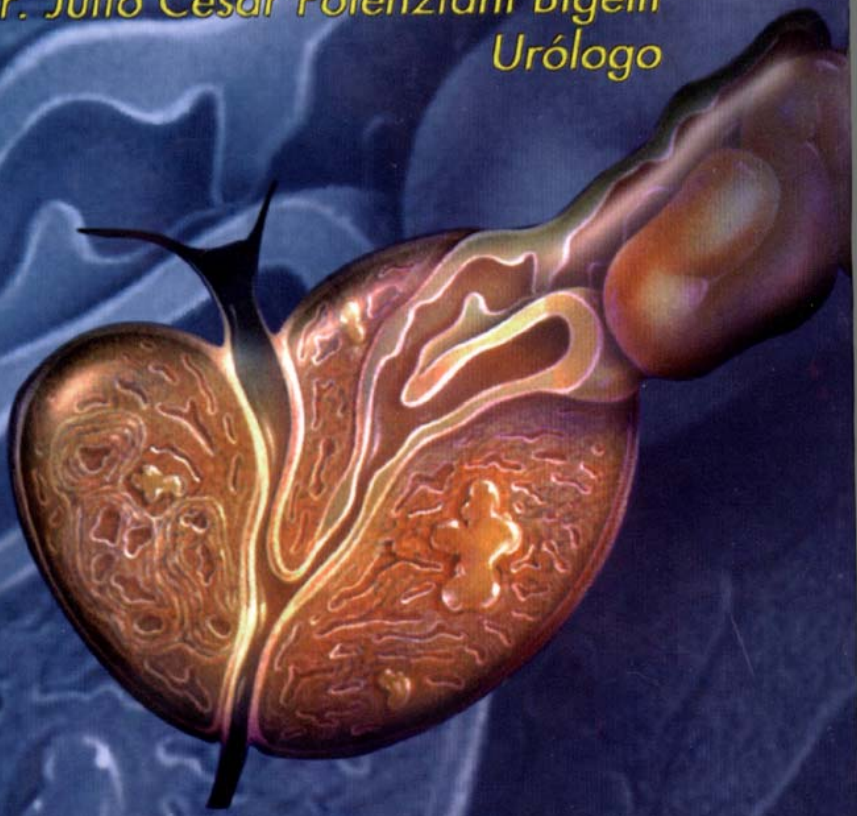
Enfermedades de la Próstata

Dr. Julio César Potenziani Bigelli
Urólogo



booksmedicos.blogspot.com

Editorial ATEPROCA

ENFERMEDADES DE LA PROSTATA

Dr Julio César Potenziani Bigelli

DEDICATORIA

Esta obra, está dedicada a la memoria de mis padres, ejemplo de amor, perseverencia y dedicación.
A Rossella, Silvia Daniela, Carlos Julio, razón de mi existir.
A mi hermana Beatriz.
A todos mis maestros.
A mis pacientes.

AGRADECIMIENTO

El autor, expresa su profundo agradecimiento a los Laboratorios Boehringer Ingelheim de Venezuela por facilitar ésta edición y ser promotores y difusores de obras médicas, que sin duda alguna, representan una ayuda en la educación médica continua de pregrado y postgrado, como el presente libro, dirigido no solo a los urólogos, sino a los profesionales de la medicina en general y a los estudiantes de medicina de pregrado, a los médicos residentes del postgrado de urología y al publico en general.

TODO INDIVIDUO DEBE PENSAR EN ACRECENTAR LA LUZ NATURAL DE SU RAZON, NO SOLO PARA RESOLVER TAL O CUAL DIFICULTAD CONCRETA, SINO PARA QUE EN CADA CIRCUNSTANCIA DE SU VIDA, SU ENTENDIMIENTO MUESTRE A SU VOLUNTAD LO QUE ES PRECISO ESCOGER.

Descartes 1626

PREFACIO

La motivación principal, en la realización de éste libro, aparte de la exhaustiva revisión personal del tema por parte del autor, fué tratar de compilar lo mejor posible, la extensa bibliografía existente en todo el mundo en relación al tema prostático, tanto en sus aspectos benignos (prostatitis y crecimiento prostatico benigno), como en sus aspectos malignos, representado por el cáncer prostático.

No hay duda que las enfermedades prostáticas representan un serio problema en la vida de los hombres ya que a pesar que el cancer pros tatico representa una amenaza en los hombres por arriba de 50 años, no es menos cierto que el crecimiento prostatico benigno y el sindrome de prostatitis, representan igualmente factores que alteran sustancialmente la calidad de vida de los pacientes afectados.

Hoy en día tenemos a nuestro alcance, libros, folletos, material audiovisual de primer orden, material en CDrom, material obtenido del world wide web (www) de Internet y todo ésto unido al material excelente que encontramos, en las principales revistas urologicas especializadas, como el Urology, Journal of Urology, Contemporary Urology, British Journal of Urology, Urology International, el Mosby Year Book, revistas como Prostate y publicaciones de las principales industrias farmaceuticas, con la colaboración de connotados autores de fama mundial, que hacen muy dificil, por su gran volumen, poder alcanzar toda la información y discernir cada tema en particular y poder resumir y analizar los diferentes puntos de vista, en referencia a tópicos especificos, que son en numerosas ocasiones, trascendentales en el quehacer diario del urólogo y del médico general que atienda pacientes con afecciones urologicas.

Fueron tres años de investigación agotadora, logrando en los dos temas más extensos (crecimiento prostatico benigno y cáncer prostático), mas de 400 referencias bibliográficas por cada tema, analizadas y resumidas, para poder plasmar dichas ideas en ésta publicación.

Es indudable, que las enfermedades prostáticas han alcanzado un auge, que hasta hace apenas 10 años, no lo tenían, sobre todo en relación a la

difusión de dichas enfermedades hacia la comunidad a través de los medios audiovisuales y de la red de Internet.

Tanto la literatura médica especializada, como la literatura periodística, dedicada a éste campo, se han incrementado notablemente, debido principalmente a tres factores, el primero, con el nacimiento para el mundo científico del PSA, antígeno prostático específico, que transformó el diagnóstico y pronóstico del cáncer prostático radicalmente, al permitir, que el 75% de los hombres que se presentan a nuestra consulta con indicios de ésta enfermedad, puedan ser tratados precozmente y puedan pertenecer a estadios o etapas localizados de la enfermedad, variando radicalmente el oscuro panorama que se tenía en la era pre-PSA, donde el 75% de los pacientes que acudían al urólogo, tenían estadios, local o sistemicamente avanzados del cáncer prostático, haciendo imposible una verdadera ayuda en ésos pacientes.

El segundo factor, lo conforman la aplicación de conceptos de despistaje y detección precoz del cáncer de próstata, ya que entre ambas se ha logrado afinar el hallazgo en vastas poblaciones de hombres asintomáticos (despistaje), de ciertas caracteristicas que nos llevan a ahondar la búsqueda, en subgrupos de pacientes de mayor riesgo de padecer la enfermedad, debido a criterios étnicos, genéticos, familiares (hereditarios), o biológicos (detección precoz)

Por último el tercer factor, lo constituye, el mayor conocimiento de aspectos epidemiológicos y de la biología natural de la enfermedad, que ha llegado al conocimiento de la gran masa poblacional, resultando al final en un interés incrementado en todas las patologías que afectan a la glándula prostática

He tratado, en virtud de la extensa bibliografía consultada, ser lo más completo en el campo abarcado, pero a la vez, lo más suscinto posible, en la manera de trasmitir la información. Esto en muchas ocasiones, fué bastante dificil de lograr.

El lector se encontrará, a veces, con puntos de vistas y resultados diferentes, de una misma temática, pero precisamente, con ésto, el autor ha querido mantener la pluralidad, vigencia y veracidad de las opiniones consultadas, para que sea el propio lector, el que llegue a sus propias conclusiones.

Sin duda alguna, a pesar de lo ambicioso del proyecto, en querer abarcar los tres temas que conforman los problemas médicos prostáticos, como son, el crecimiento prostático benigno, término que hemos querido cambiar del antiguo de hiperplasia prostática, por ser éste, un término más bien histopatológico; el cáncer prostático, de gran interés mundial por su escalada epidemiologica, por su mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y por sus perspectivas de manejo biológico molecular, implementados con seguridad a partir del proximo milenio, asi como a la gran mejoría de los tratamientos ofrecidos a nuestros pacientes en los estadios precoces, intermedios y avanzados, que hace que tenga éste tema vigencia mundial y el tercer tema, el de los sindromes de prostatitis, patología de la más inusitada frecuencia en nuestras consultas médicas en edades tempranas y tardías y todo un reto, desde el punto de vista diagnóstico y sobre todo terapeútico, dadas sus variadas etiologias y a factores que ayudan a mantener la enfermedad como factores

nutricionales, sociales, sexuales e inclusive existenciales, el autor ha querido abarcarlos todos para que el lector pudiera tener un concepto amplio de las entidades que afectan la glandula prostatica y que en muchos casos coexisten todas en un mismo paciente.

No hemos querido profundizar en temas que serán de gran importancia y vigencia, sobre todo para el próximo milenio, como es el de la terapia genética del cáncer prostático, sin embargo creemos que se ha incluido en el temario de éste libro, aspectos de suma importancia tanto para el estudiante de pregrado, como para el estudiante de postgrado de urologia, asi como para médicos en general y público en general.

Es asombroso ver como la población general, no médica, entiende los problemas que afectan a la glándula prostática y ésto gracias a las campañas de difusión de información a todos los niveles.

Por todo lo antes mencionado espero sinceramente, que éste libro sea del mayor provecho para todas las personas que tengan a bien leerlo. Sin duda alguna, fué hecho con el mayor cuidado y consideración posi ble.

Dr Julio C. Potenziani Bigelli

LEED, NO PARA CONTRADECIR O REFUTAR NI PARA CREER O ACEPTARLO COMO SEGURO... SINO PARA SOPESARLO y CONSIDERARLO.

Sir Francis Bacon

CAPITULO I
CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

GENERALIDADES

Las enfermedades prostáticas, son de frecuente aparición, en casi toda la población masculina, pero lamentablemente muchas veces debemos padecerlas, o vivirlas muy de cerca, para comenzar a interesarnos verdaderamente en ellas.

Su afectación puede ocurrir desde edades muy tempranas y tenemos el ejemplo de la inflamación de la glandula prostática (prostatitis), la cual puede suceder tanto en etapas tempranas de la juventud como en las edades medias y tardias de la vida de un hombre y a medida que avanzamos en edad, se suman otras enfermedades como por ejemplo, el crecimiento benigno de la próstata, llamada, hiperplasia prostática benigna y el cáncer prostático.

Es útil mencionar que durante todo éste capítulo, denominaremos a la hiperplasia prostática benigna, como crecimiento prostático benigno, por cuanto creemos, es más apropiada, ya que trasmite una condición orgánica, sin denominaciones histopatológicas como lo es la hiperplasia prostática benigna.

Por otro lado en lo referente al antígeno prostático específico, lo seguiremos denominando PSA, debido a su amplia difusión con éstas siglas, tanto a nivel de laboratorios, como a nivel de trabajos de investigación, en el mundo entero y no APE, como podría ser, la traducción literal en español y con ésto facilitarle al lector su entendimiento con el resto de la literatura mundial.

Por tal motivo es indispensable que se maneje apropiadamente, la mayor cantidad de información científica disponible, para que ésto nos ayude a la detección precoz de cualquier enfermedad prostática y por lo tanto ayudemos a su pronto restablecimiento e inclusive, a su completa curación.

Todo hombre con síntomas prostáticos, deberá ser examinado a cualquier edad, a través del examen rectal digital de la próstata, a través de exámenes imageneológicos como la ecosonografía prostática endorectal, de pruebas de laboratorio como el antígeno prostático específico (PSA), que ha transformado radicalmente el panorama, que hace sólo diez años atrás, teníamos de las enfermedades prostáticas, sobre todo, del cancer prostático y sin duda alguna, es la prueba más útil para el diagnóstico precoz del adenocarcinoma prostático, en etapas curables o precoces y está considerado el marcador tumoral más útil en el campo médico en la actualidad.

Deberemos tambien realizar exámenes bacteriológicos, como las pruebas microbiologicas del aparato genital masculino, donde se hace el fraccionamiento de la orina y del líquido prostático para detectar la localización exacta de una posible infección uretro-prostática o vesical (Meares-Stamey) y/o pruebas más sencillas, como la determinación de la orina residual postmiccional que nos

ayudará a determinar la eficacia miccional y con ello muchas veces lograremos saber el estado funcional e inclusive orgánico, del músculo detrusor y por último es importante realizar Cuestionarios de síntomas prostáticos (AUAss-IPSS-SPSP), que nos determinen el impacto que han tenido los síntomas prostáticos sobre la calidad de vida del paciente encuestado, ya que abarcará aspectos de su vida intima, familiar, profesional y social y es sin duda alguna, un parámetro más que influirá en la toma de decisiones adecuadas a la hora de ofrecer una terapéutica precisa a nuestros pacientes.

Todas éstas pruebas, nos ayudarán a precisar el tipo de enfermedad o patología prostatica, que tiene nuestro paciente para el momento del examen, así como el grado de afectación de las mismas.

El objetivo fundamental de éste libro, fué realizar una extensa recopilación de trabajos de investigación, artículos de libros, cursos de actualización en congresos internacionales, así como actualizaciones a veces mensuales, obtenidas de los más importantes institutos y organismos médicos internacionales, a través del www (world wide web) de internet, así como a las revisiones de temas, de las principales revistas urológicas, para poder ofrecer, bien sea al estudiante de medicina de pregrado, al estudiante de postgrado de urología, al profesional de la medicina en general, cualquiera sea su especiliadad, así como al público en general, una visión extensa y por demás muy bien respaldada de las principales patologías que afectan a la glandula prostática.

Se ha tratado tambien, de que a pesar de su profundidad temática, pueda ser leido por todo tipo de público, ya que tiene temas de interés general que lograrán informar a la población general,sobre las diferentes enfermedades que puedan afectar a la próstata y así poder ayudar a su entendimiento, prevención y detección precoz de las mismas y con ello ayudar, en muchos casos, a que sea el mismo paciente el instrumento más importante tanto de su diagnóstico, restablecimiento y curación en unión estrecha con su médico.

AL ELEVAR EL NIVEL EDUCATIVO DE NUESTRA POBLACION EN RELACION A LAS ENFERMEDADES EN GENERAL, ESTAREMOS DANDO UN PASO IMPORTANTE EN LA PROFILAXIS DE DICHAS ENFERMEDADES Y POR ENDE MEJORANDO LA SALUD DE LA POBLACION EN CUESTION.

GLANDULA PROSTATICA

Definición y Función

Es una glandula sexual accesoria del sistema reproductivo masculino, que está ubicada en la parte anterior del recto y en la parte inferior y posterior de la base de la vejiga urinaria.

Pesa aprox. de 15 a 20 grs. La uretra masculina en su última porción atraviesa la glandula prostatica y es llamada uretra prostática.

Debido a ésta caracteristica, sus transtornos afectarán de manera directa, el vaciamiento urinario, ocasionando síntomas característicos denominados

anteriormente sintomas obstructivos (hoy en día llamados síntomas de vaciamiento).

La próstata está formada por dos componentes, uno el componente epitelial (glandular) y otro el componente estromal (musculatura lisa), los cuales como veremos en el curso de éste libro, tendrán una importancia fundamental en las entidades que afectan la glandula prostatica (crecimiento prostatico benigno, cancer y sindrome de prostatitis) y en el tipo de terapia que realicemos en nuestros pacientes.

Produce líquido prostático, que constituye aproximadamente el 35 a 40% del fluido seminal total y contribuye a la motilidad y capacitación de los espermatozoides.

Durante el clímax masculino, las contracciones musculares peri-próstáticas y periuretrales, que forman parte del piso pélvico muscular, comprimen y expulsan el líquido prostático hacia el interior de la uretra a través de los conductos o canaliculos intraprostáticos y a su vez se une a los espermatozoides que provienen de los testiculos a través de los conductos eyaculadores y del resto del fluido seminal que proviene de los testículos, epididimos, deferentes, ampollas deferenciales, vesiculas seminales, glandulas bulbouretrales de Cowper y glandulas uretrales en general, para constituir al final, el eyaculado total que expulsamos hacia el exterior.

La utilidad del liquido prostático, la veremos expresada en la ayuda que presta a los espermatozoides, para obtener mayor vitalidad y por ende mayor capacidad fecundativa.

Los constituyentes del fluido prostático son: activadores del plas-minógeno, acido cítrico, espermina (poliaminas), seminina (proteasas se-minales), fosfatasa ácida prostática, colesterol, deshidrogenasa láctica, antígeno prostático específico, electrolitos (sodio y potasio), zinc que presenta el factor prostático antibacteriano (FAB), glucosa, fosforilcolina, aminoácidos libres, prostaglandinas, enzimas como la betaglucoronidasa, alfa-amilasa y la proteinasa seminal.

El fluido seminal total, lo conforman el aporte de las vesiculas seminales en un 60% del volumen total, la próstata aporta el 35 a 40% del volumen total y las glandulas bulbouretrales de Cowper y glandulas uretrales el 5% del volumen total.

Las acciones específicas de los diferentes constituyentes del líquido prostatico podrían resumirse así: el **zinc** constituye un factor antibacteriano (FAB), la **espermina** contribuye a la proliferación celular y al olor caracteristico del semen, el **citrato** seminal ayudará al transporte espermátozoico (traslación), los **lipidos** y el **colesterol** ayudarán a la protección espermatozoica, el **activador del plasminogeno**, actuará sobre la licuefacción del semen, la **seminina** actuará igualmente sobre la licuefacción del semen y el **antigeno prostático específico**, tendrá funciones de licuefactor del coágulo seminal, que lo producen las proteinas en forma de gel llamadas **seminogelina I y II** y la **fibronectina**, que son producidas por las vesículas seminales, las cuales cumplen un objetivo que es el de atrapar o contener los espermatozoides y con

ello facilitar la llegada de los mismos al canal cervical de la mujer, en el inicio de su viaje “fecundante” hacia el óvulo.

La glándula próstatica, aparte de servir como "mejoradora" de la capacidad fecundativa de los espermatozoides, a través de los constituyentes del líquido prostático, presenta tambien terminaciones nerviosas simpáticas, parasimpáticas, y colinérgicas y es considerada un "organo diana" en el psicosomatismo humano. La han llegado a denominar la “Hipófisis de la pelvis” por su complejidad estructural y funcional.

Aspectos emocionales del paciente, en relación a stress, ansiedad, y en definitiva grados diversos de tensión emocional, podrían verse reflejados en la glándula prostática, a través de la hipertonía de su musculatura lisa (hipertonía alfa-1 adrenergica-simpática), ocasionando de manera directa sintomatología urinaria-prostatica, sin tener necesariamente inflamación-infección de la glandula prostática y ocasionando por la mencionada hipertonía estromal, dificultad en el funcionamiento normal del sistema de drenaje glandular, por estar la glándula prostática “contraida”, ocasionando que el sistema de drenaje canalicular-glandular, esté obstruido por la contracción de la musculatura lisa prostatica (estroma), ocasionando con ello congestión e inflamación prostática (sindromes de prostatitis), los cuales a su vez ocasionarán edema e inflamación, comprometiendo igualmente la eficacia del drenaje canalicular, convirtiendose todo, en un circulo vicioso dificil de tratar.

Esto es uno de los motivos por los cuales se cree que los sindromes de prostatitis, son muy dificiles de tratar y sobre todo de “curar”.

CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

El crecimiento prostático benigno, denominado anteriormente hiperplasia prostática benigna, es un crecimiento no maligno de la glándula prostática, debido a un excesivo crecimiento celular de los dos componentes prostaticos, componente epitelial-glandular y componente estromal-musculo liso, con una disminución del indice apoptòsico (muerte celular programada).

Es decir, es una patología proliferativa con interacción de los elementos estromales(musculo liso) y epiteliales(glandulas) de la próstata.

El radio estroma-epitelio se considera con una relación de 2:1 en prostatas de tamaño normal y con una relación de 5:1 en próstatas con crecimiento prostatico benigno.

Se considera el tumor benigno más frecuente en hombres que superan los 60 años de edad. El término benigno significa que sus células no son cancerosas y el termino hiperplasia, significa que hay mas células de lo normal, definición anatomopatologica por excelencia.

Es por ésto que muchos urólogos del mundo entero, preferimos no llamar al crecimiento benigno de la glandula prostática, como hiperplasia, porque estaríamos en cierto modo, prejuzgando una entidad nosológica con un termino anatomopatológico. Por lo cual resulta más apropiado denominar a la hiperplasia prostática, como crecimiento prostático benigno.

EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO, ES UN CRECIMIENTO INEVITABLE DE LA GLANDULA PROSTATICA, PRODUCTO DE LA EDAD Y DE LA FUNCION HORMONAL NORMAL MASCULINA.

Se decía que no podía ser prevenida, aún cuando éste concepto está cambiando en base a estudios epidemiológicos, que día a día, se están llevando a cabo en el mundo entero, y de hecho, uno de los factores que está siendo enfocado como causante de la detención de la evolución natural de la enfermedad, es precisamente el Finasteride (Proscar®-Nasterol®) que impide la conversión de la Testosterona en Dihidrotestosterona y últimamente tambien los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos como el Terazosin (Hytrin®-Adecur®) y el Doxazosin (Cardura®), afectarían los indices "proliferación-apoptosis, aumentando el indice apoptósico y modificando la historia natural del crecimiento prosta-tica benigno (Kyprianou)

Uno de cada 2 hombres por arriba de los 60 años, sufrirá de algun tipo de desorden prostático.

Sabemos que el crecimiento prostático benigno, es causada por a-cumulación de la hormona dihidrotestosterona (DHT), la cual causará el agrandamiento de la próstata por estimulacion de su división celular.

En un artículo publicado en la prestigiosa revista New England Journal de Medicina (1996), el Dr Patrick Walsh del Johns Hopkins Hospital de Baltimore, definió la Hiperplasia Prostatica Benigna ó como es denominada en éste libro crecimiento prostático benigno, a la entidad nosológica de **etiología heterogenea** (bien por influjos hormonales, por la vejez, por factores de crecimiento y/o por una interacción estroma-epitelio alterada); de **patología heterogenea** (epitelial, o muscular lisa-estromal) y de **fisiopatología heterogenea** (causas obstructivas mecánicas, causas obstructivas dinámicas, por contractilidad muscular lisa elevada "hipertonía" y por causas inherentes al funcionamiento del músculo detrusor).

El efecto de los andrógenos sobre la glandula prostática es trascendental y podríamos resumirlo de la siguiente manera: los andrógenos ejercen su efecto a traves de la celulas estromales, ocasionando proliferación celular. A su vez éstas células estromales ejercerán su efecto sobre el crecimiento y la función de las células epiteliales, a través de factores especificos de crecimiento.

Esta explicación sobre la patogenia del crecimiento prostatico benigno pudiera acompañarse de aquella que refiere que el crecimiento prostatico ocurre cuando se produce un disbalance entre el porcentaje de muerte celular programada (apoptosis) y el porcentaje de la replicación o proliferación celular causado por varios factores entre los que destacan factores hormonales, factores oncogénicos y factores de crecimiento.

Sabemos muy bien que el proceso del crecimiento prostatico comienza con un crecimiento difuso de la glandula, seguido por la proliferación de pequeños nódulos prostaticos y posteriormente ya en estadios avanzados del crecimiento adenomatoso, hay un agrandamiento de la nodularidad de la zona de transición en la anatomia topografica de McNeal, que es la zona de crecimiento adenomatos por excelencia.

Con el aumento en el tamaño de la glandula habrá inequivocamente más componente epitelial y menos componente estromal, representado éste ultimo por muscultura lisa prostatica.

La enfermedad entonces tiene un componente estromal y un componente glandular, afectando tanto la zona de transición (ZT) en la denominación anatomotopográfica de Mc Neal, como la zona periuretral, con una afectación casi nula de la zona periférica (ZP) la cual principalmente es el sitio de origen del cáncer prostático y tambien de los sindromes de prostatitis, sin dejar de mencionar que tanto el cáncer prostático como los episodios inflamatorios-infecciosos prostaticos, podrían sucederse en las regiones internas de la glandula.

Sus síntomas clínicos, incluyen sintomatología de vaciamiento, llamados sintomas obstructivos, y/o sintomatología de llenamiento vesical, llamados sintomas urinarios irritativos, con residuo urinario postmiccional variable y con episodios de infección urinaria y hematuria.

La incidencia del crecimiento prostatico benigno aumenta con la edad del hombre.

Se estima que el 75% de los hombres de 75 años, tienen 75% de chance de tener evidencias clínicas e histológicas de crecimiento prostático benigno (Barry 1984).

EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO, ESTARA PRESENTE EN UNO DE CADA 5 HOMBRES EN EDAD LABORAL PRODUCTIVA ENTRE 40 A 64 AÑOS Y EN DOS DE CADA 5 HOMBRES EN EDAD DE RETIRO LABORAL ENTRE 65 Y 79 AÑOS.

Se estima que sólo el 25% de los pacientes con crecimiento prostático benigno histológico o microscòpico identificable, desarrollarán eventualmente síntomas clínicos de obstrucción de la salida vesical como resultado del crecimiento de la glandula prostática, ya que afectará la zona del cuello vesical, de manera muy variada.

