liberan LH.RH.

El efecto estimulante que poseen los andrógenos circulante sobre los opioides del hipotálamo se pierde luego de la castración o el tratamiento con análogos de

LH.RH. Consecuentemente mayores cantidades de norepinefrina son liberadas, alterando los centros de la termorregulación (Fig. 2 y 3).

Cuando el nivel de andrógenos desciende por debajo del rango fisiológico de fluctuación (orquiectomía - análogos LH.RH. antiandrogénos no esteroides), es decir, a

### Luego de la castración

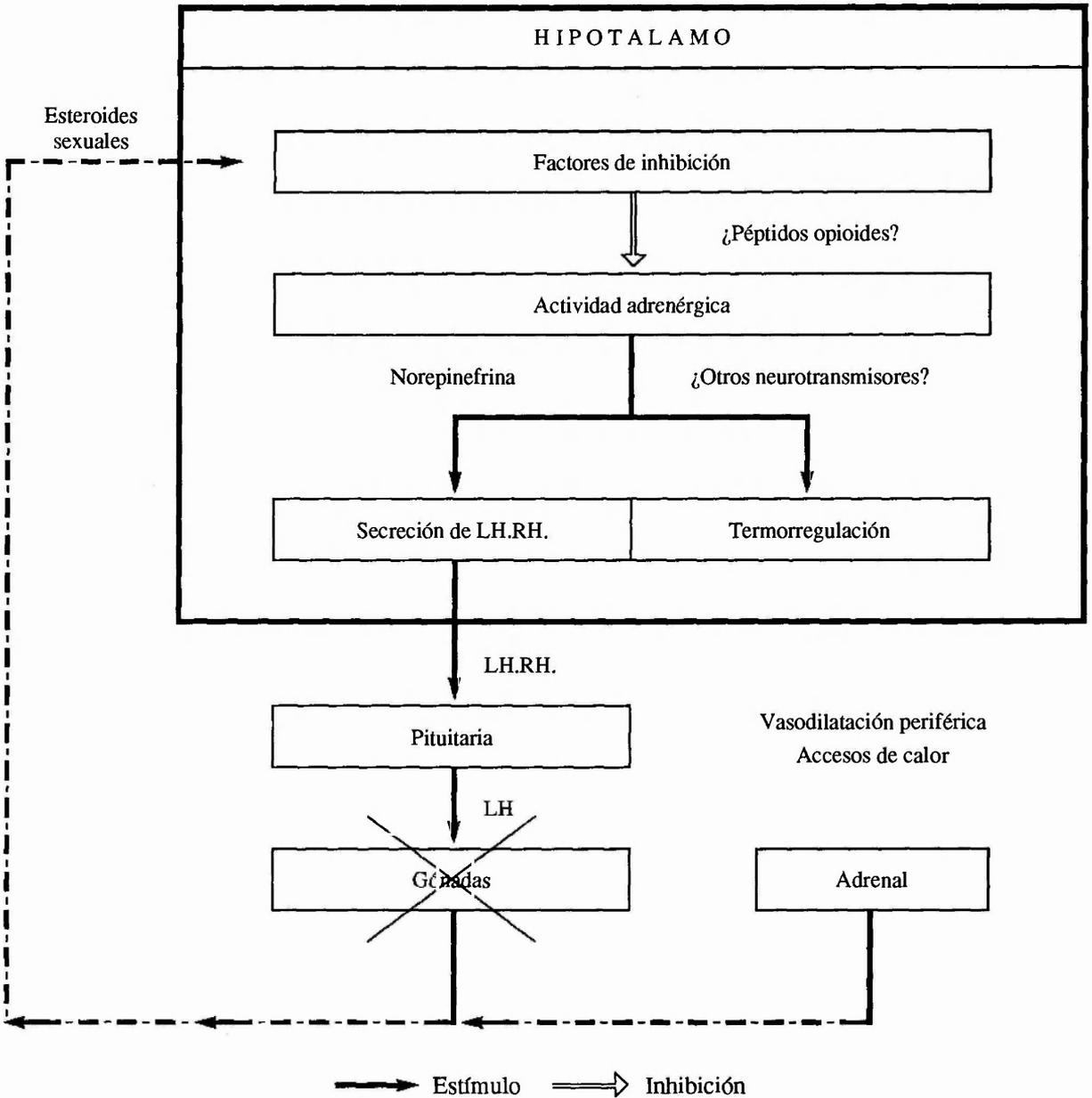


Figura 2

## Tratamiento con Acetato de Ciproterona luego de la castración

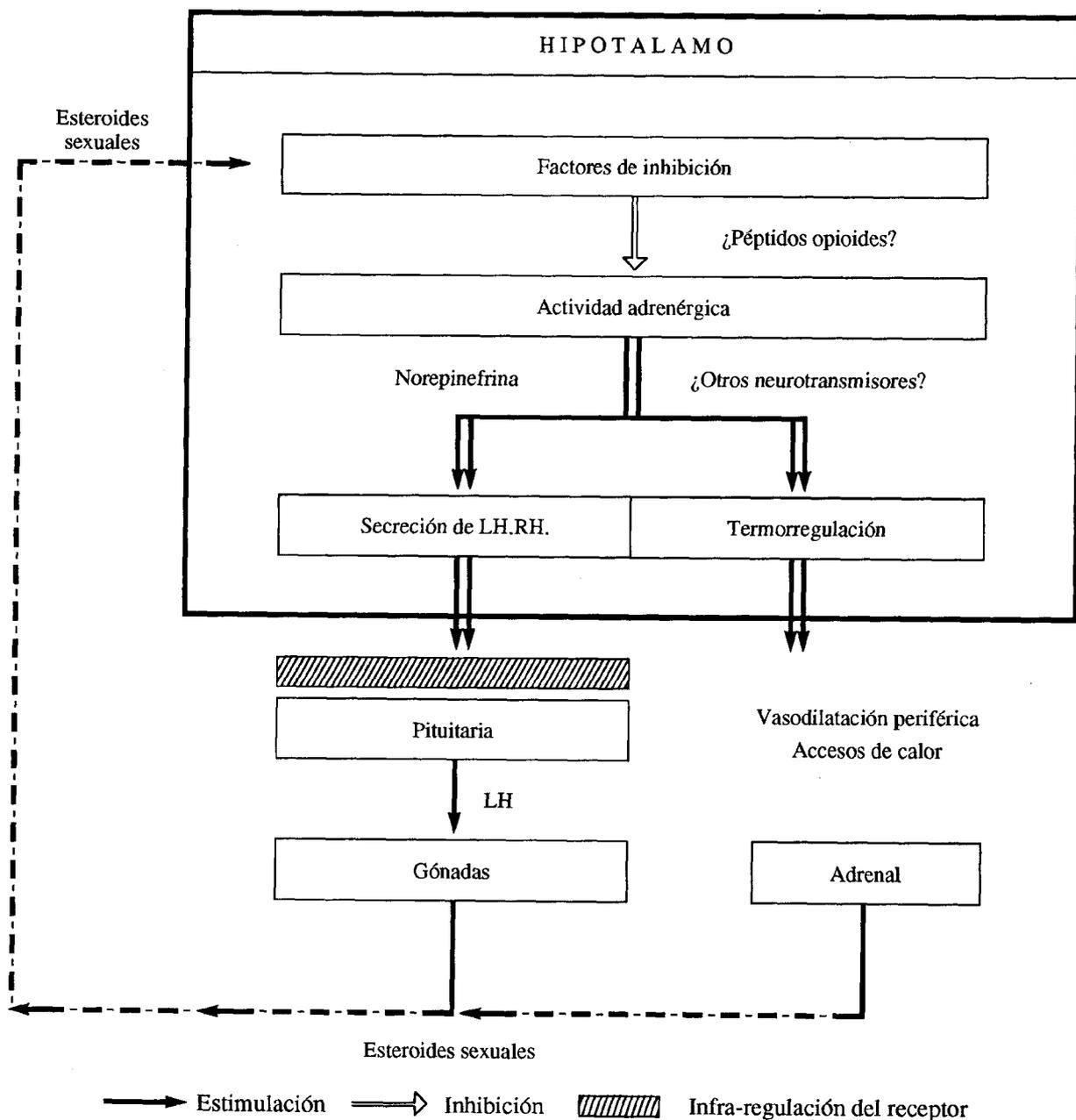


Figura 3

un nivel de castración, esta situación conduce a un marcado aumento de noradrenalina. El gran aumento de liberación de esta última no sólo estimula las neuronas LH,RH., sino también las neuronas termorreguladoras situadas en la vecindad anatómica inmediata.