Solo 1 de cada 4 pacientes con crecimiento prostático benigno confirmado histológicamente, tendrá sintomatología urinaria de vaciamiento, denominados sintomas obstructivos urinarios bajos, lo que significa que tener crecimiento prostatico benigno no implica necesariamente la presencia de sìntomas urinarios.

Posteriormente veremos que ni el crecimiento prostatico, ni los sintomas urinarios de origen prostatico indicarán a ciencia cierta la presencia de obstrucción urinaria de la salida vesical, por lo cual tendremos que enfocar muy acertadamente a los pacientes que nos consulten como parte de un chequeo prostatico.

LA MITAD DE LOS HOMBRES QUE TIENEN CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO, NO TENDRAN NUNCA SINTOMAS DE LA ENFERMEDAD. POR OTRO LADO, SOLAMENTE ALGUNOS HOMBRES CON SINTOMAS URINARIOS BAJOS PRODUCIDOS POR UNA PATOLOGIA PROSTATICA, NECESITARAN ALGUN TIPO DE TRATAMIENTO

Isaac y Coffey en 1989, formularon un modelo de la historia natural del crecimiento prostático benigno, con dos fases: una patológica y una clínica.

La fase patológica es dividida en 2 estadios, una microscópica y una macroscópica. Concluyeron, que "casi todos los hombres, desarrollarán crecimiento prostático benigno microscópico, la mitad de los cuales desarrollarán un crecimiento prostático macroscópico y la mitad de éstos, desarrollarán enfermedad por crecimiento prostático, “clinicamente tratable".

La prevalencia del crecimiento prostático benigno en autopsias, tiene poca variación, en relación a la raza o a la región geográfica cuando se trata de crecimiento prostático histológico, pero cuando se trata de crecimiento prostático clínico, si habrá variación.

Por otro lado, no existía un criterio preciso para definir epidemiolo gicamente al crecimiento prostático clinicamente patológico y fué Garraway en 1991, que publica en la revista Lancet los criterios para definir un crecimiento prostático benigno clinicamente patológico y de esa manera comenzar a unificar los parámetros en los estudios epidemiologicos internacionales sobre glandula prostática y ésos criterios fueron: volumen prostático por arriba de 20 grs, un flujo maximo(Qmax) en el estudio de la flujometria urinaria de menos de 15 cc/seg y una sintomatología urológica moderada o severa en los Cuestionarios de síntomas utilizados (IPSS,AUAss,SPSP).

ESTABLECER EL DIAGNOSTICO CLINICO DEL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO, DEPENDERA FUNDAMENTALMENTE DE LA PERICIA Y HABILIDAD DEL UROLOGO PARA DEFINIR LA ENFERMEDAD.

Por lo antes mencionado es importante cumplir con la siguiente sistemática de trabajo en los pacientes que consulten para despistaje de enfermedades prostáticas:

1) Precisar los síntomas prostáticos y las molestias que éstos causan al paciente en su quehacer diario, a través de los Cuestionarios de sintomas (AUAss, IPSS, SPSP), ajustados a las caracteristicas culturales de cada país.

2) Realizar una historia médica lo más detallada posible.

3) Realizar un examen fisico enfocado hacia las vias urinarias, incluyendo el tacto prostático y una investigación de los antecedentes médicos más importantes que pudieran tener relacion con la aparición de la sintomatología urinaria, aparte de un examen físico general que nos oriente hacia patologías asociadas.

4) Realizar adecuados exámenes de laboratorio y exámenes urológicos de diversa indole, invasivos y no invasivos (ecosonografía prostática endorectal, videoendoscopia, estudios urodinámicos, determinación de residuo urinario postmiccional, ecografía renal) siempre y cuando los puntos previos asi lo indiquen.

Lepor (New York Hospital) uno de los grandes impulsadores de los tratamientos médicos del crecimiento prostático, describe un crecimiento prostatico benigno microscópico o histológico y un crecimiento prostático benigno macroscópico o clínico.

CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO MICROSCOPICO O HISTOLOGICO

Se refiere a la evidencia histológica de proliferación celular prostática. La prevalencia de este tipo de crecimiento prostatico, ha sido determinada por el examen de especímenes de autopsias. Solo en casos excepcionales es detectado en hombres menores de 40 años.

El crecimiento prostatico benigno microscopico o histológico, por sí sola no es capaz de producir crecimiento o agrandamiento sintomático del paciente, con obstruccion de la salida vesical.

Por otro lado pacientes con obstrucción de la salida vesical, demostrado urodinamicamente, no siempre tendrán síntomas urinarios y en ocasiones a pesar de los sintomas del paciente podríamos conseguirnos con un crecimiento prostático leve.

CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO MACROSCOPICO O CLINICO

Se refiere al agrandamiento de la glandula prostatica en su totalidad, que resulta del proceso hiperplásico o proliferativo de los elementos estromales y epiteliales y de una disminución del indice apoptósico (muerte celular programada) de la glandula prostatica.

El diagnostico está usualmente basado en el tacto prostático. Sin embargo ahora tenemos la ayuda de la ecosonografia prostática endorrectal y de la videoendoscopia y de modalidades raramente usadas por sus altos costos y no mejores resultados, como la resonancia magnetica nuclear y la tomografía computarizada, para determinar el volumen prostático.

El término crecimiento prostatico benigno macroscópico no tiene clara definición, así como tampoco una definición cuantitativa.

Además no es de mucho valor clínico, ya que el tamaño o volumen de la glándula prostática en muchas ocasiones, no estará relacionado directamente con ninguna manifestación clínica determinada, así como tampoco estará relacionada con hallazgos urodinámicos indicativos de obstrucción.

LA INCIDENCIA DEL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO MICROSCÓPICO O HISTOLÓGICO ES MAYOR QUE LA INCIDENCIA DEL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO CLÍNICO O MACROSCÓPICO.

Refiere Ziada que solamente del 25 al 50% de los pacientes con crecimiento prostatico benigno microscópico tendrán manifestaciones clínicas y de éstos, sólo la cuarta parte buscarán atención y tratamiento médico. Esta afirmación que luce paradójica será desarrollada en el curso del libro.

En 1991 un estudio de investigación realizado por Garraway, reportó un aumento del índice del crecimiento prostático benigno, usando parámetros como sintomatologia urinaria, flujometría urinaria y ecosonografia prostática endorrectal, para medir la próstata y se concluyó, que habia una incidencia de 138 por cada 1.000 hombres entre 40 y 49 años y una incidencia de 430 por cada 1.000 hombres entre 60 y 69 años.

No hay duda entonces del aumento de la incidencia del crecimiento prostatico con el paso de los años, lo cual se considera un factor indispensable para su presencia.

EPIDEMIOLOGIA DEL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

"Epidemiología, es el estudio científico de la distribución y determinantes de la enfermedad en el hombre" (Mac Mahon-Pugh).

Existe una Epidemiología Descriptiva, en la cual se hace la descripción de la incidencia, de la mortalidad y de la prevalencia de una enfermedad determinada, tomando en cuenta personas, lugares y tiempo.

Existe una Epidemiología Analítica, en la cual se buscan las causas que podrían originar una enfermedad, lo cual estará intimamente ligado a los criterios de prevención (profilaxis) de la misma.

Se desarrollará en aproximadamente el 80% de todos los hombres Es muy común en hombres mayores de 50 años, lo cual no excluye que ha ya hombres menores de 50 años, que puedan tener crecimiento prostático y que inclusive deban ser sometidos a determinados tipo de tratamientos para aliviar sus síntomas y mejorar su calidad de vida.

FACTORES EPIDEMIOLOGICOS y ETIOLOGICOS EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

1) Andrógenos y CPB

A ciencia cierta se sabe que la edad (vejez) y una función androgénica normal, a través de testiculos funcionales normales, son los dos factores etiológicos más claros, que influirán en el desarrollo del crecimiento prostático benigno .

Se sabe que dicho crecimiento no podrá desarrollarse en hombres castrados antes de la pubertad. Por otro lado se podría reducir el tamaño o volumen prostático, al llevar los niveles de testosterona sérica hasta niveles de castración.

De hecho, uno de los tratamientos médicos más usados en la actualidad, es la inhibición de la enzima 5-alfa reductasa (finasteride), lo cual impedirá el paso de la testosterona a dihidrotestosterona.

La testosterona libre plasmática ingresa a la célula prostática y el 90% de ella aproximadamente es convertida a dihidrotestosterona por acción de la 5-alfa reductasa 2.

La dihidrotestosterona, es el principal andrógeno prostático. Sabemos que no está elevado en el crecimiento prostático benigno, ya que los niveles de receptores andrógenicos prostáticos no están elevados y por lo tanto permanece en niveles normales en la glándula prostática, a pesar del avance de la edad y a pesar de la disminución de la testosterona plasmática.

Hay 2 formas diferentes de la enzima 5-alfa reductasa, la 5-alfa reductasa 1 y la 2. Esta última es la más abundante dentro de la glándula prostática.

La 5-alfa reductasa tipo 1, es la enzima predominante en tejidos extraprostáticos (piel, hígado) y es inhibida de manera deficiente por el Finasteride (Proscar®-Nasterol®)

En cambio la forma 5-alfa reductasa tipo 2, como dijimos, es el tipo predominante en la glandula prostática, aunque tambien se consiga en tejidos extraprostáticos. Es muy sensible al Finasteride y al Epristeride.

La 5-alfa reductasa tipo 2 es básica para el normal desarrollo de la próstata y tambien para el crecimiento prostatico benigno con el paso de los años.

2) Efectos alfa-adrenérgicos y colinérgicos y Crecimiento Prostático Benigno

Fué Lepor quien reportó por primera vez la existencia de dos sub-tipos de alfa-1 receptores adrenergicos en la glandula prostática (alfa-1A y alfa-1B).

Los receptores adrenergicos alfa-1A ocupan el doble de la densidad de los receptores adrenergicos alfa-1B en la glandula prostatica.

Mas tarde se descubrirían tres subtipos de los receptores adrenergicos alfa-1 y estos fueron: alfa-1A, alfa-1B y alfa-1C.

Nuevamente Lepor demuestra que los receptores alfa-1 asociados al estroma prostático eran exclusivamente los alfa-1A.

Tambien existen receptores colinergicos en los tejidos prostáticos.

Uno de los adelantos más beneficiosos en la historia de la urología moderna ha sido el descubrimiento de los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenérgicos para obtener mejoría subjetiva y objetiva en relación a la salida vesical y a los síntomas urinarios de vaciamiento y de llenamiento vesical, demostrando la importancia del componente dinámico y del tono de la musculatura lisa prostática (estroma) en la provocación de dichos síntomas.

Por otro lado, en éstudios de investigación se ha demostrado que el uso de medicamentos como los antihistamínicos, los antidepresivos tricíclicos y los medicamentos beta-bloqueantes adrenérgicos podrían originar o agravar los síntomas urinarios miccionales en el paciente.

3) Factores de crecimiento-hormonas y Crecimiento Prostático Benigno

En el curso del capítulo uno, veremos la relación existente entre los factores hormonales y el desarrollo del crecimiento prostático benigno, que tendrá repercusiones hasta en los aspectos del tratamiento. La influencia de los estrógenos y de la prolactina en el crecimiento prostático benigno, está en periodo de estudio.

Como veremos más adelante, en un tema apasionante, los factores de crecimiento FGFb y TGFbeta-2 , tendrán un papel muy importante en los pacientes portadores de crecimiento prostático benigno, superior al de aquellos pacientes con próstatas normales.

4) Hábitos tabaquicos y Crecimiento Prostático Benigno

Este tema, se ha revisado extensamente por su obvia importancia. Sin embargo no se ha podido encontrar una verdadera asociación entre crecimiento prostático y el hábito de fumar.

Aún cuando los fumadores tienen más incidencia de patologías uro-lógicas malignas que los no fumadores (cáncer urotelial), en lo referente al crecimiento prostático benigno, no se han logrado resultados definitivos que aclaren ésa posible relación.

5) Dieta y Obesidad en el Crecimiento Prostático Benigno

La obesidad está asociada con glándulas prostáticas más grandes, pero no se ha logrado demostrar que las personas obesas, tengan mayor incidencia de obstrucción urinaria por causas prostáticas.

Se ha tratado de asociar el indice de masa corporal (BMI) como un posible indicador de riesgo potencial para presentar crecimiento prostático benigno y al respecto muchos autores sugieren que habrá una ligera reducción del riesgo de presentar crecimiento prostático benigno en pacientes obesos.

Esto estará asociado al hecho de que en pacientes con bajo indice de masa corporal, habrá un incremento de los niveles séricos de testosterona. Y por el contrario, hombres obesos es decir con un indice de masa corporal alto, producirán más estradiol y estrona que hombres que no son obesos.

No hay duda que los factores dieteticos que están ligados a la afectación del crecimiento y función celular en lo referente al cáncer prostatico, podrían estar tambien ligados al desarrollo del crecimiento prostatico benigno, por lo harán falta estudios de investigación que profundicen al respecto.

6) Consumo de bebidas alcohólicas-enfermedades hepáticas y Crecimiento Prostático Benigno

Si nos basáramos en los efectos que las bebidas alcoholicas produce, en los niveles de testosterona sérica, disminuyendo su producción y la de la dihidrotestosterona, podríamos inferir que el paciente que consuma diariamente bebidas alcoholicas, pudiera tener menor riesgo de tener crecimiento prostático benigno, sin embargo, ésto no ha sido demostrado ni clínica ni estadisticamente.

Las enfermedades hepáticas (cirrosis) relacionadas con el consumo de bebidas alcoholicas, conllevarán una menor incidencia de crecimiento prostático benigno.

La incidencia de crecimiento prostático benigno estará por lo tanto reducida en pacientes con cirrosis hepática, posiblemente por el exceso de estrógenos circulantes.

7) Factores Familiares-Genéticos y Crecimiento Prostático Benigno

Como desarrollaremos más adelante en éste libro, si hay una relación entre factores genéticos y factores de incidencia familiar, con el crecimiento prostático benigno, al punto que dentro de los algoritmos de comportamiento para el crecimiento prostático, hay consideraciones en relación a la precocidad con que se deben realizar los estudios urológicos, en pacientes con historia familiar positiva de enfermedades prostáticas, bien sea de carácter benigno o maligno .

Por otro lado, Walsh demostró definitivamente un factor hereditario en la etiología del cancer prostático.

La historia familiar de hiperplasia prostatica benigna o crecimiento prostático benigno, puede desde ya considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de dicha entidad.

Anormalidades moleculares en la secuencia del ADN, se relacionarían con un defecto del gen supresor del crecimiento p53 y se pueden observar en más del 40% del tejido hiperplásico, cuando se analiza especificamente éste locus genético.

Hijos de pacientes con antecedentes de hiperplasia o crecimiento prostático benigno, tendrán más probabilidades de presentar precozmente síntomas prostáticos (bien sea de vaciamiento o de llenamiento) y de requerir más precozmente la realización de tratamientos para el alivio de la salida vesical (66% versus 17% de riesgo acumulado de requerir prostatectomía, por el crecimiento prostático benigno en comparación con el grupo que no presenta antecedentes familiares directos) (Oesterling).

Se ha demostrado tambien un radio elevado estroma-epitelio en pacientes jóvenes con crecimiento prostático benigno "hereditario" al tener próstatas grandes, muchas veces inusuales en pacientes jóvenes por debajo de 55 años (Doehring).

Hay altos porcentaje de crecimiento prostatico benigno en geme-los monocigóticos, cuando los comparamos con gemelos dicigóticos, lo cual abre una posibilidad genética en la patogenia del crecimiento prostático benigno.

8) Actividad sexual-Vasectomía y Crecimiento Prostático Benigno

No se ha demostrado relación alguna entre la actividad sexual y el desarrollo del crecimiento prostático benigno, aún cuando en la población general, existe la creencia de que la excesiva actividad sexual y el número elevado de parejas, pudiera tener relación con el aumento de volumen de la glandula prostática.

La realización de la vasectomía, tampoco ha podido ser relacionado con la etiología del crecimiento prostático benigno.

Sin embargo se describe un riesgo aumentado 1.2 veces para los hombres que se han realizado una vasectomía.

9) Areas geográficas y Crecimiento Prostático Benigno

Desde que Garraway en 1991, publicara los parámetros sobre los cuales debería basarse el diagnóstico clínico del crecimiento prostático benigno, mencionados en éste capitulo con anterioridad, han aparecido numerosos estudios que tratan de correlacionar la influencia del área geográfica en el crecimiento prostático benigno y al respecto todavía no se pueden hacer conclusiones definitivas.

Pareciera sin embargo que las poblaciones asíaticas tienen un ritmo de crecimiento menor de su glándula prostática, comparado con pobla ciones occidentales (europeas y americanas).

10) Factores etnicos-raciales y Crecimiento Prostático Benigno

A pesar de que en relación al cáncer prostático, se ha podido establecer una incidencia diferente, entre las diferentes razas y etnias, no se ha podido hacer lo mismo en relación al crecimiento prostático benigno.

Por otro lado, la diferencia entre los diferentes grupos religiosos queda por ser definido, sin embargo se ha podido notar que en ciertos grupos religiosos, sus costumbres alimenticias y sociales han llevado a una menor incidencia de enfermedades malignas de la glándula prostática, lo que pudiera extrapolarse a las enfermedades benignas de la misma.

Los hombres asiáticos, que viven en el lejano Oriente, tienen baja incidencia de crecimiento prostático benigno. Existen evidencias que el tipo de crecimiento prostático que desarrollan los hombres orientales en sus paises de origen, podría ser diferente en el resto del mundo donde han emigrado y la diferencia podría consistir en el porcentaje de elementos glandulares, más del 75%, en comparación con los hombres occidentales (americanos) que tienen un 20 a 30% de elementos glandulares, por lo cual se le está dando una enorme importancia a los efectos extrínsecos como la dieta y el medio ambiente en la génesis del crecimiento prostático benigno.

En el hombre, el crecimiento prostático es debido principalmente a hiperplasia estromal, a diferencia de los animales de experimentación como por ejemplo el perro, cuyo crecimiento predominante es epitelial (glandular) y ésto tendrá repercusiones importantes a la hora de los resultados con tratamientos especificos como por ejemplo prostatectomia con Laser.

Se decía que era un proceso que no podía ser detenido o prevenido, pero las investigaciones actuales apuntan hacia medicamentos como los bloqueantes de la 5-alfa reductasa como el Finasteride (Proscar®-Nasterol®) o inclusive medicamentos como los alfa-1 bloqueantes adrenergicos tipo Terazosin (Hytrin®-Adecur®) y el Doxazosin (Cardura®) los cuales si detienen el curso natural del crecimiento prostatico benigno. Los primeros causando un efecto hormonal que impide el paso de la testosterona a dihidrotestosterona y los segundos aumentando el indice apoptósico (muerte celular programada) en la relación “proliferación-apoptosis”

Se estan investigando factores como dieta con alto consumo de grasas y baja en fibras, con abundantes azúcares y alimentos procesados, como causas principales de los desórdenes prostáticos.

La vida sedentaria, el consumo excesivo de medicamentos, bebidas alcohólicas y cafeina, tambien podrían contribuir a los problemas prostáticos.

En 1995, se publicó en el Journal Americano de Epidemiología, un trabajo de investigación donde se asociaba la historia familiar del crecimiento prostático con la presencia de síntomas prostáticos y fué confirmado por el grupo de Ann Arbor en Michigan y por el grupo del Johns Hopkins, donde se demostró que la historia familiar del crecimiento prostático benigno, fué asociado con volúmenes prostáticos altos, con niveles androgénicos séricos normales y con una respuesta normal a la acción de los inhibidores de la 5-alfa reductasa (finasteride).

Un factor genético podría ser el responsable del crecimiento prostático, sin estar bajo los mecanismos dependientes de los andrógenos. Se ha encontrado una alta incidencia de enfermedad prostática entre gemelos monocigoticos y éstas son evidencias de una contribución genética en la patogénesis del crecimiento prostático benigno.

Se ha indicado que el zinc y la vitamina B6, podrían ser útiles para evitar agrandamientos de la glándula prostática y las bebidas alcohólicas ocasionarían una reducción tanto del zinc como de la vitamina B6.

Sabemos por ejemplo, que las fuentes naturales de zinc, están en las semillas de calabaza, en las semillas de girasol, en los productos de la soya, en las espinacas y en los productos del mar (mariscos y moluscos). Los aminoácidos tipo alanina, glicina y acido glutámico, han mejorado los sintomas del crecimiento prostático benigno.

Algunas plantas mejorarán la inflamación de la glándula prostática, (equisetum arrense, hydrangea arborenscens), usadas simultaneamente. La serenoa serrulata ha sido usada desde los tiempos de los indios americanos. Esta es la razón fundamental de la existencia de la Fitoterapia, como una alternativa válida en el mundo de los tratamientos de los desórdenes prostáticos como veremos en extenso más adelante.

Tambien sabemos que la porcion estearol de los berros inhiben la dihidrotestosterona con la consecuente posibilidad de inhibir el crecimiento benigno de la glandula, como si se tratara de un medicamento bloqueante de la 5-alfa reductasa.

TENER CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO NO SIEMPRE CAUSARA SINTOMAS URINARIOS A LOS PACIENTES...EL 50% DE LOS PACIENTES CON CRECIMIENTO PROSTATICO, NUNCA TENDRAN SINTOMATOLOGIA URINARIA MOLESTA.

ANATOMIA DE LA GLANDULA PROSTATICA

ZONAS ANATOMO-TOPOGRAFICAS DE McNEAL

Desde 1912, Lowsley, habia popularizado el concepto de los 5 lóbulos prostáticos: dos laterales, un lóbulo medio, un lóbulo anterior y un lóbulo posterior.

Este concepto posiblemente era correcto, desde un punto de vista quirurgico, pero erróneo desde el punto de vista del desarrollo embriológico.

Aun asi, se usó por 60 años, hasta que en 1978 McNeal de la Universidad de Stanford en Palo Alto California (McNeal JE:Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol 15:340,1978), aporta un nuevo enfoque de la anatomía de la próstata, que vino a confirmarse e implantarse definitivamente con la llegada de la ecosonografia prostática endorrectal como ayuda diagnóstica.

En el modelo anatómico de McNeal, la uretra es el punto de referencia para ubicar a las estructuras glandulares y las no glandulares.

La zonas prostáticas propuestas por McNeal son las siguientes:

A) ZONAS GLANDULARES-EPITELIALES

ZONAS EXTERNAS

1) Zona Periferica (ZP)

Constituye el 70% del tejido epitelial-glandular de la próstata y todos los conductos glandulares de ésta zona terminan drenando dentro de dos canales que atraviesan la zona más posterior y lateral de la uretra prostática.

Histologicamente es similiar a las glandulas de la zona de transición y a las glandulas periuretrales (origen embriológico común, a partir del seno urogenital).

La zona periferica es el sitio más frecuente para el desarrollo del cancer de próstata, sin dejar de mencionar que no es el único, ya que tambien en la zona de transición puede desarrollarse el cáncer prostatico. En ésta zona no se producirá el crecimiento prostático benigno y si se producen las inflamaciones-infecciones prostáticas (sindrome de prostatitis).

2) Zona Central (ZC)

Constituye el 25% de la prostata glandular normal. El distintivo de ésta zona son los conductos eyaculadores atravesandola. Los conductos glandulares de la zona central se originan a nivel de los conductos eyaculadores drenándose sobre el verumontanum a nivel del apex prostático (uretra prostática). La zona central es morfológica y funcionalmente diferente de las otras regiones glandulares y por lo tanto tendrá un rol biológico tambien diferente.

Se origina de los conductos wolffianos, al igual que los conductos eyaculadores, vesículas seminales y conducto deferente.

La mayoría de los investigadores afirman que ésta zona es resistente al desarrollo del cáncer de próstata. En ésta zona no se producirá el cáncer prostático.

ZONAS INTERNAS

1) Zona de Transición (ZT)

Representa el 5% de la glándula prostática normal. Con la vejez, ésta zona aumenta su volumen, por cuanto aquí se desarrolla el crecimiento prostático benigno.

Los lóbulos de la zona de transición, o adenomas, están situados a lo largo del segmento uretral proximal prostático y en la medida que el crecimiento prostático avanza, ellos alcanzarán por su volumen, el segmento uretral distal prostático (apical).

El tejido glandular de la zona de transición, es desde el punto de vista histológico, idéntico al de la zona periférica y ésto tendrá sus repercusiones, en la incidencia del cáncer prostático como veremos a continuación y en los cuadros inflamatorio-infecciosos (sindrome de prostatitis).

En la zona de transición, se puede originar el cáncer prostático en aproximadamente 20% de los casos y es una zona que ha adquirido una gran importancia en lo referente a la toma de biopsias prostáticas dirigidas y no dirigidas por ecosonografía prostática endorectal, así como a la determinación de la densidad del antígeno prostático específico (PSATd) , para diagnosticos más precisos en la detección precoz del cancer prostático, así como ha adquirido importancia en la determinación exacta del volumen de la zona adenomatosa de la glandula prostática, a través de la ecosonografía prostática endorrectal, la cual representa tanto para el médico como para el paciente, un dato de gran utilidad a la hora de cuantificar el volumen del adenoma que deba

someterse a cualquier modalidad de tratamiento invasivo o minimamente invasivo, de lo cual hablaremos más adelante.

2) Glandulas periuretrales

Representan el 1% del tejido epitelial de la glándula prostática. Pueden contener nódulos, que se ven en el crecimiento prostático, pero en menor cantidad de los que podríamos encontrar en la zona de transición. Son de pequeño tamaño y están ubicadas dentro de la musculatura lisa periuretral.

B) ZONAS NO GLANDULARES-ESTROMALES

Hay dos zonas tipicamente no glandulares o estromales, que son: el estroma fibromuscular anterior y el esfinter interno o lisoesfinter.

1) Estroma fibromuscular anterior

Se deriva de la musculatura lisa prostática y del tejido fibroso de la superficie anterior de la próstata. Rodea la uretra en la zona apical prostática y en la base prostática. Tiene un rol importante en la sintomatologia urinaria asociada a obstrucción dinámica-funcional de la salida vesical por hipertonia simpática (alfa-1 adrenergica).

2) Esfinter interno o lisoesfinter

Estructura muscular lisa, derivada de la musculatura lisa que rodea el segmento uretral proximal (uretra prostática) y la base de la vejiga, hasta la parte proximal del verumontanum. Su función es la de prevenir la eyaculación retrógada, al elevarse durante el coito y contiene terminaciones nerviosas y receptores alfa y beta adrenérgicos.

Es el objetivo en los tratamientos farmacológicos y/o quirurgicos, en la discinergia o incoordinación detrusor-esfinter interno, patología vista con bastante frecuencia en poblaciones masculinas jóvenes.

Los componentes anatómicos o zonas anatomotopográficas de McNeal, son difíciles de distinguir macroscopicamente pero los conductos de cada región, drenan en segmentos separados de la uretra prostática.

La zona central, está compuesta de ácinos de gran tamaño dispuestos irregularmente y separados por gruesas trabéculas de tejido fibromuscular.

La zona periférica, en cambio, está compuesta de acinos de pequeño tamaño, dispuestos regularmente y separados por trabéculas muy delgadas de tejido fibromuscular.

Como vemos, los tejidos constituyentes de la próstata y los tejidos adyacentes a ella, tienen origenes embriológicos diferentes y ésto explica el por qué, desórdenes específicos de la próstata, se desarrollarán en áreas diferentes.

Todos los nódulos que se presentan en el crecimiento prostático benigno, estarán dentro o adyacentes a la zona de transición.

Las células de la zona de transicion, son inestables "por sí mismas" y tienen facilidad de desarrollar de-diferenciación y proliferación embrionaria, proceso favorecido por la hormona dihidrotestosterona, por los estrógenos y por los factores de crecimiento local.

Estos factores que causan proliferación de las células, son importantes porque los antagonistas de la estimulación de la actividad mitótica de la zona de transicion, podrian prevenir potencialmente, el desarrollo del crecimiento prostático benigno y por ende convertirse en elementos de tratamiento, para los problemas ocasionados por el aumento de volumen de la glándula prostática.

Sin embargo, hoy sabemos que el crecimiento de la zona de transición en los pacientes con crecimiento prostatico benigno tienen componentes difusos y componentes nodulares, asì como tambíen presentan aumento del tono muscular en la glandula por hipertonía muscular lisa debido a un aumento de tono alfa-1 adrenergico.

Comparado con la próstata normal, el crecimiento prostático benigno, muestra un aumento significativo del volumen del tejido fibromuscular y una disminución del área glandular o epitelial.

Presenta tambien un aumento en la cantidad relativa de organelas, en la célula muscular lisa, lo cual indica una activación de éstas células.

Este hallazgo nos confirma que el crecimiento prostático benigno es principalmente una enfermedad estromal.

PATOGENIA DEL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

La patogénesis del crecimiento prostatico benigno, ha sido explicada por varias hipótesis y se basa en la interrelación de una varie-dad de factores.

LOS DOS REQUISITOS FUNDAMENTALES, PARA EL DESARROLLO DEL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO, SON LA VEJEZ Y LA PRESENCIA DE TESTICULOS NORMALES FUNCIONALES, CON UNA PRODUCCION INTRAPROSTATICA DE UN ANDROGENO QUE ES LA 5-ALFA DIHIDROTESTOSTERONA.

Los estudios de investigación, en relación a la patogénesis del cre-cimiento prostático benigno es un área de intensa investigación clinica.

La dihidrotestosterona actúa a través de una extensa red de factores de crecimiento polipeptídico y de receptores que facilitarán por un lado el crecimiento y proliferación celular prostático y por otro lado inhibiendo la atrofia celular prostática y los procesos de apoptosis o muerte celular.

A pesar que los aspectos referentes al crecimiento, diferenciación, desarrollo y función de la glándula prostática son andrógeno-dependientes, el proceso por el que se llevan a cabo es multifactorial y no sólo debido a la actividad andrógenica.

La dihidrotestosterona es necesaria no sólo para el crecimiento prostatico sino tambien para la regulación de la actividad genética, que media en dicha actividad.

Pero su responsabilidad en el proceso de proliferación celular, estará compartida con los factores intrínsecos prostáticos como los factores peptídicos de crecimiento, entre los que podemos mencionar el EGF (factor epidermico de crecimiento), la KGF (factor queratinocitico de crecimiento) y el FGF (factor fibroblástico de crecimiento), lo cuales promoverán la mitosis y la proliferación celular y por ende el crecimiento glandular prostatico.

LOS FACTORES PEPTIDICOS DE CRECIMIENTO REGULARAN PRACTICAMENTE TODOS LOS PROCESOS DE CRECIMIENTO NORMAL O ANORMAL DE LA NATURALEZA.

En el crecimiento prostático benigno y en el cáncer de próstata los factores de crecimiento como el factor beta de transformación del crecimiento, factores de crecimiento como la insulina (IGFs) y la familia del factor de crecimiento fibroblastico (FGF) tendrán responsabilidad en el desarrollo de ambas entidades nosológicas prostáticas.

Los factores extrínsecos prostáticos, relacionados con la regulación del crecimiento prostático son: los andrógenos, los estrógenos, los glucocorticoides y otros agentes relacionados con la función endocrina. Los efectos biológicos de éstos factores sobre la próstata estará mediatizado por factores reguladores peptidicos del crecimiento, los cuales tendrán bajo su responsabilidad promover la transmisión intra e intercelular de las señalizaciones intraglandulares, por efectos autocri-nos, paracrinos e intracrinos.

En el crecimiento prostático benigno, los receptores androgénicos y la enzima 5-alfa reductasa, tendrán una actividad y una densidad aumentadas estimulándose al final, el crecimiento prostático.

Además los niveles estrogénicos aumentados en etapas seniles de la vida, inducirán a una mayor actividad de los receptores androgénicos y disminuirán el porcentaje de apoptosis (muerte celular programada) epitelial-estromal.

Hay tambien factores de crecimiento autocrinos-paracrinos, que pueden proveer el mecanismo para las interacciones estromales-epiteliales, que resultarán en la formación y desarrollo del crecimiento prostático benigno nodular.

Los constituyentes estromales prostáticos tienen una gran res-ponsabilidad en los aspectos regulatorios del crecimiento prostático.

La dihidrotestosterona producirá ciertos efectos sobre el estroma prostático, que llevará a la producción de factores estimuladores de crecimiento (FGF-7), al interactuar sobre las celulas epiteliales, lo que llevará al crecimiento prostático y a la diferenciación prostática.

Hay por otro lado factores que inducen acciones mitogénicas autocrinas sobre las células estromales prostáticas y no sobre las células epiteliales prostáticas.

Estudios de Lee y Sensibar realizados hace casi 10 años atrás demostrarían una variabilidad regional en la actividad funcional de las células epiteliales, en zonas diferentes del sistema de conductos intraglandulares prostáticos y una relación directa con diferencias en los elementos estromales.

Así vemos como las células epiteliales en la región distal son altamente proliferativas, las de la región intermedia en cambio son secretoras y con capacidades de diferenciación y las células epiteliales de la región proximal estarán asociadas con la presencia de apoptosis.

Por lo tanto el control del crecimiento prostático estará dado por las diferentes respuestas celulares mencionadas, todo relacionado a su vez a la acción de los factores reguladores del crecimiento glandular prostatico mencionados con anterioridad.

Dentro de la regulación y diferenciación celular intraprostatica no debemos olvidarnos de las células neuroendocrinas, bien sea las de tipo abierto o las de tipo cerrado, ubicadas en el epitelio acinar, ductal y de la uretra prostática. Ellas controlarán tambien las secreciones neuroendocrinas, endocrinas y exocrinas.

Fueron descritas por primera vez el año 1944 por Pretl y tienen las siguientes funciones: secreción de aminas biogénicas, serotonina; secreción de peptidos bombesina-gastrina; secreción de polipeptidos de la familia de las cromoganinas, tipo cromoganinas A y B y secretogranina II; secreción de peptidos de la familia de la calcitonina y katacalcina; secreción de somatostatina; secreción de proteinas relacionadas a la hormona paratiroidea (PTHrP); secreción de peptidos como la hormona tiroidea estimulante; secreción de peptidos como la subunidad alfa de la gonadotrofina coriónica humana.

Por todo lo mencionado, no parece haber duda que las células neu-roendocrinas están implicadas en la patogénesis del crecimiento prostá-tico benigno.

Las células basales, junto a las celulas luminales y neuroendocrinas son parte del compartimiento epitelial; están ubicadas en la base del epitelio y son menos diferenciadas que las células luminales, las cuales tienen una función secretora, entre cuyos productos resalta el antígeno prostático especifico.

En 1987 Isaacs publicó por primera vez su modelo o concepto de la "célula originaria" en la hiperplasia prostática benigna como parte de un concepto de homeostasis prostática. Desde ése momento han pasado 13 años y se vuelve a redimensionar dicho concepto.

Resumiendo podríamos decir que la población celular total prostática, es determinada por el número de "células originarias" (stem cells) en el tejido, así como de la presencia de "celulas amplificadoras". Dichas células tendrán la capacidad de autorenovarse, de mantener su capacidad proliferativa en circunstancias muchas veces adversas, o inclusive disminuir la población celular total de la glándula prostática.

CUANDO LAS CELULAS AMPLIFICADORAS RECIBEN EL INFLUJO DE LA DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA TENDREMOS CELULAS NEUROENDOCRINAS; CUANDO EN CAMBIO LAS CELULAS AMPLIFICADORAS RECIBEN EL INFLUJO DE UNA DIFERENCIACION EXOCRINA PODRIAMOS TENER COMO RESULTADO CELULAS TUMORALES.

Por lo tanto según los criterios de Isaacs y Coffey, la patogenia del crecimiento prostatico benigno, como la denominamos en éste libro, podría ser el resultado de procesos proliferativos de las células epiteliales, lo cual a su vez sería el resultado de un aumento en el número de "células originarias" o stem cells, o de un incremento de las células amplificadoras, o de las células de transito-terminales, antes de ser inducidas a la muerte celular programada o apoptosis.

ESTE BALANCE ENTRE LA PROLIFERACION CELULAR Y LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA O APOPTOSIS ES MANTENIDO USUALMENTE HASTA LA DECADA DE LOS 50 AÑOS CUANDO POR ALTERACION DE LOS FACTORES REGULADORES, SE

ALTERA Y PUEDE SOBREVENIR O BIEN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO O BIEN EL CANCER PROSTATICO.

Esto es motivo de profundos trabajos de investigación, para definir la dinámica entre los aspectos estimuladores del crecimiento y aquellos responsables de frenar dicho crecimiento.

Debemos mencionar para terminar a la proteina p53, proteina reguladora, que tiene la responsabilidad del control del ciclo de muerte celular, a través del principal "freno" del ciclo apoptósico como es el bcl-2, unido a otra proteina denominada Bax; por lo cual, cualquier proceso biológico que modifique o inhiba el bcl-2 y por lo tanto su influencia sobre la muerte celular, tendrá una repercusión importante en la regulación del crecimiento prostático.

El fenómeno Hayflick nos explica que las células tienen un número finito de divisiones celulares antes que envejezcan y se destruyan en la denominada apoptósis o muerte celular.

Otro de los terminos que debemos conocer es el de los Telómeros, los cuales son considerados pequeñas piezas de acido desoxiribonucleico (ADN), ubicados al final de los cromosomas y que controlan de manera precisa el reloj biológico que cuenta cada división celular y determina el envejecimiento celular y con ello los eventos posteriores que llevarán a la apoptosis. Cada ciclo celular acortará sus telómeros. Se cree que despues de 50 ciclos celulares, las células envejecerán y morirán.

La Telomerasa es una enzima que actúa en éste proceso, y si ella está inactiva, o en poca cantidad en las células, los telómeros se acortarán y con ello la vida celular. Por el contrario si la Telomerasa está presente y activa, con cada ciclo celular se realargarán los telomeros y con ello la vida celular, llegandose a la posible inmortalidad celular.

Las deficiencias en las regulaciones del crecimiento prostático podrían conducir a la hiperplasia prostatica con inestabilidad genética y transtornos de los procesos normales de restricción del crecimiento. Esto tendrá su contrapartida en los fenómenos que llevan a carcinogénesis, ya que los protooncógenos pueden sufrir transtornos disfuncionales por alteraciones genéticas, como borramientos, amplificaciones, mutaciones que alterarán la estructura y función de los genes reguladores del crecimiento.

Con la edad tambien observamos, una disminución en la respuesta testicular a la hormona luteinizante, lo cual a su vez, ocasionará una disminución en la secreción de testosterona, con la disminución final de la testosterona libre.

La caida de la testosterona sérica circulante ocasionará un estímulo estrogénico, visto en el denominado radio estrógeno-DHT, el cual mientras más edad tenga el paciente mas alto será éste radio.

Entonces los estrógenos, tambien son implicados en el desarrollo de adenomas prostaticos benignos, a base de elementos estromales principalmente musculatura lisa prostatica, con obstrucción de la salida vesical y por supuesto con todo el cortejo sintomático que ésto ocasione.

En ésto momentos se está investigando profundamente el rol que tienen los estrógenos y el nuevo receptor estrogénico ubicado dentro de la glándula prostática (ERß) en los procesos reguladores del crecimiento prostático.

No nos olvidemos de los efectos de los estrógenos sobre la producción de oxido nítrico y su relación con la proliferación de musculatura lisa, prostaciclina y endotelinas-1, todos ellos involucrados en procesos vasculares.

MANIFESTACIONES CLINICAS EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

PROSTATISMO

"Es el conjunto de sintomas urinarios obstructivos (de vaciamiento) y/o irritativos (de llenamiento) de origen urológico y no urológico, que usualmente se presentan en hombres por arriba de los 50 años y que se acrecientan de manera significativa con la vejez y cuya severidad no se explica sino por la interacción de varios factores entre los que se cuentan, la obstrucción de la salida vesical, el aumento del volumen prostatico, los cambios histopatologicos del musculo detrusor, la densidad de la musculatura lisa prostatica, el deterioro neurologico de las vias aferentes y eferentes vesicales por la vejez y/o por enfermedades especificas y los factores de indole psicológico (stress-tensión emocional)"

No denominaremos en ésta monografía la palabra hiperplasia prostática benigna, ya que como sabemos es un término histopatológico mundialmente conocido, pero inapropiado para referir un proceso de crecimiento prostatico que pudiera ser de connotaciones benignas pero tambien malignas, pero que por sobre todas las cosas, desencadena sintomas urinarios que afectarán en diversos grados, la calidad de vida del paciente afectado.

Por otro lado aclararemos que no solamente por el aumento de volumen de la glandula prostatica podrían desencadenarse sintomas urinarios de vaciamiento o de llenamiento, antiguamente denominados obstructivos e irritativos respectivamente, sino que tambien influirían factores asociados a la interrelación del ser humano con su medio ambiente (tensión emocional), que condicionaría ciertas caracteristicas en la prostata que desembocarían en la presencia de síntomas urinarios.

Los sintomas urinarios tanto de vaciamiento (denominados en el pasado obstructivos), como los sintomas de llenamiento (denominados en el pasado irritativos), representan la primera causa de consulta medica en el campo urológico, tanto en la población masculina, que es a la que nos referiremos en ésta separata, como tambien en la población femenina.

Los síntomas urinarios se han erigido en el aspecto más importante de la valoración del paciente urologico, al punto que la intensidad de su presencia determinará la mayoría de las veces, la terapeutica a seguir con el paciente afectado.

Por tal motivo se han creado Cuestionarios o Scores de sintomas urinarios (AUAss, IPSS, SPSP) de diferentes latitudes, muchos adaptados a cada región geopolitica en particular, como es el caso del que nosotros proponemos (SPSP), que abarcan todos ellos aspectos del status urinario, del status familiar, laboral, social e intimo del paciente encuestado para cuantificar las repercusiones que dichos sintomas urinarios han tenido sobre la vida diaria del

paciente, pero sobre todo sobre la calidad de ése quehacer diario, cuya mejoría representará el objetivo primordial a perseguir por los urólogos del mundo entero.

¿ POR QUE UN PACIENTE TIENE SINTOMAS URINARIOS ?

Existen cuatro componentes fisiopatológicos que están relacionados con el desarrollo de sintomas urinarios de vaciamiento (obstructivos) y/o de llenamiento (irritativos).

Estos cuatro componentes fisiopatológicos involucrados en el origen de los sintomas urinarios bajos, tanto de vaciamiento, como de llenamiento vesical usualmente se combinan de manera que la sintomatología urinaria es el resultados de la mezcla de todos los componentes fisiopatológicos en mayor o menor grado.

Es extremadamente inusual explicar la sintomatología por la acción de un sólo componente. Esto entonces explica y sustenta los tratamientos combinados para eliminar o mejorar sustancialmente la sintomatología urinaria molesta que altera la calidad de vida de nuestros pacientes urológicos. Esos cuatro componentes fisiopatologícos son:

A) COMPONENTE DEL MUSCULO DETRUSOR

Tanto por su hiperactividad (vejiga hiperactiva), como por su hipo-actividad (contractilidad deficiente), así como tambien por la afectación de la microestructura del musculo detrusor, debido a la presencia de una serie de factores como la edad, enfermedades que afectan la vejiga urinaria (ej. enfermedades neurológicas), tratamientos urológicos recibidos, entre los que se cuentan la quimioterapia intravesical por cáncer, o la Radioterapia por la presencia de cáncer prostático o vesical. O factores infecciosos, como aquellos pacientes que sufren de infecciones urinarias a repetición, o pacientes femeninas en etapas perimenopausicas o menopausicas con deficits de estrogenos circulantes, afectarán tambien la microestructura vesical, ocasionando como resultado final sintomas urinarios por alteraciones de las propiedades viscoelasticas del musculo detrusor (afectando la distensibilidad y la sensibilidad del mismo).

Inclusive en ocasiones hay una mezcla de los dos condiciones mencionadas con anterioridad, como es el caso del sindrome de hiperactividad vesical con contractilidad deficiente (Blaivas), muy frecuente sobre todo en poblaciones masculinas seniles.

B) COMPONENTE OBSTRUCTIVO ”ORGÁNICO-ESTÁTICO”

Causado por la obstrucción de la salida vesical, es decir por afectación del cuello o embudo vesical, por el crecimiento o aumento de volumen de la glándula prostática, que afectará la eficacia de dicha salida vesical (afectación del embudo cervical).

Es decir con el crecimiento de la prostata, el embudo del cuello vesical se obstruirá en grados diferentes en cada paciente, ocasionando un vaciamiento

deficiente con volumenes variables de orina residual, arrastrando con ello sintomas urinarios de vaciamiento (sintomas obstructivos).

C) COMPONENTE OBSTRUCTIVO "DINÁMICO-FUNCIONAL"

Causado por el aumento del tono de la músculatura lisa (hipertonía muscular lisa) contenida en el estroma prostático, en la capsula prostática, en el cuello vesical y en la uretra prostática, por una actividad alfa-1 adrenérgica (tono simpático) exacerbada.

Este componente está intimamente relacionado con el sistema nervioso neurovegetativo o de relación con nuestro entorno físico-emocional.

En la mayoría de las ocasiones los pacientes tendrán una mezcla de componentes usualmente de los componentes orgánico-estático y dinámico funcional reforzado por el componente psicosocial.

D) COMPONENTE "PSICOSOCIAL"

Causado por la relación directa que puede potencialmente producirse entre la tensión-ansiedad de la vida moderna con nuestro sistema nervioso de relación (neurovegetativo), que podría evidenciarse a través de síntomas urinarios de llenamiento-irritativos, como estados de hiperactividad vesical y en raros casos por sintomas de vaciamiento-obstructivos, caracteristicos de una salida vesical obstructiva, usualmente por hipertonía del piso pelvico muscular en ocasiones unido a discinergias o incoordinaciones funcionales-conductuales del cuello vesical (esfinter interno-lisoesfinter).

Se producirá entonces un circulo vicioso que comienza por el stress-ansiedad del quehacer diario, unido a cambios del comportamiento tanto del piso pelvico muscular como del sinergismo o coordinación detruso-esfinteriano del esfinter interno (lisoesfinter), que ocasionará en el paciente síntomas urinarios molestos, que afectará su salud y esto llevará de manera indefectible, a una calidad de vida deteriorada (QOL).

¿ QUE ENTIDADES NOSOLOGICAS PODRIAN CAUSAR EN UN PACIENTE LA APARICION DE SINTOMAS URINARIOS ?

Los síntomas urinarios tanto de llenamiento (irritativos) como los de vaciamiento (obstructivos), podrían estar relacionados con estados de hiperactividad de la vejiga, con la aparición de contracciones no inhibidas del músculo vesical (involuntarias) y con una sintomatología caracteristica como frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria e incontinencia de urgencia, tanto diurna como nocturna.

Son numerosas las entidades que originan ésta condición hiperac-tiva vesical. Entre ésas condiciones que ocasionan hiperactividad vesical tendremos la salida vesical obstructiva usualmente de origen prostatico; la obstrucción urinaria infravesical por condiciones congénitas tipo valvas de uretra posterior en el niño, o las estenosis uretrales penobulbares en el varón adulto; las discinergias-disfunciones o incoordinaciones del esfinter interno (lisoesfinter-cuello vesical), que al tener que relajarse para permitir el vaciamiento urinario

vesical, permanecerá cerrado o semicerrado, con lo que se estaría originando un estado de hiperpresión en la vejiga que llevaría a cambios microestructurales vesicales y con ello desembocando en una hiperactividad con los sintomas urinarios caracteristicos; tenemos tambien el envejecimiento de la vejiga (vejiga de senectud), con cambios histopatológicos propios del musculo detrusor que llevarán a la hiperactividad; estados de irritabilidad de la mucosa vesical, como los podemos ver en las infecciones urinarias, en la cistitis intersticial, entre otros; en el sindrome uretral femenino, usualmente coincidiendo en la practica clínica diaria, con el sindrome de vaginosis bacteriana; en las cistitis producidas por los tratamientos de radioterapia (cistitis actínica); en patologias oncológicas que desarrollan sintomatología irritativa, como sucede con el carcinoma in situ de vejiga (Tis), en el cancer de células transicionales de vejiga, en el cancer de células escamosas, sobre todo relacionado a pacientes con infecciones vesicales crónicas con sondas crónicas a permanencia; en el cáncer prostático, así como pacientes sometidos a cirugia vesico-prostática; y en pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia intravesical por cáncer de vejiga; y en pacientes en etapas terminales del sindrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ocasionarán al final, un estado de hiperactividad del músculo detrusor.

De una manera didactica se mencionarán las entidades nosologicas por sistemas respectivos que desencadenarán síntomas urinarios bien sea de llenamiento o de vaciamiento y así tenemos:

RELACIONADOS CON EL SISTEMA NEUROLOGICO

a) Repercusiones de la Senectud sobre la fisiología neuromuscular

No hay duda que son numerosos los grupos de investigación en el mundo entero que han demostrado claramente el deterioro de las vias neurológicas aferentes y eferentes vesicales, asi como los cambios microestructurales de la vejiga que son tratados en extenso en el libro de Vejiga Hiperactiva del Dr Potenziani, e incluso se ha demostrado la disminución progresiva lineal de la densidad de las fibras musculares estriadas del rabdoesfinter, por un posible aumento de la apoptosis, contribuyendo todos los factores mencionados, en unión de la disminución de la capacidad cognoscitiva y destreza neuromuscular a producir sintomas urinarios en pacientes por arriba de los 50-60 años.

b) Enfermedades cerebrovasculares y Accidentes Cerebrovasculares

Ocasionarán en un 15 a 25% sintomas de urgencia urinaria y de incontinencia urinaria de urgencia por hiperreflexia (hiperactividad vesical), con disminución de la sensibilidad de llenado vesical y en ocasiones veremos incoordinación o discinergia detruso-esfinteriana

c) Enfermedad de Parkinson

En un 25-75% ocasionarán urgencia urinaria, frecuencia urinaria, nocturia e incontinencia urinaria de urgencia, por la degeneración de los nucleos del área extrapiramidal, revelando tambien un estado hiperactivo de la vejiga.

d) Esclerosis multiple

El 50 al 80%de los pacientes con esclerosis multiples, tendrán sintomas urinarios con frecuencia urinaria, urgencia urinaria, ya que podrían presentar hiperreflexia del detrusor con discinergia del cuello vesical (lisoesfinter), y/o discinergia detruso-esfinteriana (rabdoesfinter) y en algunos casos arreflexia del detrusor con episodios de retención urinaria variable.

e) Cistopatía diabética

Hasta un 60% de los pacientes con diabetes mellitus podrían tener síntomas miccionales, como retención urinaria, dificultad miccional, urgencia por presentar afectación de la sensibilidad vesical y por presentar contracciones vesicales debiles.

f) Cirugía pélvica

Producirá 10 a 20% de disfunción miccional por transtornos mio-neurológicos de la zona pélvica, que es ocasionado tambien por una pérdida de la integración muscular de las estructuras de sosten que se encuentran en la cavidad pélvica y el piso pelvico muscular, los cuales tienen una correlación anatomico-funcional transcendental.

g) Demencia-Alzheimer

En un 25 a 75% producirán incontinencia urinaria de urgencia debida a hiperactividad vesical (hiperreflexia) y a la afectación de la esfera cognoscitiva, que en conjunto afectan de manera negativa la calidad de vida urinaria de los pacientes afectados.

h) Daño medular suprasacro

Cuando hay lesiones por arriba del segmento vertebral T6-T7, tendremos incontinencia urinaria con hiperreflexia del detrusor, sinergismo detrusor-cuello vesical (lisoesfinter), pero se podría desarrollar una discinergia o incoordinación detruso-esfinteriana (rabdoesfinter).