La estimulación adrenérgica de esta zona activa la pérdida de color corporal; la respuesta fisiológica del organismo a este fenómeno se manifiesta con sofocos.

Los sofocos pueden tener una duración de varios segundos hasta seis minutos y suelen aparecer sin ningún

## Tratamiento con Acetato de Ciproterona luego de la castración

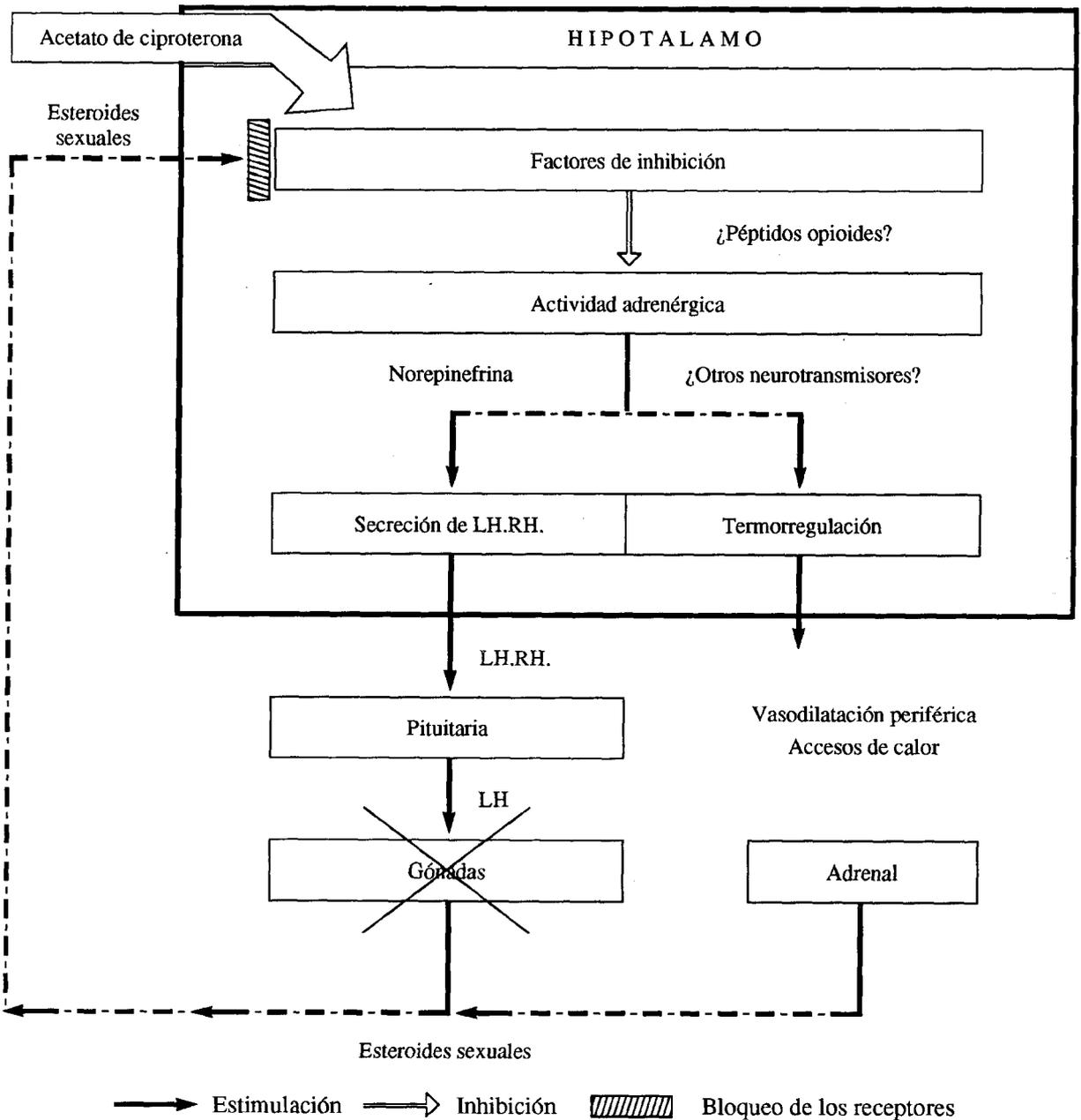


Figura 4

aviso previo. La frecuencia en su aparición es también variable, desde varias veces a la semana a más de 12 veces por día.