Por arriba del segmento L1, tendremos episodios de retención urinaria con arreflexia del detrusor, discinergia detrusor-cuello vesical, y esfinter externo (rabdoesfinter) con un tono mioelectrico minimo.

i) Espondilosis espinal y estenosis canal medular

De ubicación cervical o lumbar producirán hiperreflexia del detrusor, con urgencia urinaria, frecuencia urinaria e incontinencia urinaria de urgencia en el caso de las lesiones cervicales y con incontinencia urinaria por rebosamiento, con arreflexia vesical en el caso de lesiones lumbares.

j) Daño medular sacro

Tendremos retención urinaria con incontinencia por rebosamiento, con vejigas arreflexicas, con cistitis a repetición ocasionando entonces una vejiga miogénica con escasa distensibilidad-complacencia vesical con deterioro secundario del sistema urinario superior y con urgencia, frecuencia, e incontinencia urinaria de urgencia.

k) Hidrocefalia normopresiva

Producirá urgencia urinaria, incontinencia urinaria, demencia y transtornos de la marcha, todos ocasionados por hiperreflexia del detrusor (estado hiperactivo vesical).

l) Sindrome de Shy-Drager

Producirá en un 70% de los casos, urgencia, frecuencia urinaria, nocturia e incontinencia de urgencia, debidas a hiperreflexia del detrusor e incoordinación detruso-esfinteriana.

m) Enfermedades del disco intervertebral

Producirá retencion urinaria por arreflexia del detrusor y/o por discinergia detrusor-cuello vesical (lisoesfinter) y esfinter externo con tono miolectrico mínimo.

RELACIONADOS CON EL SISTEMA CARDIOPUMONAR

Producirá frecuencia urinaria y nocturia por alteraciones del volumen de fluidos, efectos de las medicaciones recibidas, alteraciones del sueño y por la presencia de enfermedades vasculares coincidentes. La tos recurrente, acidosis respiratoria y el cor pulmonale, producirán urgencia urinaria, frecuencia urinaria y episodios de incontinencia urinaria de urgencia.

RELACIONADOS AL SISTEMA MUSCULO-ESQUÉLETICO

La disminución de la destreza musculo-esqueletica en los pacientes seniles, asi como la disminución de la movilidad asociados a estados de senilidad y a la presencia de enferme dades coincidentes, producirá ur-gencia urinaria e incontinencia urinaria por urgencia.

RELACIONADOS A LA PRESENCIA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Tenemos las infecciones urinarias (infecciones urinarias significativas) o bien las infecciones urinarias especiales tipo sindrome de prostatitis (prostatitis aguda bacterianas, prostatitis cronicas bacterianas), infecciones tipo tuberculosis, infecciones por virus tipo herpes zoster, producirán urgencia urinaria, frecuencia urinaria y además episodios de retención urinaria en el caso de las entidades virales.

RELACIONADOS CON HÁBITOS DEL PACIENTE

Por ejemplo en el caso de consumo de bebidas alcoholicas se producirá urgencia urinaria y retención urinaria con transtornos de deficit de sensibilidad y deficit de la contractilidad vesical. Tendremos tambien sintomas urinarios relacionados con el consumo de ciertas bebidas como el café o té con alto contenido de cafeina.

Es importante definir un sinnumero de terminos asociados a la esfera urologica que disiparán dudas y contribuirán al definirlos, ser facilmente

reconocidos identificados por médicos y pacientes y por supuesto tratados, mejorando entonces la calidad de vida de dichos pacientes y ayudando a que puedan acudir a consultas especializadas al reconocer en dichas definiciones alguna patología que puedan estar sufriendo.

Debemos intensificar las campañas de información pública a través de los medios de comunicación (radio, prensa televisión) o a través del world-wide-web de Internet, para que de ésa manera nuestra población pueda estar mas informada de la sintomatología urinaria que podría llevarlos a buscar opinión médica que mejore al final su calidad de vida.

En ocasiones resulta alarmante ver el desconocimiento que se tiene de las definiciones de los sintomas urinarios mas frecuentes como son el de urgencia urinaria, frecuencia urinaria, nocturia, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia de esfuerzo e incontinencia urinaria por rebosamiento.

Por ésta razón creo conveniente definir los siguientes terminos:

DEFINCIONES UTILES PARA EL PRESENTE TEMA

Urgencia urinaria

Es el deseo inminente de orinar, la cual se caracteriza porque el paciente tiene la sensación de que subitamente, su vejiga urinaria está llena y que esto provoca unas intensas ganas de orinar, las cuales no están avisadas como de costumbre. Todo ésto podría originar episodios de incontinencia urinaria, con las consecuencias personales y sociales que esto acarrea. Está asociada a dos tipos muy definidos de disfunción vesical, o bien en casos de función hiperactiva vesical (urgencia motora), o bien por hipersensibilidad debida a estados inflamatorios de causas variadas (urgencia sensorial)

Urgencia Motora

Es la condición urologica en la que se presentan contracciones vesicales involuntarias, por hiperactividad del detrusor (vejiga hiperactiva), producidas por una serie de factores neurogenicos, no neurogenicos y miogénicos que condicionan la percepción de que se producirá una pérdida urinaria involuntaria si la micción no se realiza con celeridad.

Urgencia Sensorial

Es la condición urologica donde se presenta un estado imperioso de orinar producto de un estado de hipersensibilidad vesical, uretral o vesicouretral, originandose urgencia urinaria que se produce anormalmente a bajos volumenes de llenamiento vesical, con dolor o molestias que mejoran al vaciar la vejiga o que desencadenará un deseo constante de orinar, que en muchas ocasiones no se mejorará con el vaciamiento vesical (Stephenson-Mundy); todo ésto sin mostrar en ocasiones evidencias cistométricas-objetivas de hiperactividad vesical.

Es debida a un estado de hipersensibilidad de las terminaciones propioceptivas y nociceptivas de la pared muscular vesical, por motivos variados (inflamación de diversas etiologías, infecciones urinarias, antecedentes quirurgicos, antecedentes de tratamientos quimioterápicos, antecedentes de

radioterapia, calculos, cistitis intersticial, tumores vesicales, entre otros). Se acompaña a menudo de episodios de incontinencia urinaria de urgencia.

Incontinencia urinaria de urgencia motora

Es la condición urológica en la que se presenta perdida involuntaria de orina, debido a contracciones vesicales involuntarias,como parte de un sindrome de hiperactividad vesical, asociadas a una sensación de urgencia y producidas usualmente por numerosas afecciones entre las que destacan las afecciones que obstruyen el trayecto de salida vesical, como por ejemplo, el crecimiento prostático benigno u otros estados obstructivos,asi como estados de vejiga de senectud, debido a hipertrofia y alteraciones microestructurales de la musculatura vesical, las cuales detallaremos más adelante.

Incontinencia urinaria de urgencia sensorial

Se define como la pérdida involuntaria de orina, asociada con estados de hipersensibilidad de las terminaciones propioceptivas y nociceptivas de la pared muscular vesical, por motivos variados (inflamación de diversas etiologías, infecciones urinarias, antecedentes quirurgicos, antecedentes de tratamientos quimioterápicos, antecedentes de radioterapia, calculos, cistitis intersticial, tumores vesicales, entre otros).

Frecuencia urinaria

Es la condición que se presenta, cuando el paciente orina más de 8 veces al dia.

Nocturia

Es la condición que se presenta, cuando el paciente se levanta 2 ó más veces a orinar por la noche, una vez que ya se había dormido.

Poliuria nocturna

Volumen urinario nocturno, que represente más del 35% del volumen urinario total en 24 h.

Poliuria

Volumen urinario total en 24 horas que supere los 2.500 ml

Definición de Hiperactividad Vesical

“Condición anormal del músculo detrusor, que provocan en el paciente sintomas de urgencia urinaria, frecuencia urinaria, nocturia e incontinencia de urgencia, y donde se puedan demostrar objeti-vamente, la presencia de contracciones involuntarias del músculo detrusor, provocadas o espontáneas, de una magnitud de más de 15 cm de agua de presión, producidas durante la fase de llenamiento vesical, y con el paciente intentando inhibir dichas contracciones involuntarias”

LO QUE DEBE QUEDAR CLARO ES QUE LOS SINTOMAS URINARIOS NO SOLO SERAN OCASIONADOS POR EL SIMPLE CRECIMIENTO PROSTATICO (crecimiento prostatico

benigno o cancer prostatico), o POR LA INFLAMACION DE LA GLANDULA (sindrome de prostatitis), SINO QUE SABEMOS QUE LOS CUATRO FACTORES ANTES MENCIONADOS PODRIAN ESTAR PRESENTES INCLUSIVE EN UN MISMO PACIENTE, DEMOSTRANDONOS EL ORIGEN MULTIFACTORIAL DE LA SINTOMATOLOGIA URINARIA.

De poder llegar rápido al diagnostico, muchos pacientes serían evaluados y tratados precozmente, mejorando entonces su vida diaria, ya bastante deteriorada por los sintomas urinarios.

Para no equivocar el enfoque de los síntomas y dar rápidamente con el diagnóstico preciso, es imprescindible hacer uso de todos los argumentos clínicos que estén a nuestro alcance, tales como estudios urodinamicos, videoendoscopia, ecosonografia vesical para la determinación de orina residual, ecosonografía prostática endorrectal, pruebas bacteriológicas especiales (patrones de localización bacteriana) para pesquisar sindromes de prostatitis, entre otras.

Las manifestaciones clinicas de la salida vesical obstructiva, están relacionadas principalmente con la obstrucción de la salida vesical (embudo cervical), donde el cuello de la vejiga a través de interacciones complejas de tipo neurológico y muscular, permitirá el paso expedito de la orina hacia la uretra prostática .

LAS MANIFESTACIONES SINTOMATICAS URINARIAS DE VACIAMIENTO O DE LLENAMIENTO, PODRIAN SER MEDIDAS A TRAVES DE CUESTIONARIOS DE SINTOMAS URINARIO-PROSTATICOS (IPSS-AUAss-SPSP) Y CUANDO LOS SCORES OBTENIDOS, ESTEN EN LA ESCALA MODERADA O SEVERA, SERAN OBJETO DE ENFOQUE TERAPEUTICO Y DE MAYOR ATENCION POR PARTE DEL MEDICO TRATANTE Y ESTAS MANIFESTACIONES SINTOMATICAS, IRAN AUMENTAN-DO EN RELACION DIRECTA CON LA EDAD QUE TENGA EL PACIENTE, CUALQUIERA SEA SU UBICACION GEOGRAFICA.

Los componentes fundamentales de los síntomas obstructivos en el crecimiento prostático benigno son el **componente mecánico**, estático u orgánico y el **componente funcional** o dinámico

El componente mecánico de la obstrucción urinaria es una obstrucción anatómica, orgánica, causada por el aumento de volumen de la glandula prostática al tener una relación “proliferación-apoptosis” alterada en favor de la primera.

Sin embargo se estima que solo del 20 al 30% de los pacientes que presentan sintomatología urinaria moderada o severa en los cuestionarios de sintomas prostaticos tendrán como causa primordial el aumento de volumen o crecimiento de la glandula prostatica .

El componente dinámico de la obstrucción urinaria es causado por variaciones en el tono muscular liso prostático (hipertonía) del estroma prostático contenido en la capsula prostática, en el cuello vesical y en la uretra prostática, por aumento de la actividad alfa-adrenérgica bajo influjo simpático.

Es considerado dinámico, porque el tono muscular variará en relación con el nivel de estimulacion neurológica simpática, que tenga cada paciente en particular, en íntima relación con la interacción “tensión emocional-medio ambiente-paciente”

El musculo liso prostático constituye el 40% del volumen celular total prostático y el 50% aproximadamente del volumen estromal total de la glandula prostatica si presentara crecimiento prostatico benigno.

La prostata se compone de elementos **ESTROMALES** (musculo liso) y **EPITELIALES** (glandulas) y en la cascada de acontecimientos que llevan a la hiperplasia prostática denominada en ésta monografía como crecimiento prostatico, todo comienza por el aumento de los indices de proliferación en la zona de transicion de la clasificación anatomotopográfica de McNeal, posteriormente se producirá hiperplasia del elemento epitelial (glandulas) en la zona periuretral de McNeal y tambien tendremos hiperplasia de los elementos estromales (musculo liso) en la zona de transicion de McNeal, lo cual ocasionará la aparición de la **hiperplasia prostatica benigna histologica**, que a su vez "podría producir" dificultad en el vaciamiento urinario, convirtiendose en lo que conocemos como **hiperplasia prostatica benigna clínica o sintomática**, que de manera genérica recibe el nombre de prostatismo, que no es otra cosa que la serie de sintomas urinarios ocasionados por la afectación de la glandula prostática.

Pacientes con crecimiento prostático benigno **sintomático**, tendrán dentro de su adenoma prostatico, un porcentaje significativamente mayor de estroma y un porcentaje significativamente menor de epitelio y un porcentaje equivalente de glandulas luminares, que aquellos pacientes que presentan, un crecimiento prostático benigno pero **asintomático**.

Conocer ésto resultará de gran importancia, ya que tendrá implicaciones terapeuticas directas.

Tambien se ha podido demostrar que pacientes sometidos a resección prostática transuretral con o sin tratamiento farmacológico asociado tipo medicamentos bloqueantes alfa-1 adrenergicos, tendrán tambien mayor porcentaje de estroma que de epitelio, en comparación con aquellos pacientes sometidos a prostatectomía abierta (retropúbica-suprapúbica), con lo cual podríamos inferir que los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata y/o tratamientos farmacológicos tipo alfa-1 bloqueantes adrenérgicos (y por ende con glandulas prostáticas pequeñas), tendrían un componente predominantemente **dinámico** en la obstrucción de la salida vesical, en contraste con aquellos pacientes que se someten a cirugías prostáticas abiertas, los cuales tendrán próstatas más grandes (usualmente por arriba de 40 gramos) y por ende el componente predominante de la obstrucción de la salida vesical sería estático-orgánico y tendrían tambien mayor porcentaje de epitelio (glándulas) que de estroma (musculo liso).

Pacientes jóvenes operados de la salida vesical debido a transtornos prostáticos tendrán un radio "estroma-epitelio" más alto que los pacientes ancianos operados de próstata por presentar salida vesical obstructiva, ya que en éstos últimos el radio "estroma-epitelio" será bajo.

La respuesta vesico-uretral a la obstrucción prostática, es diagnosticada a través de pruebas como el flujograma urinario, en conjunto con estudios de presión del detrusor (estudios flujo-presión).

En una micción normal, existe un balance perfecto entre la capacidad contractil del músculo detrusor, la musculatura lisa de la vejiga y la conductividad de la uretra.

Cuando hay una baja presion de apertura del cuello vesical, estará asociada con grandes áreas de sección uretral, con el resultado clínico final de una flujometria con Q.max. alta (flujo pico) y con una presión miccional baja.

Sin embargo la respuesta del músculo detrusor a la obstrucción infravesical o de la salida vesical, es decir por debajo del cuello vesical, será desarrollando un “Patrón de hipertrofia muscular microestructural "(Elbadawi), con abundantes células musculares hipertróficas con tamaño desproporcionado, con terminaciones acintadas y bizarras. El musculo detrusor presentará una separación amplia de las celulas musculares y de los espacios intercelulares, que ocasionará la pérdida de las uniones celulares intermedias.

Con éste patrón microestructural, el músculo detrusor tendrá abundante tejido colágeno en los espacios intercelulares y en los septum del intersticio y menor cantidad de fibras elasticas.

La repercusión clínica de éste patrón microestructural la veremos reflejada en una contracción vesical débil que le será muy dificil superar la obstruccion de la salida vesical. Podrían desencadenarse tambien contracciones no inhibidas del músculo detrusor (involuntarias), a través de la propagación del estímulo contractil por células normales e hipertróficas, a través de las uniones neuroefectoras alteradas, con las caracteristicas patológicas arriba mencionadas.

La obstrucción de la salida vesical, reducirá el area de corte uretral, ocasionando una reducción de la tasa de flujo urinario y en consecuencia se elevará la presión uretral y ocasionará que el musculo detrusor aplique más energia muscular por mililitro de flujo de orina.

Al producirse el vaciamiento vesical, la contracción del músculo detrusor se debería mantener en toda la micción, pero al tener obstruccion, la contraccion del detrusor podrá superar la resistencia uretral aumentada, al comienzo de la micción y cuando la vejiga esté llena, pero con bajos volumenes de orina, el músculo detrusor no podrá superar la resistencia de cierre uretral, lo cual llevará a diversos grados de retención urinaria, lo cual podríamos constatar por los volumenes urinarios residuales postmiccionales altos.

Cuando la fuerza contractil del músculo detrusor de la vejiga sea deficiente, lo cual es frecuente en edades ancianas, el flujo miccional estará reducido y el paciente podría presentar goteo urinario.

Habrá relación tambien entre una contracción defectuosa del músculo detrusor con una deficiente apertura del mecanismo oclusivo, sinergicamente normal. Esto es considerado una "micción no balanceada", donde la salida vesical es ocluida a nivel del cuello vesical.

En una extensa variedad de circunstancias, el músculo detrusor podría presentar un funcionamiento deficiente que resultará, en una apertura deficiente del cuello vesical. Estas circunstancias son:

1) Detrusor con fallo total o parcial de contractilidad con actividad normal, disminuida o inclusive hiperactiva del detrusor, que es conocida actualmente

como Hiperactividad vesical con contractilida deficiente (Blaivas). El tipo de paciente que más presenta ésta modalidad es el paciente anciano y el paciente con cistopatía diabética.

2) Incapacidad del músculo detrusor de poder iniciar voluntariamente una contracción normal.

3) Incapacidad del músculo detrusor de mantener eficazmente una contracción, lo que resultar, en un cierre prematuro del cuello vesical y clinicamente el paciente tendrá orinas residuales altas .

4) Detrusor con una contracción de baja presión asociada con una apertura deficiente del mecanismo del cuello vesical.

5) Presencia de transtornos del sistema nervioso autonómo, que afectan la funcionalidad del musculo detrusor.

Debemos aclarar que el estado denominado "contractilidad disminuida del detrusor", podría ocurrir cuando existe obstrucción prolongada de la salida vesical, donde la integridad del músculo, puede deteriorarse y flejar su tono, con el consiguiente fallo de bomba.

Esto podría ser causado por factores miogénicos y/o neurogénicos, así como por factores de deterioro anatomo-funcional por la edad (vejiga de senectud o vejiga senil),

Cualquier alargamiento del músculo, más allá de su límite fisiológico, originará una perdida de la fuerza de dicho músculo. Esto podría conducir a un daño permanente de la estructura mioneurológica del detrusor.

Los sintomas urinarios obstructivos, o como se denominan en la actualidad síntomas de vaciamiento o miccionales, son ocasionados por la distensibilidad reducida de la uretra prostática, debido a la presencia de adenomas prostáticos comprimiendo la uretra prostática, o tambien a una distensibilidad uretral reducida por hipertonía simpática que cause un aumento del tono alfa-1 adrenergico con el consiguiente espasmo o hipercontractilidad del componente estromal (musculo liso) de la glandula prostatica.

Los sintomas irritativos, o como se denominan en la actualidad sintomas de llenamiento, son ocasionados por la perdida de compliance o distensibilidad del músculo detrusor y son debidos principalmente a la hiperactividad vesical, con la presencia de contracciones vesicales no inhibidas, que ocasionarán una serie de síntomas urinarios que en algunas ocasiones podrían ser erroneamente interpretados.

Entre un 50 y un 70% de los pacientes con patologías obstructivas infravesicales, tendrán una vejiga hiperactiva, pero su presencia no se correlacionará exclusivamente con la obstruccion de la salida vesical.

POR LO TANTO UN PACIENTE PODRÍA TENER HIPERACTIVIDAD VESICAL, SIN TENER OBSTRUCCIÓN PROSTÁTICA Y VICEVERSA, ES DECIR, TENER OBSTRUCCIÓN URINARIA SIN HIPERACTIVIDAD VESICAL.

Aun en ausencia de obstrucción prostática, la hiperactividad vesical podría causar síntomas urinarios obstructivos o de vaciamiento, lo que habla a favor de que existen otros componentes que desencadenan sintomas urinarios

compatibles con una salida vesical obstructiva y son los componentes dinámico, psicosocial y del detrusor propiamente dichos, ya previamente mencionados.

El componente estático u orgánico se correlacionará con el aumento de volumen del tejido prostatico (estroma-epitelio) que como sabemos guarda una relación normal de 2:1, pero que en las circunstancias de crecimiento prostatico benigno ésta relación podría llegar a ser de 5:1.

El componente dinàmico o funcional del crecimiento prostatico benigno responsable de la sintomatología de éstos pacientes es el que guarda intima relación con el tono de la musculatura lisa prostatica. No nos olvidemos que aproximadamente el 50% del total del volumen estromal es musculatura lisa.

Se responsabiliza al factor microestructural vesical, por cuanto no hay duda que el musculo detrusor presenta cambios miogénicos que no son normales y al factor funcional, porque dicha alteracion microestructural lo llevará a presentar alteraciones en su comportamiento, especificamente en las areas de la distensibilidad-complacencia y sensibilidad, que al estar alteradas desencadenarán respuestas anormales del detrusor y con ello se precipitarán los sintomas de urgencia urinaria, frecuencia urinaria, nocturia e incontinencia de urgencia.

Estos pacientes presentarán una vejiga descompensada miogenica-mente, que se sumará al deterioro "fisiopatologico" del detrusor producto de la edad avanzada del paciente.

AUN CUANDO NO TENGAMOS CRITERIOS OBJETIVOS DE OBSTRUCCION URINARIA DE LA SALIDA VESICAL, LA SOLA PRESENCIA DE HIPERACTIVIDAD VESICAL, PODRIA OCASIONAR SINTOMAS INTERPRETADOS COMO OBSTRUCTIVOS (de vaciamiento), o IRRITATIVOS (de llenamiento)

¿CUALES SON LOS SINTOMAS DE VACIAMIENTO VESICAL y LOS SINTOMAS DE LLENAMIENTO VESICAL?

Los **sintomas obstructivos,de vaciamiento o miccionales,** incluyen vacilación o retardo inicial, debido a que la uretra abre lentamente, chorro urinario disminuido por apertura uretral disminuida y goteo urinario terminal, porque la presión del detrusor no es capaz de mantener el chorro urinario constante, tenesmo vesical, chorro urinario intermitente, retención urinaria parcial o total, incontinencia urinaria por rebosamiento y en fases finales podríamos tener sintomas inherentes a la alteracion del funcionalismo renal (uremia).

Los **sintomas irritativos, de llenamiento o de almacenamiento**, incluyen nocturia, frecuencia, urgencia e incontinencia urinaria de urgencia, volumenes miccionales reducidos, dolor miccional o suprapúbico, e incontinencia nocturna, vacilación debido a que la uretra abre lentamente, chorro urinario disminuido por apertura uretral disminuida y goteo urinario porque la presión del detrusor no es capaz de mantener el chorro urinario constante.

"LA RETENCIÓN URINARIA, ES EL RESULTADO FINAL DE LA INCAPACIDAD VESICAL EN CONTRAERSE EFICAZMENTE EN CONJUNTO CON LA DEFICIENCIA EN ABRIR ADECUADAMENTE EL CUELLO VESICAL, POR MOTIVOS VARIADOS (ORGÁNICOS-

FUNCIONALES) LO QUE PRODUCIRÁ MICCIONES DEFICIENTES QUE SE PODRÍAN CONSTATAR CON VOLUMENES DE ORINA RESIDUAL VARIABLES QUE PODRÍAN AL FINAL LLEVAR A RETENCIONES CRÓNICAS O AGUDAS DE ORINA"

Según Blaivas, deberíamos preguntarnos si la mejoría del paciente con crecimiento prostatico benigno sintomático, se debe a la mejoría de los síntomas (objetivamente medidos por los scores o cuestionarios de sintomas como el IPSS, AUAss, SPSP entre otros), o más bien a la mejoría exclusiva de los parámetros urodinámicos obstructivos, o a la mejoría de ambos factores ?

Falta todavía mucho por precisar, ya que en los momentos actuales no existe una manera de poder definir con exactitud, la relación existente entre la sintomatología de vaciamiento, la sintomatología de llenamiento con los hallazgos urodinámicos que vemos día a día en nuestras consultas.

Los conceptos han cambiado en relación a la hipotesis que sustenta la necesidad de tratamiento, bien sea médico o quirurgico en aquellos pacientes con transtornos de la salida vesical, que supuestamente estaría originando los síntomas urinarios bajos bien sea de vaciamiento (obstructivos) o de llenamiento (irritativos) .

La **HIPOTESIS ANTIGUA** decía que la hiperplasia celular prostática llevaría al aumento de volumen de la glándula, la cual por mecanismos estáticos a nivel de la salida vesical, causaría síntomas urinarios bajos obstructivos al entorpecer el libre flujo de orina. Se hacieron trabajos de investigación que demostraron que cuando el volumen prostático superaba los 50 gramos, los pacientes tenían 2,4 veces más probabilidades de presentar un flujo pico (Qmax) disminuido en la uroflujometria y 3.5 veces más probabilidades de tener sintomas urinarios moderados o severos, con el score de sintomas utilizado.

La **HIPOTESIS ACTUAL** en cambio,toma en cuenta varias premisas muy interesantes, que han cambiado para siempre los conceptos que se tenían al respecto y vemos por ejemplo como el tamaño de la glandula prostática no siempre se relacionará con el grado de obstrucción de la salida vesical, así como tampoco con la severidad o intensidad de los síntomas que presente el paciente.

Los cambios que los pacientes sometidos a tratamientos médicos o quirurgicos, muestran en los scores de síntomas (IPSS ó AUAsi ó SPSP) no siempre se correlacionarán con los cambios que podamos ver en la flujometría urinaria (Qmax, flujo promedio, o morfología flujometrica entre otros).

Los cambios en el volumen prostático en pacientes que reciben tratamiento como el Finasteride (Proscar®-Nasterol®) es decir, inhibidores de la 5-alfa reductasa, cuyo mecanismo de acción es impidiendo la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, no siempre se correlacionarán con los cambios en la flujometría urinaria (Qmax), o con cambios en los Cuestionarios o Scores de sintomas (IPSS, AUAss, SPSP).

EN UNA PALABRA <u>PODRIAMOS NO CONSEGUIR RELACION</u> ENTRE SINTOMAS URINARIOS LEVES, MODERADOS O SEVEROS, CON LOS HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS URODINAMICOS, CON LOS HALLAZGOS EN LOS CUESTIONARIOS DE SINTOMAS, CON LOS HALLAZGOS EN LA DETERMINACION DE ORINA RESIDUAL

POSTMICCIONAL, CON LOS HALLAZGOS EN LA VIDEOENDOSCOPIA, CON LOS HALLAZGOS EN LA ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL, CON LOS HALLAZGOS EN EL TACTO RECTAL DEL PACIENTE.... POR LO CUAL SE HACE VERDADERAMENTE INDISPENSABLE, UTILIZAR TODOS LOS EXAMENES Y PRUEBAS QUE TENGAMOS A DISPONIBILIDAD PARA TOMAR LA MEJOR DECISION POSIBLE EN RELACION A NUESTROS PACIENTES.

Por lo tanto, los viejos conceptos que hacían que un urólogo diagnosticara una obstrucción urinaria baja y en consecuencia dictara pautas a seguir, han demostrado a través de estudios de investigación multinacionales, no tener muchas veces basamento real, o inclusive estar en ocasiones completamente equivocados.

Por lo cual, es menester tener todo el cúmulo de información posible de cada paciente y detenerse un poco a pensar en la necesidad de comenzar nuestra terapeutica, con tratamientos lo menos invasivos posibles, es decir tratamientos médicos durante 1 año y posteriormente, en base a la respuesta del paciente, seguir avanzando hacia tratamientos minimamente invasivos, o hacia tratamientos quirurgicos propiamente dichos (RTUP, prostatectomia abierta, entre otros).

En un trabajo excelente realizado por la División de Urología del Brigham and Women´s Hospital y la Harvard Medical School de Boston, un grupo de investigadores liderizados por Comiter, concluyeron que en pacientes con transtornos miccionales obstructivos de etiología no neurogénica, sin la presencia de hiperactividad del músculo detrusor, no parecen tener factor de riesgo urodinamicos, para que haya elevaciones del nitrogeno ureico y de la creatinina serica (disfunción renal).

En cambio cuando vemos pacientes con la "complacencia-distensibilidad vesical" disminuida y además asociada con una combinación de salida vesical obstructiva y la presencia de hiperactividad del músculo detrusor, el riesgo de disfunción renal estará significativamente elevado.

Esto podríamos considerarlo una clarísima indicación de tratamiento, para la salida vesical obstructiva, cualquiera sea su modalidad.

Los datos arriba mencionados, se están utilizando, desde hace varios años, tanto en congresos internacionales, como en symposium de actualización de conceptos, referentes a la obstrucción urinaria de la salida vesical, y por ende, han cambiado radicalmente el rumbo y los conceptos con los cuales, miles de urólogos en el mundo entero habían sido formados, conllevando tambien a un nuevo rumbo en los enfoques terapeuticos de las enfermedades prostaticas.

Muchos de los sintomas urinarios que durante años han sido asociados inequivocamente a crecimiento prostático obstructivo sintomático, podrían no ser secundarios a la obstrucción urinaria de la salida vesical, lo cual abre posibilidades diagnosticas variadas que debemos conocer para su diagnostico preciso.

El estudio de BLSA (Baltimore Longitudinal Studying Aging), reveló que solo dos síntomas aumentaron con la edad, y éstos fueron la disminución y fuerza del chorro urinario y la sensación de no vaciar completamente de orina la vejiga.

Muchos sintomas de prostatismo podrian aparecer y desaparecer, demostrado por estudios realizados sobre todo cuando se toma la determinación de observar al paciente, es decir, conducta expectante (observación), denominada internacionalmente como WW (watchful and waiting) o traducida al español (OYE) observar y esperar.

En un trabajo de investigación, llevado a cabo por el profesor Nakamura, de la Universidad de Tokio, se demostró que la frecuencia urinaria presentada por hombres de edad madura durante las horas nocturnas, fué debida principalmente a un aumento de la diuresis y no a una obstrucción de la salida vesical. Además se demostró, que dichos pacientes presentaban una capacidad vesical reducida producto de cambios de la microestructura vesical por la edad.

Según un estudio realizado por Oesterling (Ann Arbor-Michigan) en una comunidad (Olmstead County Study), la mayoria de los pacientes (90%), tenían síntomas urinarios leves o moderados y por éste motivo es que han tenido gran receptividad entre médicos y pacientes, los tratamientos médicos para el crecimiento prostático sintomático, así como tambien, las conductas de observación (WW) de pacientes con baja puntuación en el Score o Cuestionario de sintomas prostáticos (SPSP, IPSS, AUAss), como veremos y ampliaremos más adelante.

Los síntomas urinarios, como hemos visto hasta ahora son causados principalmente por el crecimiento de la glándula prostática, bien sea por crecimiento prostático benigno, bien sea por inflamación de la glándula (sindromes de prostatitis), o bien sea por el crecimiento maligno de la glándula (cancer prostático), lo cual producirá sin duda alguna, compresión de la uretra prostatica y alteración de la salida vesical, causando por lo tanto problemas para orinar de manera satisfactoria.

Algunas veces el paciente tendrá infección urinaria, ocasionandole ardor o dolor al orinar, así como frecuencia urinaria, urgencia miccional y tenesmo vesical, sensación que se produce al final de la micción, con una sensación y compulsividad de querer seguir orinando, por cuanto se tiene la sensación de no haber podido vaciar completamente la vejiga de orina. En etapas iniciales del crecimiento prostático, el músculo detrusor de la vejiga puede todavía expulsar la orina a través de la uretra comprimida, a pesar de la obstrucción que representa la próstata, al contraerse más fuerte.

Pero si la obstrucción continúa y no se alivia, el músculo vesical se torna más grueso, menos elástico y con más tejido conjuntivo. Perderá su capacidad de adaptarse a volumenes de orina progresivamente crecientes (distensibilidad y acomodación) y por ende dicho músculo detrusor se volverá más sensible e irritable contrayéndose en ocasiones no propicias, dando como resultado una fuerte e imperiosa necesidad de orinar (urgencia urinaria) y a veces inclusive llegar a la incontinencia de urgencia, precisamente por ésa falta de complacencia en adaptarse a los volúmenes de orina que se van acumulando progresivamente, lo que se denomina hiperactividad vesical.

Algunos pacientes, tendrán problemas vesicales y renales, producto de la obstrucción infravesical de origen usualmente prostático y por ende éstos pacientes tendrán los sintomas relacionados a los órganos involucrados.

Un estudio llevado a cabo por Oesterling, Lieber y Jacobsen, demostró que hombres que tienen una historia familiar de crecimiento prostático benigno, podrían tener un riesgo mayor de tener síntomas urinarios imputables al agrandamiento de su glándula prostática. Si ésos parientes han tenido crecimiento prostático, en edades jóvenes el riesgo será aún mayor.

Este dato, pudiera influir en abordar con más precocidad a pacientes jóvenes con antecedentes familiares de crecimiento prostático benigno, al igual que a pacientes con antecedentes familiares de cáncer prostático.

Es decir, tener antecedentes familiares de crecimiento prostático benigno sintomático y/o de cáncer prostático, hará más precoz la aparición de síntomas urinarios en la descendencia, por lo cual se deberán adelantar las pesquisas en ésas poblaciones de mayor "riesgo"

HIPERACTIVIDAD VESICAL

Desde que Bates, Whiteside y Turner Warwick en 1970, introdujeron el termino Inestabilidad o Hiperactividad del detrusor para describir las contracciones involuntarias o no inhibidas del músculo detrusor de la vejiga, cuando ésta en fase de llenamiento y el paciente está intentando inhibir la micción, los urólogos de todo el mundo han visto acrecentar su importancia en numerosos aspectos del quehacer urológico diario.

NO NOS OLVIDEMOS QUE LA FUNCION DE LA VEJIGA URINARIA ES PERMITIR UNA ACOMODACION URINARIA INTRAVESICAL, A BAJA PRESION DURANTE LA FASE DE ALMACENAMIENTO Y PRODUCIR UNA CONTRACCION VESICAL CON LA PRESION ADECUADA PARA LLEVAR A CABO LA FASE MICCIONAL.

Al afectarse la fase de almacenamiento vesical con una mala distensibilidad-compliance y una mala acomodación urinaria tendremos un estado de hiperactividad vesical.

Al punto que la hiperactividad vesical, puede estar asociado en las mujeres y en los hombres con la incontinencia urinaria de esfuerzo con la obstrucción de la salida vesical, y en todos aquellos procesos, que alteran la distensibilidad de la vejiga urinaria, como los estados de hipersensibilidad ,en éstos últimos, unido a vejigas miogénicas, que alteran el comportamiento de la vejiga.

Es tan importante, saber a fondo, su etiología y sobre todo su manejo terapeutico, que hará que tengamos, en muchas patologias urinarias, una evolución clínica, mucho más apropiada, tanto para el paciente, como para el médico.

Uno de los grandes errores que se han cometido con el objetivo de desarrollar alternativas terapeuticas diferentes para los pacientes con obstrucción de la salida vesical, es haber incriminado a la resección prostática transuretral, llamada aún hoy, el "Gold Standard" de los tratamientos prostáticos, como responsable por los "malos resultados" postquirurgicos, que de manera equivocada se le imputaban a la tecnica, cuando en realidad en muchas ocasiones, era el músculo detrusor de la vejiga, con su alteración anatómica-

funcional, hoy ya ampliamente demostrada, la que originaba muchos de los síntomas urinarios molestos que el paciente padecía en el postoperatorio.

En casos donde el paciente mostraba episodios de incontinencia urinaria de urgencia, en el periodo postoperatorio, se le imputaba, a la tecnica utilizada y muchas veces al cirujano y en muchas ocasiones, ninguno de los dos era el culpable de la situación.

Era más bien la presencia de una vejiga hiperactiva con sus contracciones no inhibidas y todo su cortejo de síntomas caracteristicos, la causa de dicha situación.

El manejo de ésta conducta anormal de la vejiga urinaria estará dirigido a eliminar cualquier problema asociado y mejorar la función del almacenamiento urinario con lo cual obtendremos excelentes resultados clínicos.

Sabemos que la hiperactividad vesical, podría ocurrir de manera natural entre un 10 a 15 % de la población y puede ser sintomática o asintomática.

Pero en cambio, tenemos que en las mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo, la incidencia de hiperactiviad vesical, puede llegar a ser hasta del 50%.

Entre un 50 a un 75% de hombres con obstrucción de la salida vesical, de diferentes grados, tendrán hiperactividad o inestabilidad del detrusor, previos al tratamiento y ésto es importante comunicarselo al paciente, por cuanto de ése porcentaje, entre un 1 y un 55% de los pacientes tratados, podrían quedar con dicha inestabilidad o hiperactividad vesical, por lo cual se hace importante manifestarle al paciente, ésta posibilidad, para que no se convierta en un percance orgánico y psicologicamente significativo.

Pacientes por arriba de 60 años, que no estén obstruidos, es decir que presenten una uroflujometría con una presión máxima del detrusor dentro de los limites de la normalidad, tendrán en el estudio urodinámico, especificamente en la cistometria de llenamiento los siguientes hallazgos: un 41% aproximadamente tendrán hiperactividad vesical,un 32% tendrán contractilidad deficiente del musculo detrusor un 11% tendrán la combinación de hiperactividad vesical con contractilidad deficiente del detrusor y un 16% tendrán un estudio cistométrico normal.

Como vemos, si sumamos los grupos con hiperactividad tendremos que más de la mitad de los pacientes que tengamos sin criterios de obstrucción urinaria infravesical, podrián mostrar sintomatología de hiperactividad, con lo cual se recomienda tratar a éstos pacientes más por sus síntomas, que por los criterios o respaldo urodinámico que se tengan de sus sintomas.

En el caso de mujeres que presentan incontinencia urinaria de esfuerzo coexistiendo con hiperactividad vesical, ésta se resolverá hasta en un 80%, con el propio tratamiento quirurgico. Estas pacientes tendrán una particularidad y es que su uretra se relajará y se abrirá, precisamente antes de la contracción vesical no inhibida, caracteristica de las vejigas hiperactivas.

Sabemos de igual modo, que las histerectomias y otras cirugías pélvicas, podrían provocar hiperactividad vesical, implicando tanto una posible lesión de denervación periférica producto de la cirugía, como lesiones de debilidad en el

soporte musculoaponeurotico y se presenta aún con mayor incidencia, en aquellas mujeres sometidas a varias cirugías pélvicas.

El cuarteto sintomatico caracteristico de una vejiga hiperactiva lo constituyen la frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria e incontinencia de urgencia.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS VEJIGAS HIPERACTIVAS

El diagnostico diferencial se hace con estados que tambien produzcan situaciones de hiperactividad vesical, como son las infecciones urinarias, las cistitis intersticial, las cistitis por radioterapia (cistitis actinica), las cistitis por quimioterapia y el carcinoma in situ entre otros, así como sindromes neurológicos tipo esclerosis multiple, enfermedad de Parkinson y secuelas de accidentes cerebrovasculares.

La evaluación por parte del urólogo, deberá excluir cualquier otro problema para realizar un diagnostico correcto de la inestabilidad o hiperactividad del detrusor. Por eso, tanto al examen físico como a nivel de examenes de laboratorio, se deberán incluir todos los posibles hallazgos que nos lleven a otros diagnosticos.

A nivel del estudio urodinámico, debemos tratar de evocar el problema o transtorno, con cistometrías de provocación, con cambios de postura del paciente, cambiando la tasa de infusión del medio distensor de la vejiga (bien sea aire, o preferentemente agua), mover las piernas, marchar, toser, incorporarse, mojarse las manos o realizar la infusión con soluciones de temperatura diferente.

Cuando la presión basal de la cistometría aumente de manera brusca, por arriba de 15 cm de agua, se tratará entonces, de una contracción no inhibida y por estaremos en presencia de una hiperactividad del detrusor.

Esto deberá unirse a la sintomatología antes mencionada para poder diagnosticar una hiperactividad del detrusor, porque si no, podríamos estar confundiendonos, con cualquier otra patología que altere la distensibilidad normal (complacencia) de la vejiga y que haga que ésta sea incapaz de relajarse y aceptar volumenes progresivamente crecientes de liquido o CO_2 intravesical.

Tenemos por ejemplo, que vejigas hipertroficas o fibróticas por diferentes etiologías, pueden tambien comportarse de una manera anormal y ocasionar aumentos de la presión vesical en fase de llenamiento, con la posible confusión con la hiperactividad vesical.

En los pacientes con crecimiento prostatico benigno, se ha demostrado un cambio en la cantidad de tejido conjuntivo del musculo detrusor, en relación directa con el grado de hipertrofia vesical evidenciado por ecosonografía (radio tejido conjuntivo:músculo liso vesical), trabajo recientemente realizado y publicado en el Journal de Urología del mes de Marzo 1999 por Inui y colaboradores de la Universidad de Kioto-Japón. Ellos determinaban el peso vesical a través de ecosonografía y ésto daba una medida del grado de hipertrofia muscular de la vejiga. Concluyeron que al analizar muestras de musculo vesical encontraron un aumento del tejido conjuntivo, junto a una hipertrofia-hiperplasia del musculo liso, que se sumarían a la obstrucción

infravesical (por el crecimiento prostatico benigno, entre otros causas), en el desarrollo de la hipertrofia vesical.

El tratamiento de la hiperactividad vesical, teoricamente, podría tomar mucho tiempo en obtener respuestas satisfactorias, sobre todo en aquellos casos donde su origen sea por obstrucción de la salida vesical, lo cual, como sabemos, es un proceso que toma años y en un 8-20% de los casos, los síntomas podrían persistir aún despues del tratamiento.

Sin embargo en la practica clínica, la mejoría sintomática en la mayoría de los pacientes, es bastante rápida. La mayoría de los pacientes se beneficiarán enormemente, de las medicaciones anticolinergicas.

Este aspecto debemos tenerlo bien presente, por cuanto, en los pacientes que sometemos a cirugía prostática para alivio de la salida vesical, tendrán contracciones no inhibidas del detrusor y el poder saberlo antes de la operación, nos evitará una situación embarazosa con el paciente y con sus familiares, por cuanto el paciente, con toda probabilidad, estará en muchos casos, peor despues de operado que antes.

Todo cambiará, si sabemos utilizar lo mejor posible, las medicaciones que abajo se mencionan.

A continuación detallaré, las posibles alternativas terapeuticas:

TRATAMIENTOS PARA LA HIPERACTIVIDAD VESICAL

I) Mejorando la distensibilidad-capacidad vesical, al inhibir o mejorar la hiperactividad vesical y disminuir la hipersensibilidad al llenado vesical (sensibilidad propioceptiva y nociceptiva).

A) TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS

1) Fármacos parasimpáticoliticos-anticolinérgicos-antimuscarínicos
   - -bromuro de propantelina (Probanthine®)
   - -hyosciamina (Cystopaz®-Levsin®-Levsinex®)
   - -glicopirrolato (Robinul®)
   - -escopolamina (Pamine®)
   - -darifenacina y vamicamida
   - -tolterodine (Detrol-Detrusitol®)
2) Antidepresivos tricíclicos
   - -clorhidrato de imipramina (Tofranil®)
   - -doxepin (Sinequan®)
   - -duloxetine-análogo del fluoxetine (Prozac®)
3) Relajantes musculotrópicos
   - -cloruro de oxibutinina oral e intravesical (Ditropan®-Retevén®)
   - -clorhidrato dediciclomina (Bentyl®)
   - -clorhidrato de flavoxate (Urispas®-Genurin®)
   - -trospium
   - -propiverina
4) Tranquilizantes, sedantes e hipnóticos
   - -barbitúricos
   - -hipnóticos

-sedantes

5) Antagonistas del calcio
   -nifedipina (Adalat®-Nimotop®-Verapamil®-Cardizem®)
   -terodiline (Micturin®)
6) Facilitadores de los canales de Potasio
   -Pinacidil®
7) Agonistas o Facilitadores del GABA
   -baclofen (Lioresal®)
8) Análogo de la Vasopresina
   -acetato de desmopressin (DDAVP®)
9) Inhibidores de las prostanglandinas (AINE)
   -ibuprofen
   -diclofenac
   -piroxicam
   -aceclofenac
   -meloxicam
10) Estimulantes beta-adrenérgicos (Broncodilatadores-Broncolíticos)
   -terbutalina (Bricanyl®)
   -clorhidrato de clenbuterol-NAB 365 (Ventipulmin®)
11) Dimethyl-sulfoxide (DMSO®)
12) Tratamientos hormonales-estrógenos
   -estrógenos conjugados equinos (Premarin®)
   -estriol (Ovestin®)
   -estradiol (Progynova®-Oestragel®-Vagifen®- Estring®)

   Tratamientos hormonales-progesterona
   -medroxiprogesterona (Provera®)
13) Fitofármacos-Fitoestrógenos

B) TERAPIAS CONDUCTUALES (modificadores del comportamiento)
1) Reentrenamiento vesical
2) Fisioterapia muscular
   a) Mejoramiento de la postura corporal-muscular
   b) Entrenamiento y refortalecimiento del piso pelvico muscular (conos-ejercicios de Kegel-aditamentos mecanicos)
   c) Biofeedback de la musculatura pélvica y abdominal
3) Estrategias conductuales para manejar la urgencia urinaria.
4) Psicoterapia

C) TERAPIA INTERFERENCIAL
D) FACILITACION PROPIOCEPTIVA NEUROMUSCULAR (FPN)
E) ESTIMULACION ELECTRICA DEL PISO PELVICO (EEPP)
F) PROCEDIMIENTOS BAJO ANESTESIA
1) NO QUIRURGICOS
   TERAPIAS INTRAVESICALES
   a) Capsaicina® intravesical

b) Resiniferatoxina® intravesical
c) Cloruro de oxibutinina (Ditropan®-Reteven®) intravesical (sin anestesia)

TERAPIAS INTRATECALES
a) Clonidina intratecal

2) QUIRURGICOS
I) Procedimientos quirurgicos endoscópicos
a) Sobredistensión vesical (Hidrodistensión con denervación vesical)
II) Procedimientos quirurgicos abiertos (no endoscópicos)
a) Cistolisis
b) Procedimientos de interrupción de la inervación (denervación)
1) A nivel central
a) Bloqueo subaracnoideo
2) A nivel periférico
a) Rizotomia sacra anterior y posterior (S2-S4)
b) Rizotomia sacra selectiva
c) Neuromodulación crónica sacra bilateral
3) A nivel perivesical
a) Denervación vesical transvaginal ó procedimiento de Ingelman-Sundberg.
4) A nivel vesical
a) Inyección transvesical de Fenol (neurolisis)

c) Recolocación del cuello vesical y uretra proximal en la mujer, en una posición intraabdominal (cura de IOE) concomitante con la colpoperineoplastia anterior y/o posterior, en el caso de presentar prolapsos genitales.
d) Enterocistoplastia de aumento
e) Miomectomia del detrusor
f) Derivación urinaria

G) PSICOTERAPIA-HIPNOTERAPIA
H) ACUPUNTURA
I) MEDIDAS GENERALES

Las manifestaciones clínicas atribuidas al crecimiento prostático, incluyen síntomas de prostatismo, obstrucción uretral prostática, disfunción vesical, bien sea por contractilidad deficiente del detrusor, o por hiperactividad del detrusor, urgencia sensorial, infección del tracto urinario, retención urinaria de grados diferentes, insuficiencia renal y hematuria.

Es difícil precisar la prevalencia de cada una de ellas. Debemos aclarar, que los síntomas asociados al crecimiento prostático, pueden no ser

secundarios a la obstrucción. Por otro lado, hay poca correlación entre el tamaño prostático y la presencia de síntomas obstructivos importantes del trayecto de salida vesical.

Es más evidente, el diagnóstico clinico del crecimiento prostático benigno, que la evidencia histológica del mismo. Además, muchos de los sintomas que durante siglos han sido asociados inequivocamente, a crecimiento prostático, podrían no ser secundarios a la obstrucción de la salida vesical.

El estudio de BLSA (Baltimore Longitudinal Studying Aging), reveló que solo dos síntomas aumentaron con la edad, y éstos fueron la disminución y fuerza del chorro urinario y la sensación de no vaciar completamente de orina la vejiga.

Muchos sintomas de prostatismo, podrian aparecer y desaparecer, demostrado por estudios realizados, sobre todo cuando se toma la determinación de observar al paciente, es decir conducta expectante (observación)

En un trabajo de investigación, llevado a cabo por el profesor Nakamura, de la Universidad de Tokio, se demostró que la frecuencia urinaria, presentada por hombres de edad madura, durante las horas nocturnas, fué debida principalmente a un aumento de la diuresis y no a una obstrucción de la salida vesical. Además se demostró que dichos pacientes presentaban una capacidad vesical reducida.

Según un estudio realizado por Oesterling en una comunidad Olmstead County Study, la mayoria de los pacientes (90%), tenían síntomas urinarios leves o moderados y por éste motivo, según el autor es que han tenido gran receptividad entre médicos y pacientes, los tratamientos médicos para el crecimiento prostático sintomático, así como tambien las conductas de observación (WW u OYE) de pacientes con baja puntuación en los diferentes Cuestionarios de sintomas prostáticos (AUAss, IPSS, SPSP), como veremos y ampliaremos más adelante.