Aparecen tanto de día como de noche y provocan, en ciertas oportunidades, la imposibilidad de conciliar el sueño.

Los pacientes describen los sofocos como una sensación repentina de calor que comienza en la cara y se extiende a parte o resto de todo el cuerpo.

El Acetato de Ciproterona posee un efecto inhibitorio intrínseco central, los accesos de calor o sofocos no se producen y los que se producen luego de la cas-

tración quirúrgica o con el tratamiento con análogos de la LH.RH. pueden desaparecer total o parcialmente si se agrega adicionalmente Acetato de Ciproterona<sup>(1,2)</sup> (Fig. 4).

Pese a que los andrógenos y estrógenos son eficientes contra los sofocos de calor, se consideran contraindicaciones en pacientes orquiectomizados y con CA de próstata.

Los sofocos o accesos de calor no se producen en pacientes con CA de próstata tratados solamente con Acetato de Ciproterona, (F. Neumann<sup>(3)</sup>), pero se hallan asociados a los enfermos tratados con castración o análogos de la LH.RH. combinados o no con antiandrógenos puros.

Se pueden utilizar otras drogas para el tratamiento de los sofocos, Parra-Ro utiliza la Clonidina intradérmica<sup>(4)</sup> en dosis de 0,1 mg para tratar sofocos de calor en 7 (siete) pacientes. Charig C. R. emplea Acetato de Medroxi-progesterona 5 mg, 2 veces por día<sup>(5)</sup>.

Nosotros proponemos la supresión androgénica total (S.A.T.) a pesar de que muchos autores no están de acuerdo para el tratamiento del cáncer de próstata en estadio D.

Con S.A.T. la respuesta completa en la gamagrafía ósea es del 28,3 % y con la castración sola es del 4,6 %, es decir 62 veces mayor con la S.A.T.

Con la S.A.T. no responden al tratamiento 6,2 % mientras que con la castración el porcentaje es del 18 %. La disminución de las muertes a los dos años se reduce en dos veces con la S.A.T. En el tratamiento combinado la remisión llega al 93,9 % en contra del 60-80 % con una sola droga<sup>(6)</sup>.

Sugerimos el tratamiento combinado para el CA de próstata en estadio D y como antiandrógeno de elección proponemos el Acetato de Ciproterona. pues cumple los postulados de un excelente antiandrógeno. Su mecanismo de acción es doble: 1º suprime los niveles de testosterona plasmática. Al inhibir la actividad enzimática de la C21-19 desmulsasa en los testículo y 2º en los receptores androgénicos inhibiendo competitivamente la unión de la dihidrotestosterona a los receptores citoplasmático y nucleares.

A estos hechos se agrega su acción central al impedir los tan molestos sofocos o accesos de calor, los cuales no son inhibidos por los demás antiandrógenos conocidos actualmente. Los antiandrógenos de acción simple o periférica no producen la incidencia de los sofocos.

Un estudio clínico doble ciego, randomizado, con un total de 273 pacientes donde todos sufrían sofocos y sudoresis después de la orquiectomía por carcinoma de próstata Estadio D, durante seis meses se administró A.C.P. o placebo. Se demostró diferencia significativa a favor del A.C.P. En cuanto a la desaparición o disminución de los sofocos y sudoresis siguiendo al profesor Chisholm, además del tratamiento primario del carcinoma de la próstata, el cometido principal para el médico es conseguir la mejoría de la capacidad de vida del paciente.

Los efectos secundarios evitables como los sofocos, "reducen la calidad de vida del paciente y su bienestar".

De este modo el A.C.P. es más que un simple antiandrógeno. Su doble mecanismo de acción combina la derivación androgénica deseada con una disminución significativa de los sofocos.