Algunas veces el paciente tendrá infección urinaria, ocasionandole ardor o dolor al orinar, así como frecuencia urinaria, urgencia miccional y tenesmo vesical, sensación que se produce al final de la micción, con una sensación y compulsividad en querer seguir orinando, por cuanto se tiene la sensación de no haber podido vaciar completamente la vejiga.

En ocasiones podremos ver a un paciente que acude por sangramiento urinario, que podría llegar a ser importante, sobre todo, en pacientes con glandulas voluminosas por arriba de 50 gramos.

En etapas iniciales del crecimiento prostático, el músculo detrusor de la vejiga puede todavía expulsar la orina a través de la uretra comprimida, a pesar de la obstrucción que representa la próstata, al contraerse más fuerte.

Pero si la obstrucción continúa y no se alivia, el músculo vesical, se volverá más fuerte, menos elástico, sus paredes se tornarán más gruesas y perderán su capacidad de adaptarse a volumenes de orina progresivamente crecientes y por ende dicho músculo detrusor se volverá más sensible o irritable, contrayéndose en ocasiones no propicias, dando como resultado, una fuerte e imperiosa necesidad de orinar (urgencia urinaria) y a veces inclusive llegar a la incontinencia de urgencia, precisamente, por ésa falta de complacencia del

músculo detrusor en adaptarse a los volúmenes de orina que se van acumulando progresivamente, lo que denominamos hiperactividad vesical.

En ocasiones el paciente podría tener problemas para expulsar la orina a través de la uretra. Esto significa que la vejiga podría no vaciarse completamente. Por lo tanto el paciente, estaría en riesgo de una retención aguda de orina, es decir, subitamente el paciente no podría orinar.

Algunos pacientes, tendrán problemas vesicales y renales, producto de la obstrucción infravesical de origen prostático y por ende, éstos pacientes tendrán los sintomas relacionados con los órganos involucrados.

Un estudio llevado a cabo por Oesterling, Lieber y Jacobsen, demostró que hombres que tienen una historia familiar (padre-abuelos) de crecimiento prostático, podrían tener un riesgo mayor de presentar síntomas urinarios imputables al agrandamiento de su glándula prostática. Si el padre del paciente ha tenido crecimiento prostático en edades jóvenes (por debajo de 50 años), la probabilidad de tener sintomas urinarios será aún mayor.

Este dato pudiera influir en abordar con mayor precocidad al paciente jóven con antecedentes familiares de crecimiento prostático, al igual que a pacientes con antecedentes familiares de cáncer prostático.

¿PARA QUE DEBERIA UN PACIENTE VISITAR AL UROLOGO?

1) DETECTAR PRECOZMENTE EL CANCER PROSTATICO

No debemos olvidar que el cáncer es curable cuando se detecta precozmente.

Debemos recordar que en las etapas iniciales, el cancer prostático no produce síntomas y por lo tanto solamente las revisiones urológicas periódicas, a través del tacto rectal prostático y la realización anual o semestral de los marcadores tumorales como por ejemplo, el antigeno prostático específico (PSA), en todas sus modalidades, como tambien la practica de la ecosonografía prostática endorectal, permitirán al urólogo el diagnostico precoz del cancer de próstata en un momento en que todavía pueda estar localizado y curable (intraglandular), desde el punto de vista terapéutico.

2) DIAGNOSTICAR PROBLEMAS PROSTATICOS DE INDOLE VARIADA

El crecimiento prostático benigno, la inflamación de la misma (sindromes de prostatitis), o el cáncer prostático, pueden ser los causantes de la sintomatologia urinaria que presente el paciente.

El paciente nunca deberá pensar que si tiene trastornos urinarios, éstos serán debidos sólo a procesos de tipo tumoral. Afortunadamente de las tres patologías que afectan la glándula próstatica, el cancer es con seguridad, la menos frecuente.

El examen anual o semestral, o más frecuente en caso de presentar sintomatologia urinaria, podría evitar las serias consecuencias de una enfermedad prostática avanzada, bien sea de origen benigno o bien sea de origen maligno.

3) EVITAR PROBLEMAS DE INDOLE SEXUAL POR DESCONOCIMIENTO

Puesto que tener cualquier tipo de afección prostática, no diagnosticada a tiempo, podria repercutir en la esfera sexual, con todas sus consecuencias, tanto a nivel personal, con la consabida perdida de autoconfianza, que como un circulo vicioso, agravará la deficiencia sexual, que el paciente jamás asociaría a problemas prostáticos, como a nivel de la pareja, la cual se resentirá a veces incluso de manera definitiva y todo ésto por no haberse sometido en su momento, a revisiones urológicas periódicas.

4) PARA EL DIAGNOSTICO PRECISO DE CUALQUIER SINTOMA/SIGNO URINARIO QUE DEBA SER ESTUDIADO UROLOGICAMENTE.

Los más variados sintomas o signos urinarios deben ser objeto de estudio urológico como por ejemplo la incontinencia urinaria en el hombre y en la mujer a cualquier edad, desde su infancia hasta las edades más avanzadas.

La presencia de tumoraciones en el área urológica (renal, vesical, prostática, peneana, testicular)

La coexistencia de prolapsos genitales en la mujer de grados y tipos diversos, con la presencia de incontinencia urinaria.

La presencia de sangre en la orina (hematuria) en el uroanalisis simple, deberá ser estudiado por un profesional de la urología, ya que entre los diagnosticos probables están la enfermedad calculosa (litiasis renal), las enfermedades tumorales (de riñon, de ureteres, de vejiga, de próstata), las enfermedades infecciosas del arbol urinario (crónicas o agudas), enfermedades de tipo renal (glomerulonefritis de diversas etiologías), así como de enfermedades de origen congénito (como los problemas de poliquistosis renal, riñon en herradura, entre otras) y las malformaciones vasculares (fistulas arteriovenosas).

La presencia de infecciones urinarias a repetición,tanto en el hombre como en la mujer, hacen necesaria la investigación urológica.

La presencia de sintomatología urinaria tipo frecuencia-urgencia-incontinencia, que no ceda a tratamientos habituales y sencillos, hace que tengamos que profundizar en los estudios urologicos ya que podríamos estar en presencia de una cistitis intersticial o de una sindrome de hiperactividad vesical, tan frecuente sobre todo en poblaciones femeninas y con tanta repercusión en la calidad de vida de los pacientes afectados.

En la mujer, la presencia de tumoraciones vaginales en conjunto con problemas de dolor en el coito (dispareunia), ya que podrían corresponder a diverticulos suburetrales entre otros diagnosticos probables.

En la población infantil, la presencia de episodios de incontinencia urinaria tanto diurna como nocturna (enuresis) que no se controlen y que lleguen a edades escolares, edades de adolescencia o inclusive universitarias (adultez temprana). O aquellos episodios de incontinencia o de transtornos miccionales en edades infantiles, juveniles adultas, que no tengan ninguna explicación para el paciente, pero que sin embargo afecten su calidad de vida.

¿ <u>CUANDO VISITAR AL UROLOGO POR MOTIVOS PROSTATICOS</u> ?

1) Cuando el paciente tenga sintomas urinarios molestos, o perciba sintomas urinarios que no tenía con anterioridad.

2) Cuando el paciente tenga síntomas urinarios unidos a la aparición de infecciones urinarias y en muchas ocasiones, infecciones urinarias sin explicación alguna y sin síntomas relacionados con la esfera urinaria.

3) Cuando el paciente tenga ardor urinario-disuria (antes, durante o despues de orinar).

4) Cuando el paciente tenga sintomas referidos a la esfera sexual, bien sea durante el coito, referido a su capacidad erectiva peneana, o referido al momento de la eyaculación, tipo ardor, dolor o total ausencia de sensaciones placenteras, o la presencia de sangre en el eyaculado (hemospermia), o perciba una brusca o progresiva ausencia de apetito sexual, o un cambio negativo en su rendimiento sexual

5) Cuando el paciente quiera realizarse un chequeo urológico-prostático a cualquier edad y por motivos diversos.

6) Cuando los ascendientes más directos del paciente, padre o abuelo paterno, hayan fallecido de cancer prostático o hayan tenido crecimiento prostático benigno o enfermedades urológicas familiares, muchas veces de etiología congénita y que no hayan sido aclaradas.

7) Cuando el paciente tenga cualquier duda que se relacione con la esfera urológica, lo cual haga necesario la entrevista con un médico para aclararlas, sobre todo si se ha generado una cancerofobia por los antecedentes urinarios que podría tener el paciente.

Las revisiones urológicas prostáticas, deberían ser anuales, siempre y cuando el paciente no tenga síntomas urinarios, o algún otro problema urinario-prostático, puesto que si los tuviera, debería acudir más frecuentemente (cada 4 a 6 meses).

DIAGNOSTICO DEL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO COMO CAUSA DE LOS TRANSTORNOS SINTOMATICOS DEL VACIAMIENTO URINARIO

El diagnóstico clínico de pacientes con sintomatología urinaria baja, irritativa-obstructiva (prostatismo) o sintomas de vaciamiento y llenamiento urinario vesical como son denominados hoy en dia, deberá enfocar cuatro aspectos muy importantes que son: investigación de los sintomas urinarios, precisar clínicamente la presencia del crecimiento prostático, confirmar con exámenes especiales la obstrucción del vaciamiento urinario y por último esclarecer o evidenciar las posibles repercusiones del musculo detrusor sobre la sintomatologia del paciente.

a) INVESTIGACION DE LA SINTOMATOLOGIA URINARIA

CUESTIONARIO O SCORE DE SINTOMAS y MOLESTIAS UROLOGICAS

Las respuestas claras y concisas por parte del paciente, en relación a una serie de aspectos relacionados con su salud urinaria, ayudarán al urólogo a decidir si los síntomas urinarios son leves, moderados o intensos.

Deberá el urólogo, analizar un Cuestionario de síntomas prostáticos (AUAss,IPSS,SPSP) con las respuestas dadas por el paciente, sin inferir en ellas, ni antes ni despues de las contestaciones del paciente. Esto llevará a otorgar un puntaje determinado, que se correlacionará posteriormente con los demás hallazgos obtenidos en el resto de las investigaciones o pruebas realizadas sobre el paciente.

Hoy en día se utilizan Cuestionarios de sintomas urinarios, que son entregados a los pacientes, para su contestación privada en casa, sin la posible interferencia o participación del médico en las respuestas del paciente.

La decisión de tratar a un paciente que tiene sintomas urinarios molestos por crecimiento obstructivo de la glandula prostática, estará basado inicialmente en el grado de dificultad que el paciente experimente al momento de orinar y en segundo lugar a cómo y cuanto se altera la calidad de vida del paciente por los sintomas urinarios. Esto se ha erigido en uno de los aspectos más importantes y trascendentales, del manejo de los pacientes con crecimiento prostático obstructivo o sintomático.

Manteniendo igual el grado de obstrucción y de disfunción vesical, los síntomas y molestias originados por el crecimiento prostático variarán enormemente de paciente en paciente. Es decir, un mismo grado de obstrucción infravesical, podría originar diferentes respuestas sintomáticas en los pacientes (variabilidad interpersonal).

Además se sabe que la edad diminuye el flujo max (Qmax) y el volumen orinado en pacientes con prostatismo (sintomas urinarios bajos), por lo tanto hay que tener mucho cuidado, por cuanto no podrán ser atribuidos dichos síntomas a un aumento de la obstrucción de la salida vesical o a una disminución o fallo de la función del detrusor.

Debemos recordar que el 60% de los hombres de 80 años o más, no tiene obstrucción de salida vesical, comprobado urodinamicamente, por lo tanto si éstos pacientes tuvieran molestias, el urólogo podría equivocarse indicando cirugía, por lo cual se aconsejaría en éstos pacientes estudios urodinámicos de presión-flujo, para estar seguros.

Por tal motivo y además para comparar adecuadamente los tratamiento médicos y las terapias minimamente invasivas, así como las invasivas, se creó un cuestionario de síntomas lo más confiable posible, de manera de evaluar la severidad de los síntomas de los pacientes con crecimiento prostático benigno, causante de la obstrucción de la salida vesical.

Dicho Cuestionario o score de síntomas, tenía que ser práctico, válido y fácil de aplicar y que a su vez, que fuera capaz de detectar cambios clinicos significativos. La descripción de los pacientes en relación a sus síntomas urinarios siempre es importante, pero se debe tener mucho cuidado en su interpretación en relación al crecimiento prostático benigno (Kirby-St Bartholomew´s Hospital).

Esto se explica por lo que se ha expuesto anteriormente en relación a que los síntomas urinarios obstructivos ó síntomas miccionales (chorro urinario alterado, imperiosa necesidad de orinar, vaciamiento urinario incompleto y goteo urinario terminal), son indudablemente reflejo de la reducción en la distensión de la uretra prostática, usualmente por el crecimiento prostático presente.

En cambio en relación a los síntomas urinarios irritativos ó síntomas de llenamiento (frecuencia urinaria, urgencia miccional, incontinencia de urgencia, nocturia), la explicación se torna mucho más compleja y difícil, por cuanto otros factores podrían ocasionar la misma sintomatología y de hecho, confundirnos como por ejemplo, anormalidades sensoriales, la presencia de grandes volúmenes de orina residual, la presencia de adenomas importantes de la zona de transición (ZT) de la clasificación anatómotopográfica de McNeal y grados diferentes de denervación asociados a daños estructurales muchas veces definitivos del músculo liso del detrusor, producto de la obstrucción crónica del vaciamiento urinario, tendrán una responsabilidad importante en la génesis de la sintomatología urinaria irritativa.

Por lo antes mencionado, ha sido siempre una preocupación del urólogo, cuantificar de la manera más exacta y fidedigna posible, los síntomas y molestias, que tienen los pacientes portadores de crecimientos prostáticos sintomáticos.

En 1977, Boyarsky y colaboradores publicaron los resultados de un estudio realizado por urólogos y por la FDA (Food and Drugs Administration) de los Estados Unidos de Norteamerica, donde evaluaban la eficacia de los tratamientos farmacológicos para el crecimiento prostático benigno, a través de un Cuestionario de síntomas, con calificaciones o puntajes determinadas de acuerdo a la contestación del paciente y se inició desde entonces la aplicación masiva de los Cuestionarios de síntomas prostáticos, tan útiles para el médico urologo.

A pesar de que se han creado numerosos Cuestionarios de sintomas prostáticos, el indice Boyarsky se considerará siempre, el patrón fundamental para todos los que vinieron despues.

No debemos olvidar que el indice Boyarski, se creó con intenciones evaluativas, más que con propósitos discriminativos o predictivos. Ellos no discriminaban entre síntomas irritativos y síntomas obstructivos.

Se han ideado numerosos sistemas de evaluación de síntomas urinarios. Unos relacionados a los síntomas urinarios por si mismos, otros relacionados a los problemas causados por dichos síntomas en diferentes áreas de la vida del paciente encuestado, otros en cambio estarán enfocados hacia la calidad de vida del paciente que sufre los síntomas urinarios.

De éste modo han sido publicados numerosos cuestionarios de síntomas, propuesto por la American Urological Association (AUA) y respaldados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre ellos tenemos el de Boyarsky, Madsen-Iversen, éste último publicado en 1983, para seleccionar pacientes candidatos a prostatectomía., considerado un cuestionario discriminativo-predictivo y a la vez evaluativo.

El IPSS (International Prostatic Score Symptoms), AUAss y/o AUAsi (American Urological Association Symptoms Score o Symptom Index), HRQL (Health Related Quality of life), BPH II (BPH Impact Index), Problem Index (PI), BPHQoL9 (Benign Prostatic Hiperplasia Quality Life 9 item), que enfoca por parte de su creador el Dr Bertrand Lukacs de Paris no sólo los síntomas urinarios producidos por el crecimiento prostático obstructivo sino tambien la calidad de vida y la sexualidad de dichos

pacientes, lo cual lo convierte en un Cuestionario más completo, que será sin duda alguna utilizado como modelo, por su enfoque más global del paciente, no sólo visto como un problema urinario exclusivamente.

No nos olvidemos que hasta hace poco, existía la firme convicción, de que la hiperplasia prostática benigna o crecimiento prostático benigno, no afectaba la calidad de la vida sexual de dichos pacientes.

Sin embargo en el Meeting anual en 1997 de la American Urological Association (AUA), en la ciudad de New Orleans, Lukacs demostró que la edad y la severidad de los síntomas urinarios, afectan la percepción de la vida sexual de pacientes con crecimiento prostático benigno, adquiriendo éste aspecto un lugar importante en los enfoques de la valoración de los síntomas, de la calidad de vida y tambien en la valoración de los resultados de las diferentes modalidades terapeúticas, en los pacientes con crecimiento prostático benigno sintomático**.**

Los cuestionarios de sintomas prostáticos valorarán la calidad del vaciamiento urinario, la frecuencia urinaria, la intermitencia del chorro urinario, la presencia o no de urgencia urinaria, la calidad del chorro urinario, el estar obligado o no, a realizar pujo o esfuerzo para comenzar a orinar y por último valorarán las veces que el paciente se tiene que despertar en la noche para ir a orinar.

Se supone que todos éstos puntos tocarán o englobarán los aspectos más importantes desde el punto de vista sintomático. El más usado de ésto cuestionarios de síntomas es el de la IPSS y el de la AUAss.

El propósito primordial de la AUAss fué ser evaluativo. Se ha usado para medir los resultados en las diferentes modalidades de tratamiento para el crecimiento prostático benigno sintomático. Sin embargo de manera implícita iba un propósito discriminativo para cuantificar las molestias urinarias en los pacientes que acudían a la consulta.

Kirschner en 1985 decía que la validez de un cuestionario de síntomas dependía del propósito con el cual se utilizara, lo cual según nuestro punto de vista es un frase de extraordinaria vigencia y utilidad.

En el cuestionario de la AUAss, los síntomas se clasificarán en leves, cuando el puntaje vá de 0 a 7 puntos, síntomas moderados, cuando el puntaje vá de 8 a 19 puntos y severos, cuando el puntaje vá de 20 a 35 puntos.

Debemos recordar que dicha clasificación es arbitraria y no deberá usarse en el despistaje del crecimiento prostático benigno.

La recomendación que se le hace al urólogo, es que deberá esforzarse en adaptar dicho cuestionario de síntomas urinarios, a cada paciente en particular, considerando su nivel educativo y cultural, e inclusive su status socioeconómico y sobre todo deberá realizarse una validación linguistica y cultural de dichos cuestionarios (Boyle-Eur Urol 29(1):7-11, 1996)

Esto se ha realizado ya en 6 paises europeos, con el fin de que haya una comprensión adecuada de todas las preguntas, por cuanto habrá diferencias en el lenguaje y en la cultura autoctona de cada región, que a la postre redundarán en una mala interpretación de las preguntas y por ende a una mala calificación del cuestionario, por respuestas inadecuadas.

Ambos factores, son sumamente importantes, según urólogos de la talla internacional de Roger Kirby de Londres, de Peter Boyle en Milán, o de Claus Roehrborn de Dallas-Texas, por nombrar algunos de los más conocidos. Ellos demostraron las marcadas diferencias en la percepción del impacto de los síntomas prostáticos, en pacientes de paises como Francia, Alemania, Italia, Holanda y Gran Bretaña.

Inclusive han recomendado profundizar en ésta linea de investigación para determinar, las percepciones culturales del crecimiento prostático benigno y los efectos de ésas percepciones, si las hubiera, sobre los resultados de los diferentes tratamientos aplicados a pacientes de diferentes niveles educativos, culturales y socioeconómicos, de los cuales por ejemplo se sabe, que los de un mejor nivel educativo y de mayores ingresos, necesitarán una mejoría mayor, en relación a la severidad de los síntomas, reflejados en el cuestionario respectivo, para que per-ciban una mejoría similar en relación a las molestias y a su calidad de vida éstos dos últimos parámetros, tambien "medidos" a través de cuestionarios.

Esto ha hecho que urólogos europeos, hayan recomendado , que los resultados de estudios de investigación sobre aspectos de sintomatología urinaria y de calidad de vida relacionada a los sintomas urinarios, en paises determinados, no se apliquen a otros paises, aún de la misma zona cultural y social.

Dejando abierta la necesidad de crear, un cuestionario de síntomas específicos para cada país en particular, como lo han recomendado los brasileños, es importante usar frases o palabras, que el paciente pueda entender de manera fácil, para que así, las contestaciones, sean lo más fidedignas posible, que a fin de cuenta, ayudarán a la correcta toma de decisiones, por parte del médico urólogo.

A éste respecto, diré que el cuestionario de sìntomas que más se está utilizando en el mundo entero, es el IPSS o (International Prostate Symptom Score) y el AUAss (Asociación Americana de Urologia Symptom Index), y aun así, son bastante dificiles de entender, a nuetro modo de ver, para la población latinoamericana, por cuanto no sólo son difíciles de asimilar con preguntas enfocadas de manera ambigua, sino que son muy complicados para calificar, debido a las contestaciones disímiles de los pacientes y a las circustancias que rodean la respuesta de cada paciente y que en definitiva alterarán la puntuación que se le otorgue a dicha respuesta, por cuanto sin duda alguna el médico debe otorgar una puntuación muy subjetiva.

Hay dos estudios de investigación que son dignos de mencionar, por cuanto han querido puntualizar todos los aspectos anteriormente mencionados.

En primer lugar tenemos el estudio realizado por el AUA Measurement Committee (Barry y colaboradores), donde trataron de determinar la significación del crecimiento prostático benigno, como entidad que afecta la salud de los paciente portadores de la misma.

Trataron de determinar cúanto debían cambiar los indices de sintomas de la AUA para ser percibidos favorablemente por los pacientes. Se estudiaron 1.218 pacientes y se llegó a la conclusión de que los hombres percibían una

ligera mejoría inicial, cuando su score de síntomas se reducía en 3.1 puntos (AUAss) y a nivel de BPH Impact Index, la media de la disminución fué de 0.4 puntos.

El 75% de los hombres que se consideraron ligeramente mejorados, tenían una caida del score de por lo menos 2 puntos en contraste con un 39% de hombres que se consideraron no mejorados o inclusive empeorados.Y cuando la caida era de 4 puntos, el 60% se consideraron ligeramente mejor y el 23% se consideraron no mejorados o empeorados.

Sin duda alguna la asociación del AUAss y el HPB Impact Index, se correlacionan muy bien con la evaluación global del paciente de sus sintomas urinarios bajos por lo cual se recomiendan ampliamente para la practica clínica diaria.

En los actuales momentos donde los urólogos tenemos numerosas opciones para el tratamiento y el manejo de los síntomas urinarios de vaciamiento o de llenamiento vesical, la posibilidad de contar con éstos dos indices, resultará muy útil y necesario. Ellos proveerán escalas uniformes y universales para valorar los resultados.

El otro estudio que es digno de mencionar, fué el que realizó la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (Hunter), donde enfocaron el status de salud y la calidad de vida de hombres británicos con síntomas urinarios bajos.

Se sabe que el 25% de todos los hombres de edad media tienen sintomas urinarios en grado moderado o avanzado, ocasionados por el crecimiento prostático benigno.

Para determinar el status general de salud y la calidad de vida de los hombres con síntomas urinarios, se realizó un cuestionario llamado el SF-36. Se lograron respuestas en el 84% de los hombres encuestados. La mitad de los hombres con síntomas urinarios moderados o avanzados, reportaron interferencia en sus actividades diarias, de manera ligera.

Las conclusiones de éstos investigadores fueron que indudablemente el status general de salud y la calidad de vida, se deterioraba con el aumento en la severidad de los síntomas urinarios en la medida que ocasionaran más molestias al paciente. Existe al respecto, una gran variabilidad individual en la respuesta de cada hombre a sus síntomas urinarios.

EL PROGRESO DE LOS SINTOMAS URINARIOS, ESTARA DIRECTAMENTE ASOCIADO CON LA DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD FISICA, DE LA ACTIVIDAD SOCIAL, DE LA ACTIVIDAD INTIMA-SEXUAL, DE LA VITALIDAD O ENTUSIASMO QUE SE TENGA, DE LA SALUD MENTAL y DE LA PERCEPCION GENERAL DE SALUD QUE TENGA EL INDIVIDUO DE SI MISMO.

Puente y colaboradores reportaron en un trabajo publicado en el Journal de Urología 1998 (Puente J,Sweeney M. Relationship between age, lower urinary tract symptoms and various domains of erectile dysfunction in 1098 patients with BPH in the PREDICT study. J Urol 159(supp 5):331,1998), que los pacientes con sintomas urinarios bajos de vaciamiento o de llenamiento tenían un interes disminuido en el aspecto sexual y tenían grados variables de disfuncion erectil independiente de la edad que

tuvieran. Es decir, la severidad de los síntomas se correlacionará siempre, con un impacto negativo sobre la calidad de vida de dichos pacientes.

Aliviar los síntomas y mejorar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes con síntomas urinarios bajos irritativos, se ha convertido en el punto fundamental del tratamiento de éstos pacientes.

A nivel mundial, se le está dando una mayor importancia al aspecto calidad de vida (QOL) y ésta deberá inclusive determinar el tipo de tratamiento que se le dará al paciente, siempre y cuando no haya razones de peso para considerar de inmediato un tratamiento específico.

LO QUE VEMOS CON SUMA PREOCUPACION ES QUE CON ESTA TENDENCIA MUNDIAL A LOS TRATAMIENTOS EXPECTANTES y MENOS INVASIVOS, PODRIAMOS ESTAR PREDISPONIENDO A QUE DICHOS PACIENTES DE UN MODO U OTRO, SUFRAN CAMBIOS ESTRUCTURALES A NIVEL DEL MUSCULO DETRUSOR, INICIALMENTE IMPERCEPTIBLES DESDE EL PUNTO DE VISTA CLINICO Y MUY DIFICILES DE DETECTAR CON LOS EXAMENES HABITUALES CON QUE CUENTA UN UROLOGO EN SU CONSULTORIO, QUE FINALMENTE DESEMBOQUEN EN CONDICIONES DE COMPORTAMIENTO VESICAL ANOMALAS.

Recordemos que los cambios son a nivel de la estructura muscular, evidenciadas solamente por microscopía electrónica y evidenciadas de manera indirecta por datos urodinámicos (baja compliance, altas presiones del detrusor, micciones no efectivas), que como sabemos no pueden ser imputadas con precisión a una determinada causa, sobre todo en poblaciones de pacientes de edad mediana y avanzada.

Por lo cual podríamos tener en un futuro cercano, una mayor cantidad de casos con hiperactividad vesical ocasionada por obstrucciones urinarias infravesicales, con la consabida sintomatología de contracciones no-inhibidas, incontinencia de urgencia, frecuencia urinaria, nocturia y urgencia urinaria y en general, con síntomas urinarios molestos para el paciente y que sin duda alguna afectarán su calidad de vida.

Este aspecto no lo deberemos perder de vista.

El otro aspecto importante, es que éstas conductas expectantes podrían hacer disminuir los casos de cancer prostático incidental (T1), que eran detectados con los métodos invasivos clásicos, como la Resección Transuretral de Próstata y ésto podría incrementar la incidencia de casos más avanzados (T2,T3, T4) con la consiguiente repercusión en el pronostico de los pacientes .

Por tal motivo, llevamos a cabo un análisis durante 2 años con las respuestas que 700 pacientes daban a las preguntas del cuestionario del IPSS, pero sobre todo analizamos las circunstancias que rodeaban cada respuesta y al final, éstas, dejaban mucho que desear, debido a lo confu-so de las preguntas, como tambien a las circunstancias o atenuantes que alegaban los pacientes en cada respuesta dada y ésto las hacía poco fide dignas.

Adaptamos por lo tanto, un cuestionario de síntomas prostáticos propio del autor, para que el paciente lo entendiera mejor, con unas preguntas claras y directas, con un lenguaje propio de nuestra región y de ésa manera poder reflejar de manera más fidedigna el estado de sus sintomas, de sus molestias y el alcance que dichos síntomas ocasionaban sobre su calidad de vida. Todo ésto

debe ayudar a una mejor puntuación en las respuestas de dichos pacientes, ajustada a la realidad de la vida diaria de dicho paciente y ésto por supuesto optimizará el enfoque terapeutico.

Hemos fusionado síntomas relacionados a la esfera urinaria, con las molestias que dichos síntomas urinarios le ocasionan al paciente sobre su calidad de vida y sobre su esfera sexual.

SCORE POTENZIANI DE SINTOMAS PROSTATICOS (SPSP-22)

1) ¿Tiene Ud. la sensación de que no orina bien?

Nunca	= 0 puntos
Rara vez	= 1 punto
Algunas veces	= 2 puntos
Muchas veces	= 3 puntos

2) ¿Le queda a Ud. la sensación de tener orina en la vejiga, despues de haber terminado de orinar?

Nunca	= 0 puntos
Rara vez	= 1 punto
Algunas veces	= 2 puntos
Muchas veces	= 3 puntos

3) ¿Despues de orinar, siente Ud. la necesidad de volverlo a hacer, inclusive casi inmediatamente sobre todo si escucha o si toca un chorro de agua?

Nunca	= 0 puntos
Rara vez	= 1 punto
Algunas veces	= 2 puntos
Muchas veces	= 3 puntos

4) ¿Orina Ud. frecuentemente, al punto de causarle molestias y problemas en su vida diaria?

Nunca	= 0 puntos
Rara vez	= 1 punto
Algunas veces	= 2 puntos
Muchas veces	= 3 puntos

5) ¿Si su frecuencia urinaria es exagerada, la presenta durante el día, durante la noche o durante las 24 horas del día?

Nunca	= 0 puntos
Durante el día	= 1 punto
Durante la noche	= 2 puntos
En las 24 horas del día	= 3 puntos

6) ¿Mientras está Ud. orinando, su chorro urinario se detiene y vuelve a empezar, en varias ocasiones o Ud. puede orinar todo de una vez?

Orina sin problemas, todo de una vez	= 0 puntos
El chorro urinario se detiene y vuelve a empezar rara vez	= 1 punto

El chorro urinario se detiene y vuelve a empezar algunas veces
= 2 puntos
El chorro urinario se detiene y vuelve a empezar muchas veces en el dia
= 3 pts

7) ¿Esta manera de orinar intermitentemente, entrecortado representa un problema para Ud ?
- Nunca = 0 puntos
- Rara vez = 1 punto
- Algunas veces = 2 puntos
- Muchas veces = 3 puntos

8) ¿Puede Ud. aguantar las ganas de orinar, o tiene mas bien que apre-surarse en llegar al cuarto de baño, ya que podría inclusive orinarse encima de no hacerlo así?
- Puede aguantar normalmente las ganas de orinar = 0 puntos
- Rara vez tiene que apresurarse en llegar al cuarto de baño = 1 punto
- Algunas veces tiene que apresurarse en llegar al cuarto de baño = 2 puntos
- Muchas veces tiene que apresurarse en llegar al cuarto de baño = 3 puntos

9) ¿La urgencia por orinar, le sucede más si está en su hogar o si está fuera de él?
- Nunca sucede = 0 puntos
- Sucede más en el hogar = 1 punto
- Sucede más fuera del hogar = 2 puntos
- Sucede tanto en el hogar como fuera de él = 3 puntos

10) ¿Representa la urgencia urinaria un problema para Ud?
- Nunca = 0 puntos
- Rara vez = 1 punto
- Algunas veces = 2 puntos
- Muchas veces = 3 puntos

11) ¿Su chorro urinario tiene poca fuerza, es débil, delgado? (compararlo con amigos o familiares de su misma edad)
- Nunca = 0 puntos
- Rara vez = 1 punto
- Algunas veces = 2 puntos
- Muchas veces = 3 puntos

12) Cree Ud. que el chorro urinario que tiene, es el causante de que orine lentamente y tarde mucho para terminar de orinar?
- Nunca es el causante = 0 puntos

Raras veces es el causante = 1 punto
Algunas veces es el causante = 2 puntos
Muchas veces es el causante = 3 puntos

13) ¿Le ha ocasionado el transtorno del chorro urinario, problemas en su vida diaria?

Nunca = 0 puntos
Rara vez = 1 punto
Algunas veces = 2 puntos
Muchas veces = 3 puntos

14) ¿Cuando Ud. empieza a orinar, tiene que esforzarse y pujar, o más bien la orina sale facilmente ?

La orina sale facilmente = 0 puntos
Rara vez debe esforzarse = 1 punto
Algunas veces debe esforzarse = 2 puntos
Muchas veces debe esforzarse = 3 puntos

15) ¿Si no pujara al orinar, tendría que esperar mucho para comenzar a orinar?

Nunca = 0 puntos
Rara vez = 1 punto
Algunas veces = 2 puntos
Muchas veces = 3 puntos

16) ¿El hecho de esforzarse o tener que pujar, para comenzar a orinar, le ha ocasionado problemas en su calidad de vida?

Nunca = 0 puntos
Rara vez = 1 punto
Algunas veces = 2 puntos
Muchas veces = 3 puntos

17) ¿Cuando Ud. se duerme en la noche, cuantas veces se despierta para orinar (nocturia)?

Nunca = 0 puntos
Rara vez = 1 punto
Algunas veces = 2 puntos
Muchas veces = 3 puntos

18) ¿La Nocturia, le ha ocasionado problemas con su pareja y ha dete-riorado su calidad de vida?

Nunca = 0 puntos
Rara vez = 1 punto
Algunas veces = 2 puntos
Muchas veces = 3 puntos

19) ¿Sus problemas urinarios hacen que Ud. se sienta preocupado por su Salud?

Nunca	= 0 puntos
Rara vez	= 1 punto
Algunas veces	= 2 puntos
Muchas veces	= 3 puntos

20) ¿Los problemas urinarios representan para Ud. una verdadera molestia tanto en su trabajo, como en su hogar, en sus actividades sociales y/o en sus actividades íntimas-sexuales?

Nunca	= 0 puntos
Rara vez	= 1 punto
Algunas veces	= 2 puntos
Muchas veces	= 3 puntos

21) ¿Preferiría Ud. mantenerse con sus actuales molestias urinarias o le gustaría mejorar o incluso eliminar dichas molestias, a través de algún tipo de tratamiento?

Si deseo mantenerme con las actuales molestias urinarias = 0 puntos

Si deseo mejorar o eliminar las actuales molestias urinarias = 3 puntos

22) ¿ Debido a los sintomas urinarios, Ud. ha sentido disminuida la confianza en sí mismo, en aspectos como su trabajo, su actividad social, familiar y sexual, ya que siente que su salud en general está afectada?

Nunca	= 0 puntos
Rara vez	= 1 punto
Algunas veces	= 2 puntos
Muchas veces	= 3 puntos

PUNTUACION FINAL

Sintomatología LEVE	= 0 a 22 puntos
Sintomatología MODERADA	= 23 a 44 puntos
Sintomatología SEVERA	= 45 a 66 puntos

Como parte final de éste segmento, podríamos comentar, que dentro de los objetivos que todo urólogo debiera tener en mente, en el enfoque de pacientes con crecimiento prostático sintomático, estaría primordialmente el de reducir los sintomas urinarios molestos y mejorar por lo tanto la calidad de vida, así como tambien de poder evitarle al paciente las probables complicaciones que dependan de la evolución natural del crecimiento prostático benigno.

b) HISTORIA CLINICA

Averiguar los antecedentes médicos y quirurgicos que pudieran tener repercusión en la evolución urológica del paciente y en general con aspectos que pudieran influir sobre la toma de decisiones quirurgicas o médicas.

Es fundamental averiguar los antecedentes urológicos tanto médicos como quirurgicos, como tratamientos urologicos recibidos (dilataciones uretrales, tratamientos intrauretrales muy en boga para enfermedades de transmisión sexual hasta hace tres decadas atrás, los cuales dejaban secuelas inflamatorias cronicas uretroprostaticas, tratamientos de quimioterapia intravesical por cancer de vejiga, tratamientos de radioterapia por cancer vesical o prostatico, tratamientos intravesicales por vejigas hiperactivas, antecedentes de episodios de retención urinaria parcial o total, agravamientos de síntomas urológicos por la ingesta de medicamentos como antihistamínicos, descongestionantes nasales, broncodilatadores, antihipertensivos, psicofarmacos, antidepresivos entre otros, que puedan afectar secundariamente el funcionamiento de la fase de llenamiento o de vaciamiento vesical.

Averiguar los antecedentes quirurgicos que pudieran relacionarse con la ocurrencia de síntomas urológicos, como por ejemplo, operaciones de cólon y recto, operaciones de columna vertebral (neurocirugía), operaciones en la región inguinal, como por ejemplo hernias u otras patologías, averiguar operaciones de criptorquidia en la infancia que pudieran esconder posibles malformaciones congénitas asociadas.

Averiguar antecedentes de hematuria, infecciones urinarias, calculos urinarios, o antecedentes de cancer prostático o vesical.

En casos neurológicos precisar muy bien los antecedentes de lesio nes y su ubicación precisa, así como de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central o periferico, que pudieran tener relación con la sintomatología urológica que presenta el paciente, por ejemplo enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, esclerosis multiple o demencia senil-Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, poliradiculoneuritis (Guillain-Barré), entre otros.

Averiguar el posible antecedente alcohólico, que degeneraría tam bien en procesos de polineuritis que pudieran secundariamente afectar el funcionalismo de las vias urinarias bajas (disfunción miccional).

Descartar la presencia de diabetes en el paciente. No nos olvidemos su repercusión sobre la función vesical, ocasionando vejigas hipoactivas-hiporefléxicas, con altos volumenes de orina residual que podrían generar infecciones urinarias a repetición e incontinencia urinaria por rebosamiento.

Descartar la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva.

Muy importante en los tiempos actuales, es precisar con seguridad la negatividad en las pruebas serologicas del virus de la inmunodeficiencia humana, por cuanto es bien sabido la presencia de sintomatologia irritativa-obstructiva, en casos de SIDA, con repercusiones urodinámicas ya totalmente identificadas y reconocidas.

Averiguar en los pacientes la posible dependencia a tóxicos, psico-fármacos u opiáceos.

Investigar si en la historia pasada o reciente del paciente ha podido existir la posibilidad de abuso sexual. No debemos olvidar que la aparición súbita de

disfunciones miccionales tanto en el adulto como en el niño, podrían haberse originado a raiz de un episodio de abuso sexual.

Averiguar antecedentes de cancer, bien sea de origen urológico como extraurologico, tanto en el propio paciente como en sus ascendientes por linea paterna.

Por último, no debemos dejar de lado, los antecedentes de disturbios psicológicos que pudieran afectar la esfera de la micción y tampoco debemos olvidar, los cambios que de manera natural por la edad, se producen en los seres humanos, sobre todo con relación a la esfera miccional y a la vejiga urinaria (vejiga de senectud), por cuanto éste podría ser uno de los factores que de tomarse en cuenta evitaría un fracaso en los enfoques terapeuticos que se utilicen.

c) EXAMEN FISICO

Deberá el urólogo estar pendiente de todos aquellos datos que pudieran finalmente, ayudar al mejor enfoque clínico del mismo y por ende, a una mejor terapeutica.

Se deberá constatar la evidencias de enfermedades neurológicas que pudieran afectar la esfera urinaria, de una manera simple y si obtenemos indicios positivos de enfermedad neurológica, debemos confirmar los hallazgos con una interconsulta con un especialista neurólogo.

Del aspecto del paciente en general debemos fijarnos en la apa-riencia del abdomen inferior buscando vejigas distendidas, asociadas a chorros urinarios débiles, u otros indicios de patologias que pudieran tener relación con la sintomatología urinaria que trae el paciente a la consulta médica.

La palpación abdominal deberá buscar visceromegalias, presencia de adenopatías y/o presencia de cicatrices operatorias, que puedan esconder motivos importantes a considerar en el paciente que se esté comenzando a estudiar.

Luego de haber examinado al paciente haciendo hincapié en las á-reas genitourinarias, debemos examinar la glándula prostática a través del tacto prostático.

d) EXAMEN DE LA GLANDULA PROSTATICA

TACTO PROSTATICO

DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN Y CARACTERISTICAS FÍSICAS DE LA GLANDULA PROSTATICA

La glándula prostática está situada entre el cuello vesical y el esfinter externo uretral (rabdoesfinter), colocándose en una situación fácil de palpar al realizar un tacto prostático, por cuanto la próstata tiene una situación posterior en relación al eje longitudinal del cuerpo.

A través del tacto rectal, el urólogo podrá evaluar su tamaño, su forma, la simetría del crecimiento de las zonas adenomatosas (zona de transición en la clasificación anatómica de McNeal), podrá evaluarse tambien la consistencia de la misma en relación a si está blanda, traduciendo la presencia de posibles

abscesos intraglandulares o procesos inflamatorios agudos o crónicos, o si la consistencia es elástica, siendo ésta considerada normal, o si presenta induración global traduciendo o bien una inflamación crónica (sindrome de prostatitis) o bien una posible enfermedad tumoral (cancer prostático).

Tambien a través del tacto podremos definir si la glandula prostática presenta zonas de induración localizada, si presenta o no nódulos duros o pétreos, o presenta una glandula de consistencia leñosa y asimétrica que podría significar la presencia de una lesión tumoral.

Es útil decir que a través de un tacto rectal, podremos inclusive palpar la presencia de cálculos intraprostáticos que traducirían glándulas prostáticas afectadas con procesos inflamatorios crónicos (de larga data).

Es muy importante aclarar que lo que el médico-urólogo puede palpar, es la mitad posterior de la glándula prostática, es decir, solamente los 180º grados posteriores, dejando los 180º grados anteriores sin aparente diagnostico clínico por el tacto prostático, teniendo que recurrir para ello a diagnósticos de tipo ecosonográfico (ecosonografía prostática endorectal).

Afortunadamente tanto el aumento adenomatoso de la glandula por crecimiento prostático benigno de la zona de transición, como el crecimiento tumoral de las zonas anteriores de la glandula, tendrán un crecimiento en sentido anteroposterior, por lo cual, se acercarían al dedo del examinador facilitando los diagnosticos antes mencionados.

Con el tacto prostático tedremos acceso a palpar practicamente toda la zona periferica, parte de la zona central y la zona de transición, cuando se han desarrollado los adenomas prostáticos, quedando en los 180 grados anteriores que no podemos definir bien, el estroma anterior fibromuscular, una parte de la zona central y una pequeña parte de la zona de transición, que lo definiremos con la ecosonografía prostática endorectal.

Tanto la especificidad como la sensibilidad del tacto rectal prostático para la detección del cancer prostático son bajos, calculándose en un 28 y un 33% respectivamente. Esto a pesar de que la mayoría de los canceres prostáticos se originan en la zona periférica. Pero ésto es diferente cuando hablamos del crecimiento prostático benigno y de los sindromes de prostatitis.

A pesar de sus posibles limitaciones, el tacto rectal prostático es parte fundamental en el diagnostico precoz del cáncer prostático, junto a la ecosonografía prostática endorrectal y a la determinación del antígeno prostático específico sérico en todas sus variantes (total, libre, relación libre /total o llamado tambien porcentaje de PSA libre, PSA densidad y PSA velocidad y PSA densidad de la zona de tran-sición (PSAdT).

El tacto prostático es de gran importancia para la valoración del tamaño prostático. En un excelente estudio analizando 397 pacientes, de la Olmsted County Community (Oesterling), se llegaron a conclusiones bastante interesantes como por ejemplo:

"Cuando las próstatas superan los 30 grs de volumen total, determinado por ecosonografía prostática endorectal, el tacto prostático infraestimará el tamaño o volumen de la glándula prostática".

Esto lo podemos constatar con nuestra propia casuística y confirmado por trabajos de investigación muy serios, como el de Bissada, el cual en 1976 demostró que no había correlación entre la estimación del volumen prostático por tacto rectal y el volumen de glándula prostática, resecada por resección transuretral de próstata o prostatectomía endoscopica.

DE MANERA GENERAL SABEMOS, QUE LA ENDOSCOPIA URINARIA Y EL TACTO PROSTATICO, SUPRAESTIMARAN EL VOLUMEN DE LAS GLANDULAS PEQUEÑAS Y TAMBIEN QUE INFRAESTIMARAN EL VOLUMEN PROSTATICO EN LAS GLANDULAS PROSTATICAS GRANDES, POR ARRIBA DE 50 GRAMOS EN UN 25 A 50% DEL VOLUMEN.

Es útil mencionar que en muchas ocasiones, no habrá correlación entre la severidad de los sintomas urinarios bajos y el tamaño prostático. Podría no haber correlación, entre el tamaño prostático y el flujo máximo(Qmax) de la uroflujometria, así como tampoco habrá relación, entre el volumen prostático y volumenes de orina residual o con estudios de flujo-presión como parte de los estudios urodinámicos rea-lizados al paciente.

Por tal motivo podríamos conjeturar que el tamaño prostático no es un parámetro trascendental a considerar en las evaluaciones de pacientes con síntomas urinarios bajos de llenamiento o de vaciamiento vesical, excepto en casos de aumento importante de su volumen.

Este pudiera ser uno de los primeros hitos que podrían derrumbarse en la práctica urológica diaria, con los nuevos enfoques de pacientes con transtornos obstructivos de la salida vesical.

No nos olvidemos que numerosos urólogos todavían usan, parámetros objetivos no invasivos para documentar la obstrucción, entre ellos están no sólo el volumen prostático, sino tambien el flujo urinario y el volumen residual. Sin embargo su utilidad ha comenzado a estar cuestionada, por los resultados en ocasiones contradictorios que tienen en algunos pacientes.

Se sabe que hombres cuyas próstatas son mayores de 50 grs, fueron 3.5 veces mas propensos a tener síntomas urinarios moderados o severos que aquellos con próstatas por debajo de 50 gramos.

Sin embargo el tamaño de la próstata podría ser utilizado para predecir tanto la respuesta al tratamiento, como tambien para seleccionar un determinado tipo de tratamiento. El ejemplo más claro lo representan aquellos pacientes con crecimiento del lóbulo medio intravesical y aumento considerable del volumen prostático.

Estos pacientes serán malos candidatos para dilatación uretral prostática con balón, como tambien son malos candidatos a las terapias con calor tipo hipertermia prostática y a los tratamientos con Laser.

En un estudio realizado en conjunto por la Asociación Italiana en la busqueda del Cancer (AICR), la División de Epidemiología y Bioestadistica del Instituto Europeo de Oncología y el Departamento de Urología de la Universidad de Texas, confirmaron la utilidad del volumen prostático para determinar los resultados del tratamiento para el crecimiento prostático en éste caso, al tratamiento con el Finasteride (Proscar®-Nasterol®), donde se llegó a la conclusión que el Finasteride dá mejores resultados en hombre con volúmenes prostáticos

altos, variando desde una mejoría de 2.52 puntos en el score de síntomas (QOL-AUAsi IPSS Index), en pròstatas de 40 a 49 grs, de 2.55 puntos en próstatas de 50 a 59 grs y de 2.82 puntos de mejoría en próstatas por arriba de 60 grs.

Barry y colaboradores indicaron que son tres puntos de mejoría de cambio en los scores de síntomas del AUAsi, los que debe tener el paciente para evidenciar una mejoría objetiva.

Otros trabajos importantes de investigación, como los realizados por el Departamento de Urología y Epidemiología del Hospital de la Universidad de Nijmegen en Holanda, han demostrado una ausencia de correlación entre los scores de cuestionarios de síntomas, como el IPSS y el volumen prostático. Aún más el estudio demostró una débil correlación entre resultados de la uroflujometría, resultados de la determinación del volumen prostático y los volúmenes de orina residual y los síntomas urinarios, medidos por los cuestionarios de síntomas en éste caso por el IPSS.

LAS INTERROGANTES QUE SE PODRÍAN GENERAR EN RELACIÓN A LOS SÍNTOMAS PROSTÁTICOS SON:

1. ¿Deberemos preocuparnos de mejorar sólo la sintomatología de los pacientes y por ende la calidad de vida, reflejada en los cuestionarios de sintomas prostaticos?
2. ¿Deberemos mejorar los resultados alterados de los examenes objetivos que la hayamos hecho a nuestros pacientes, a través de tratamientos variados médicos, minimamente invasivos o quirurgicos, es decir teniendo un base objetiva impartir un tratamiento, sin importar los resultados de los cuestionarios sobre el impacto de la enfermedad sobre la vida del paciente?
3. ¿Deberemos enfocar ambas cuestiones de una manera lógica?

Esto basado en que la nueva tendencia mundial en referencia a los tratamientos médicos y quirurgicos hace que olvidemos que aun cuando el paciente se sienta mejor, puede pasar que no esté verdaderamente mejor (evidenciado por parámetros urodinámicos que indicarían la presencia de obstrucción) ocasionando repercusiones clínicas trascendentales.

¿COMO VALORAR EL VOLUMEN PROSTATICO?

1) Clinicamente a través del tacto rectal prostático, el cual como hemos visto es muy usado pero muy inexacto

2) Ecosonografía próstatica endorrectal, la cual es el método de mayor precisión, no sólo para estimar las dimensiones glandulares, sino que a través de éstas podremos calcular el peso de la misma.

3) Videoendoscopia urinaria o uretrocistoscopia, la cual nos ayudará a estimar el volumen global de la glandula prostática, y sobre todo a precisar que regiones de la glandula está aumentada de tamaño.

Recordemos que no hay dos hombres que tengan el mismo patrón de crecimien to glandular.

4) Tecnicas radiológicas como la cistografía miccional o la urografía de eliminación, las cuales, además de haber sido superadas por otros procedimientos son muy poco precisas.

5) Tecnicas como la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear, no son en la práctica clínica muy aplicables por sus altos costos y su complejidad, sobre todo la resonancia magnetica nuclear, ya que la tomografía axial no ha demostrado ser muy precisa en la estimación del volumen prostático.

Para precisar el tamaño de la glandula, es imprescindible tener las medidas exactas de las tres dimensiones, anteroposterior, transversa y cefalocaudal.

Se han usado numerosas fórmulas para precisar el tamaño y el peso de la glándula prostática. No debemos olvidar que el peso de la próstata en gramos, es esencialmente equivalente al tamaño de la pròstata en centímetros cúbicos, debido a que la gravedad específica de la pròstata está entre 1.0 y 1.05

Podríamos asumir que la próstata es una esfera y por ende podría-mos usar la fórmula de la esfera que es: 4/3xπx13

Sin embargo el método eliptico tiene un grado de precisión de ± 20% por lo cual es la más usada.

La fórmula es 4/3 π x r3 es decir : 0.523 x largo x ancho x alto.