---

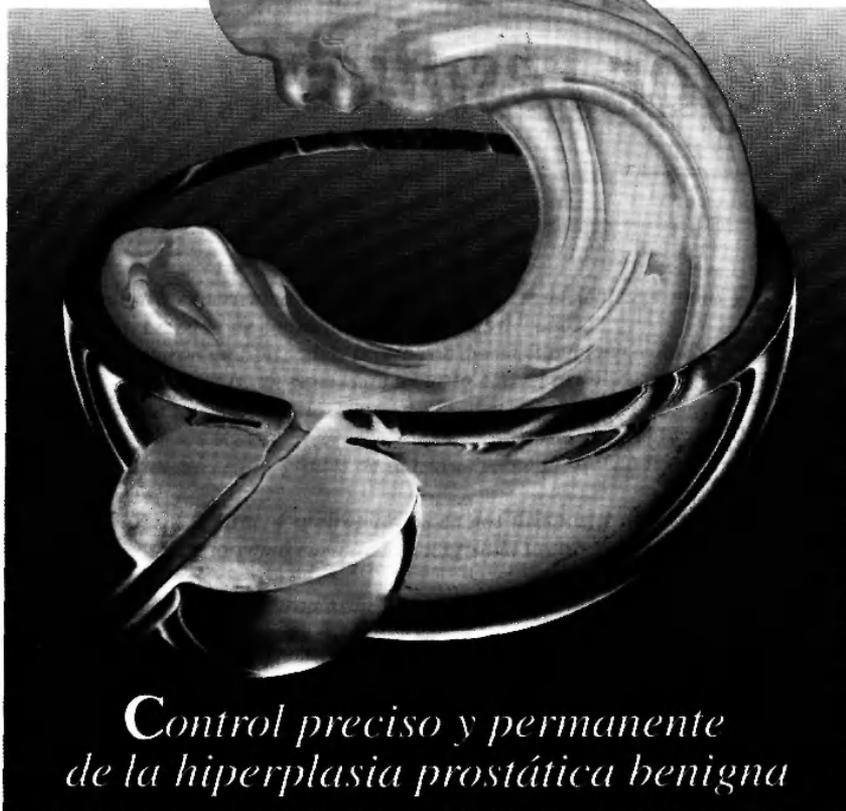
## BIBLIOGRAFIA

---

1. Eaton, A. C. y Mc Guire, N.: Cyproterone acetate in treatment of post-orchiectomy hot flushes. *Lancet* Vol. II 8363:1336-1337, 1983.
2. Neuman, F.; Radl Maier, K. y Bormachr: Bases racionales y principios para en tratamiento hormonal del carcinoma avanzado de próstata. Conferencia.
3. Moon, T. T.: Cyproterone Acetato for treatment of hot flushes after orchiectomy. *J. Urol.* 134:155-156, 1985.
4. Parra-Ro y Gregory, J. G.: Treatment of post-orchiectomy hot flashes with transdermal administration of clonidine. *J. Urol.* 143 pág. 753-4 Abril, 1990.
5. Charig, C. R. y Rundle, J. S.: Flushing-Long term side affect of orchiectomy in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 33 (3) 175-8 Marzo, 1989.
6. Labrie, F.: Cáncer de próstata. H. Edson Pontes Pág. 73-75 Pulso Ediciones, Barcelona, 1989.
7. Edson Pontes, J.: Cáncer de próstata, Pulso Ediciones, Barcelona, 1989.

# EUTIZ

Finasteride



*Control preciso y permanente  
de la hiperplasia prostática benigna*

*Inhibidor específico de la 5  $\alpha$  Reductasa.*

**R**educe los niveles de DHT.

**D**isminuye el tamaño glandular.

**M**ejora los síntomas obstructivos.

**U**na sola toma diaria.

*El Finasteride de las ventajas*

**PRESENTACION**

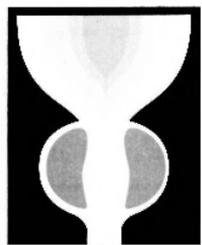
Envases conteniendo 15 y 30  
comprimidos recubiertos.

**VOLPINO**  
**LABORATORIOS**

*Un nuevo mecanismo de acción.  
La más simple posología.  
La mejor respuesta clínica.*

**HPB**

**PAMI  
50%**



**FINASTERIN<sup>®</sup>**  
FINASTERIDE

**Primer inhibidor específico que detiene  
y reduce el agrandamiento prostático.**

**PRESENTACION:** envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.



**Laboratorios Finadiet S.A.C.I.F.I. Especialidades Medicinales**

**FINADIE** Hipólito Yrigoyen 3769/71 (1208) Buenos Aires. Tel.: 981-5444-5544-5644-5744