Hay otras fórmulas para el cálculo de volumen de la pròstata y son:

Variabilidad de la medida glandular

ΔM LL1-2 =/LL1-LL2/

Formula de la Elipse

Ellipse vol= 4/3 x π x R1xR2xR3

Formula Esferoidal

Prolate spheroid MAX vol = π/6 (LLmax)2 (APmax)

Formula del Esferoide

Spheroid cc2vol = π/6 (cc2)3

Otros investigadores han querido, correlacionar los grados clínicos del crecimiento prostático con las determinaciones del volumen prostático obtenidos por determinaciones volumétricas a través de ecosonografias prostáticas endorrectales.

Sin embargo actualmente el método más comunmente usado, son los cálculos planimétricos los cuales vienen integrados al sistema interno de la mayoría de los aparatos de ecosonografía disponibles en la actualidad.

En conclusión, a pesar de su baja especificidad y baja sensibilidad, el tacto rectal prostático es un examen básico de primera linea en la practica urologica diaria para la estimación del volumen de la glándula prostática. El tamaño de la glándula prostática no será por si solo una indicación para cirugía y no tendrá una significación pronóstica, pero sin duda alguna el tamaño prostático, sí influirá en determinar el tipo de terapia a poner en practica, bien sea médica o quirurgica en todas sus variantes.

e) EXAMEN DE ORINA

Se recomienda un examen de orina, bien sea a través de tiras diagnósticas o bien sea a través del estudio del sedimento urinario, para descartar en ella, indicios de sangre, de infección, o indicios de azúcar u otras anormalidades.

A pesar de que ha habido controversias, en relación a la utilidad del examen de orina, como un procedimiento de pesquisa en hombres a-sintomáticos; en aquellos hombres por arriba de 60 años que presenten crecimiento prostático benigno, su utilidad es significativa, por la prevalencia de las diferentes patologías del sistema urinario, los cuales serían mejor pesquisadas con la realización del examen de orina.

El examen de orina permite una mejor indicación de examenes alternos como la endoscopia urinaria y los exámenes imageneológicos.

Resulta útil utilizar dentro del examen de orina, pruebas que determinen en un momento dado, la presencia o no de infecciones urinarias, como el test de nitritos para la detección de bacteriuria y piuria.

Dentro del examen de orina, resulta de mucha utilidad la realización de la citología urinaria y bloque celular para el despistaje del cáncer vesical (de células transicionales, o del cáncer in situ), así como otras pruebas tipo BK seriado en orina, para el despistaje de la tuberculosis genitourinaria.

f) EXAMENES DE LABORATORIO

La utilidad de los examenes tipo hematología completa o examenes de química sanguinea radica en que constata indicios de enfermedades de cualquier género, como por ejemplo, enfermedades renales, producto del problema obstructivo prostático, el cual podría generar presiones elevadas que se trasmiten hacia los riñones, con el consiguiente daño de los mismos (de rara ocurrencia en paises desarrollados). Por tal motivo es útil realizar determinaciones de creatinina sérica, así como determinaciones de creatinina urinaria y de depuración de creatinina en orina de 24 horas, que nos den una rápida situación de la función renal.

No hay duda de que a pesar de que es rara la ocurrencia de insuficiencia renal asociada a crecimiento prostático, ésta se ha determinado que vá del 0.3 al 30%, cifra ésta última vista en paises subdesarrollados con una alta incidencia de analfabetismo.

Otra cifra que indudablemente hay que tener en mente, es que hay un 1 a 2% de pacientes sometidos a prostatectomía, que tienen un daño renal oculto y progresivo.

Es bien conocido el hecho que en pacientes con crecimiento prostático benigno e insuficiencia renal las complicaciones postoperatorias estarán aumentadas. Por lo tanto es útil tener en todos los pacientes que estudiemos por crecimiento prostático benigno, los niveles de creatinina sérica y la depuración de creatinina en orina de 12 o de 24 horas.

g) EXAMENES PARA LA DETECCION PRECOZ DEL CANCER PROSTATICO

Mencionaremos algunos aspectos de importancia, que serán plenamente desarrollados en el capitulo dos, referente al cancer de próstata.

ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO (PSA)

El antìgeno prostático especifico (PSA) es un glicoproteina de cadena unica de 237 aminoacidos y 4 cadenas laterales de carbohidratos. Tiene un peso molecular de 34 kilodaltons (kDa).

El PSA es una proteasa sérica órgano-específico, que está producida por el componente epitelial de los ácinos y conductos de la glandula prostática. Es secretado dentro del sistema de conductos prostáticos y causa la licuefacción del coagulo seminal al momento de la eyaculación.

Tanto la prostatitis como el crecimiento prostático benigno como el cancer prostático podrían afectar los niveles de PSA.

Sin lugar a dudas el antígeno prostático específico, se ha erigido en el marcador tumoral, más útil y utilizado en el campo oncológico.

El PSA ha mejorado sustancialmente el diagnostico y estadiamien-to del cancer prostático, llevando ésta enfermedad a niveles posibles de curación que nunca antes había tenido.

Siempre se ha dicho que el PSA en un marcador órgano-específico pero no un marcador enfermedad-específica, por lo cual se puede inferir que en ocasiones es bastante dificil diferenciar la enfermedad benigna, de la enfermedad maligna de la glándula prostática, pero para disminuir al máximo dicha dificultad, se han creado rangos de PSA específicos por edad y por raza, así como el PSAd (densidad del PSA), PSAdT (densidad del PSA en la zona de transicion), el PSAv (velocidad de PSA), el PSA li-bre, el radio L/T (radio libre/total del PSA, o porcentaje de PSA libre).

Se están definiendo actualmente nuevas formas de PSA que pudieran mejorar aún más, la diferenciación entre enfermedad prostática maligna y enfermedad prostatica benigna.

Para que el PSA entre a la circulación general deberá pasar a través de numerosas barreras fisiológicas, que incluyen la capa de células basales, la membrana basal de los ácinos, el estroma prostático, la membrana basal de los capilares y el endotelio capilar. La ruptura o alteración de éstas barreras antes mencionadas, permitirán el aumento de los niveles séricos del PSA.

Esta eventualidad, se puede presentar en casos de pacientes con retención aguda de orina, en sindromes de prostatitis, en casos de crecimiento prostático benigno, en casos de cancer prostático y en casos de abscesos prostáticos-infarto prostático, producto éstos últimos de complicaciones de procesos infecciosos-inflamatorios (agudos o crónicos) de la prostata y en otras circunstancias que ampliaremos en los capitulos siguientes.

"LA ELEVACION DEL PSA NO ESTARA CAUSADA SOLAMENTE POR LA PRESENCIA DEL CANCER PROSTATICO, TAMBIEN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO y LOS SINDROMES DE PROSTATITIS, ASI COMO LOS INFARTOS PROSTATICOS AUMENTARIAN SUS VALORES"

Era importante establecer los rangos del PSA en pacientes normales y en el año 1992 Glenski y colaboradores, definieron los valores normales en pacientes que no tenían ninguna patología prostatica como 0.07±0.4 ng/ml.

Además ciertas situaciones o procedimientos podrían elevar temporalmente el PSA, éstos procedimientos son la biopsia prostática, la cirugía urologica de la salida vesical y la uretrocistoscopia, así como la eyaculación, por lo cual hoy en dia, se recomienda a los pacientes no eyacular por lo menos 48 horas antes de la toma de la muestra.

El tacto rectal prostático no afecta los niveles séricos de PSA, a pesar de que en un principio se pensaba lo contrario.

Un porcentaje significativo de hombres con crecimiento prostático benigno tendrán un PSA elevado, es decir por arriba de 4 ng/ml.

Los investigadores han concluido que el tejido prostático hiperplásico benigno elevaría el PSA sérico, a un porcentaje de 0.3 ng/ml por gramo de tejido glandular prostatico.

En numerosos estudios sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas entre pacientes con crecimiento prostático benigno y pacientes con cancer prostático localizado (órgano-confinado).

Lo que sí está definido es que la variación biológica del PSA en pacientes con cáncer prostático, será menor que en pacientes con crecimiento prostático benigno o en pacientes normales.

Los valores actuales de PSA sérico total (Oesterling) que más se están utilizando en el mundo urológico son:

Edad **(años)**	**PSA sérico** **(ng/ml)**	**PSAd** **(ng/ml/ml)**
40-49	0.0- 2.5	0.0- 0.08
50-59	0.0- 3.5	0.0- 0.10
60-69	0.0- 4.5	0.0- 0.11
70-79	0.0- 6.5	0.0- 0.13

Sin embargo hay otra tendencia que es a considerar el PSA total como valores de 0 a 2.5 ng/dl para todas las edades y a la relación PSA libre/total a partir de 15% en adelante.

El desarrollo a fondo del presente tema será expuesto en el capítulo del cáncer prostático.

h) ESTUDIO URODINAMICO EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

No debemos olvidar que el 25 a 50% de los hombres sometidos a investigaciones urodinámicas por síntomas de prostatismo, podrían no tener evidencias urodinámicas de obstrucción.

Relacionar los síntomas miccionales con la función vesical y con la salida vesical obstructiva, no es fácil.

No nos olvidemos que muy a menudo los síntomas urinarios son ocasionados por causas no prostáticas, tales como contractilidad deteriorada del músculo detrusor, hiperactividad vesical, urgencia sensorial, obstrucción del cuello vesical y obstrucción uretral.

FLUJOMETRIA URINARIA

Es el volumen de orina expelido por la uretra, por unidad de tiempo y expresado en mililitros por segundo.

La flujometría es la grabación electrónica del flujo o chorro urinario a través del desarrollo de una micción

Se hará una flujometria urinaria para determinar y medir, qué tan efectivo puede orinar el paciente, en cuanto tiempo y de qué forma y se determinará tambien el flujo promedio en la unidad de tiempo.

Es un test no invasivo por lo cual es de amplia utilización en la consulta del urólogo y es bien recibido por parte del paciente, por cuanto es de fácil aplicación y no ocasiona dolor.

Debemos tener en mente que los resultados de la uroflujometría, podrían no ser específicos, en relación a los síntomas.

Por ejemplo una Qmax baja podría ser ocasionada por la obstrucción de la salida vesical debida a una prostata aumentada de volumen, estrechez uretral, causas neurológicas como disfunciones funcionales tanto del esfinter interno-cuello vesical (lisoesfinter), como del esfinter externo (rabdoesfinter) o tambien ser ocasionado dicho "flujo obstructivo" por una debilidad del músculo detrusor de la vejiga o hipocontractilidad del detrusor o por estados de hipertonía simpática alfa-adrenergica que comprometería el estroma-musculo liso prostatico, ocasionando sintomas urinarios y en ocasiones una flujometría “obstructiva”.

PUNTOS RESALTANTES EN RELACION A LA FLUJOMETRIA URINARIA

*La flujometría urinaria es el mejor test individual no invasivo, para detectar una obstrucción urinaria infravesical, o simplemente para indicarnos que una micción podría ser anormal o irregular.

*No se pueden recomendar valores determinados en lo relacionado a los parámetros uroflujometricos, para decidir en base a ellos, determinados tipos de tratamientos.

*Una uroflujometría intermitente, podría ser ocasionada por un esfuerzo abdominal, discinergia o incoordinación esfinteriana tanto del esfinter interno, como del esfinter externo, o inclusive a la presencia de hiperactividad vesical o a una estado hipoactivo del musculo detrusor

*La Qmax, es más específica para detectar pacientes con crecimiento prostático benigno que el flujo promedio (Qave).

*Aun cuando el flujo pico (Qmax), disminuye con la edad avanzada y tambien disminuye el volumen orinado, no hay valores de correccion sobre éstos parámetros en la practica clínica urológica .

LOS PACIENTES QUE TIENEN UN FLUJO PICO (Qmax) POR ARRIBA DE 15 cc/seg, TENDRÁN UN PEOR RESULTADO POSTQUIRURGICO, EN CAMBIO AQUELLOS PACIENTES CON UN FLUJO PICO (Qmax) POR DEBAJO DE 15 cc/seg, TENDRÁN UN MEJOR RESULTADO POSTQUIRURGICO.

TENER UNA Qmax POR DEBAJO DE 15 cc/seg, NO PRECISA SI ESTAMOS EN PRESENCIA DE UNA OBSTRUCCIÓN DE LA SALIDA VESICAL, O SI ES CAUSADO POR DESCOMPENSACIÓN VESICAL CON FALLO DE LA CONTRACTILIDAD DEL DETRUSOR.

*La uroflujometría deberá realizarse con el paciente orinando en su posición habitual, privadamente y cuando el paciente sienta muchas ganas de

orinar. Esto determinará unas circunstancias bastantes favorables para la correcta realización e interpretación del estudio.

*No se debe esperar a que el paciente practicamente, ya no pueda mantener su orina dentro de la vejiga, es decir no es conveniente producir una urgencia miccional.

*Cuando el volumen orinado no sea representativo, es decir por debajo de 125 ml, se debería repetir el estudio flujométrico. No dar diagnosticos con cifras bajas de volumen miccional.

*Se podría considerar para la valoración de los fracasos terapeuticos de una determinada modalidad y puede influenciar al urólogo para cambiar la modalidad terapeutica que se esté aplicando o se vaya a aplicar para el crecimiento prostático benigno.

*La uroflujometría cumple un rol importante en el seguimiento de los pacientes cuando se ha realizado cualquier tipo de tratamiento, bien sea médico, minimamente invasivo o quirurgico, como parte del chequeo postoperatorio.

* La sensibilidad ha demostrado que el flujo pico (Qmax) se correlaciona mejor con la presencia o ausencia de obstrucción urinaria, que con los sintomas urinarios. La uroflujometría fué capaz de separar fisiologicamente a pacientes obstruidos de aquellos que no lo estaban.

*La especificidad se demuestra con el ejemplo de que la uroflujometría no puede distinguir entre obstrucción de la salida vesical y contractilidad disminuida del musculo detrusor vesical, en aquellos casos de bajo flujo pico (Qmax).

Como conclusión podemos decir, que ni los síntomas constatados subjetivamente ni los que están cuantificados por un score de síntomas, se correlacionan de manera segura con las medidas de la uroflujometría.

Pacientes con síntomas molestos, compatibles con prostatismo, pero que tienen una Qmax por arriba de 12-15 ml/seg en la uroflujometría se beneficiarán de pruebas urodinámicas, un poco más complejas (estudios de flujo-presión), ésto con el objetivo final de reducir los fracasos de los tratamientos utilizados (bien sea médicos o quirurgicos).

ESTUDIOS DE FLUJO-PRESION

Los estudios de flujo-presión se realizan para diagnosticar de manera inequivoca la presencia de criterios urodinámicos de obstrucción urinaria de la salida vesical y tambien cuando otros tests han dado resultados dudosos o no muy claros.

Deberán realizarse en pacientes con Qmax normal y sintomatología sugestiva de obstrucción urinaria de la salida vesical y en pacientes que cuando son evaluados inicialmente se sospecha la presencia de una anormalidad funcional del musculo detrusor, como lo vemos en pacientes con vejigas hiperactivas de variada etiologia, en pacientes con cistopatía diabetica y en pacientes con enfermedades neurologicas.

"TENER UNA FLUJOMETRÍA URINARIA OBSTRUCTIVA, CON UNA PRESIÓN VESICAL MICCIONAL ALTA DE MANERA SIMULTÁNEA, ES UN SIGNO INEQUÍVOCO DE OBSTRUCCIÓN DE LA SALIDA VESICAL, ES DECIR Qmax BAJA (POR DEBAJO DE 12

cc/seg) Y UNA PRESIÓN DEL DETRUSOR ALTA (POR ARRIBA DE 40 cm de agua) ES IGUAL A OBSTRUCCIÓN DE LA SALIDA VESICAL"

Los estudios de flujo-presión, ayudan a diferenciar entre pacientes con una Qmax baja, secundaria a obstrucción y aquellos cuya Qmax baja es causada por razones no obstructivas, como por ejemplo disfunción vesical de origen neurológico, o disfunción vesical por un detrusor hipoactivo.

Este estudio podría tambien identificar obstrucción de alta presión, en pacientes sintomáticos con uroflujo normal. Los estudios de flujo-presión son más útiles para distinguir entre obstrucción uretral y contractilidad disminuida del detrusor.

Pacientes con historia de enfermedad neurológica conocida por afectar la función vesical o esfinteriana, así como pacientes con uroflujo normal (Qmax), por arriba de 15 ml/seg, pero con síntomatología molesta, podrían beneficiarse de la evaluación urodinámica y especialmente si se está contemplando la posibilidad de tratamiento quirurgico.

Los estudios de flujo-presión proveerán mucha más información de la función del detrusor y de la etiología de la disfunción miccional, que lo que puede lograr las medidas de la uroflujometría sola.

Sin embargo debido a la variabilidad intraindividual e interobservador, su uso no deberá ser obligatorio en casos de rutina.

Es un Test opcional, apropiado para distinguir entre obstrucción uretral y un detrusor deteriorado, lo cual al final afectaría y justificaría la decisión terapeutica que se adopte.

CISTOMETRIA DE LLENAMIENTO

Examen que determina la respuesta del musculo detrusor durante el llenamiento vesical, bien sea con CO2 o con líquido y valorará la sensibilidad nociceptiva y propioceptiva, la distensibilidad, la contractilidad y la capacidad vesical. Tambien valorará la presencia de hiperactividad vesical con sus contracciones no inhibidas del detrusor y/o la hipoactividad vesical.

Las respuestas que se buscan son las sensaciones del llenado vesical como por ejemplo la primera sensación de llenado vesical, sensación de llenado más intensa, urgencia para orinar y por último una incontrolable necesidad para orinar (urgencia), muchas veces acompañada de dolor.

Este test se hace de manera espontanea, en la primera parte y posteriormente se hace con pruebas de provocación, es decir se manda a toser al paciente, a pujar, a levantarse, se llena la vejiga de manera rápida, con agua fría y/o caliente, asi como mojarse las manos para detectar cualquier tipo de anormalidad o disfunción vesical y al hacerlo, se podrá tener un enfoque diagnostico y terapeutico más apropiado.

UTILIDAD DE LA CISTOMETRIA DE LLENAMIENTO

1) En la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad neurológica o aquellos que teniendola presentan repercusiones urodinámicas tanto en la fase de llenamiento como de vaciamiento vesical.

2) Para determinar las causas del por qué determinados pacientes, no consiguen resultados satisfactorios despúes de una cirugía prostática aparentemente exitosa.

3) En el diagnostico de la hiperactividad vesical. El músculo detrusor inestable, engrosado y con un comportamiento hiperactivo anormal, sus contracciones no inhibidas del músculo detrusor estarán presentes en más del 60% de los hombres con prostatismo y alrededor del 26%, de ellos persistirán con ellas, en el periodo postoperatorio y ésto se correlacionaría con síntomas miccionales o de vaciamiento y/o con sintomas de almacenamiento o irritativos, con la natural preocupación por parte del médico y del paciente.

Las contracciones no inhibidas del músculo detrusor de la vejiga, deberán tener una presión mayor de 15 cm de agua para ser consideradas contracciones no inhibidas. Este concepto está cambiando en los enfoques de la Sociedades Internacionales de Continencia (ISC).

4) En el diagnóstico de un detrusor hipoactivo. Músculo vesical con contracciones vesicales no efectivas, que desencadenará síntomas por los volúmenes de orina residual elevados como frecuencia urinaria, incontinencia urinaria por rebosamiento, nocturia y en ocasiones urgencia.

5) Es un examen útil para determinar la capacidad vesical y la distensibilidad de la vejiga en almacenar orina (compliance vesical). La complacencia o distensibilidad vesical es una medida de la elasticidad y de distensibilidad de la pared vesical y es expresada como el radio volumen-presión (ml/cm).

Algunos hombres tienen obstrucción aislada del cuello vesical, denominada obstrucción primaria del cuello vesical que tiene causas diferentes a la de aquellos hombres portadores de crecimiento prostático benigno y otros con disfunciones miccionales aprehendidas, donde son incapaces de relajar completamente el cuello vesical (esfinter interno liso no voluntario-lisoesfinter) durante la micción.

Además tenemos otra disfunción miccional conocida como pseudodiscinergia (contracción del esfinter externo durante la micción), vista con relativa frecuencia en aquellos pacientes aquejados de hipertonía del piso pelvico muscular y con transtornos de psicosomatismo dirigidos hacia el área pélvica muscular y urinaria.

Para éstas disfunciones no será suficiente, ni la cistometría simple ni la flujometria urinaria. Son necesarios estudios y análisis más sofisticados como la determinación de la presión del detrusor, con estudios de flujometria urinaria simultaneos y a través de la Videourodinamica.

El objetivo de la Cistometría de llenamiento y de provocación será reproducir o provocar los sintomas que presente el paciente, documentar claramente la causa subyacente de dichos sintomas urinarios y correlacionar dichos sintomas con los hallazgos urodinamicos.

FUNDAMENTOS DE LA CISTOMETRIA DE LLENAMIENTO

1) Es importante reproducir los síntomas que estén causando las molestias al paciente.

2) Debemos precisar la "capacidad funcional" de la vejiga. Esto es, el volumen máximo que el paciente pueda orinar en algun momento del día, basado previamente en el diario vesical (realizado por 3 a 7 dias seguidos) y posteriormente constatado por la cistometría de llenamiento.

3) Debemos precisar la eficacia miccional del paciente para vaciar correctamente su vejiga (vejiga balanceada), lo cual se basa en los resultados de la determinación del residuo urinario postmiccional y en exámenes ecográficos o radiológicos, que confirmen dicho volumen urinario residual postmiccional.

En ocasiones la eficacia miccional se corresponderá con la calidad del músculo detrusor, que podremos evidenciar con los estudios ecográficos y radiológicos antes mencionados, así como con los estudios cistométricos y videoendoscópicos.

4) Debemos precisar si el paciente tiene en realidad una flujometría normal, o presenta una flujometría anormal pero por razones vesicales (detrusor afectado), más que por una salida vesical obstructiva.

Precisar muy bien si el paciente presenta patologias que pudieran alterar éste resultado, como por ejemplo estrecheces de uretra o disfunciones del músculo vesical como por ejemplo contractilidad disminuida del músculo vesical, o la presencia de discinergia o incoordinación vesicoesfinteriana bien sea del esfinter interno (liso-involuntario) o del esfinter externo (estriado-voluntario)

5) Debemos determinar si el paciente presenta lesiones de tipo neurológico que podrían explicar patologías como la discinergia o incoordinación vesicoesfinteriana, hiperreflexia del detrusor o arreflexia del detrusor, que provocarian síntomas urinarios que pudieran, al final ser facilmente confundidas con un crecimiento prostático benigno inexistente.

Es importante mencionar tres definiciones que nos ayudarán en el presente tema, a saber:

1) <u>Obstrucción de salida vesical</u>

Es la condición patológica que se presenta cuando existe una contracción sostenida del músculo detrusor por arriba de 40 cm de agua, asociado con una flujometria urinaria cuyo flujo pico (Qmax) es menor de 12 cc/seg.

2) <u>Contractilidad disminuida del detrusor</u>

Es la condición patológica que se presenta cuando existe una contracción del detrusor de menos de 30 cm de agua, asociado con una flujometria urinaria de menos de 12 cc/seg.

3) <u>Indeterminado</u>

Es la condición patológica que se presenta cuando existe una contracción del detrusor entre 30 y 40 cm de agua, asociado con una flujometria urinaria de menos de 12 cc/seg.

No deberemos olvidar que pacientes con crecimiento prostático benigno sintomatico y no tratado podrían demostrar cambios urodinámicos ocasionados por la edad, como la disminución significativa en el flujo pico (Qmax) y disminución en el volumen orinado.

El volumen prostático aumenta constantemente. De 20 a 30 gramos en pacientes por arriba de 50 años, a 65 gramos en pacientes mayores de 80 años.

Los estudios de flujo-presión revelarán una disminución relacionada con la edad, en la capacidad cistométrica vesical y en la tasa de flujo máximo, pero no hay cambios en la presión del detrusor, en el momento de la Qmax y en la relación de la resistencia uretral pasiva lineal.

Cuando utilizamos parámetros "obstructivos", como la flujometría con un flujo máximo (Qmax) por debajo de 10 ml/seg y una presión del detrusor de más de 45 cm de agua, disminuirá el porcentaje de fracasos posteriores a la cirugía de un 20 a un 8% y aumentará por otro lado, el número de pacientes que se excluirá o retirará de la cirugía de un 5 a un 9%.

La incidencia de hiperactividad vesical, demostrada urodinamicamente aumentará de 20% en hombres de 45 a 50 años a casi un 50%, en hombres mayores de 80 años.

Por lo tanto, existirá una relación bien definida entre la disminución de la Qmax. y el volumen orinado, con relación a la edad en pacientes con prostatismo. Por lo tanto una Qmax disminuida, no debería ser atribuida exclusivamente a un aumento de la obstrucción de salida vesical, o a una función deteriorada o disminuida del detrusor.

La electromiografía tendrá poca aplicabilidad en el diagnostico de pacientes con síntomas urinarios obstructivos bajos, producto de una salida vesical comprometida.

En un excelente artículo de revisión de Bosch (J Urol 158, 2034 -2044. Dic 1997), se definieron los efectos urodinámicos de los diferentes tipos de tratamiento, sobre el crecimiento prostático benigno sintomático, a través del Nomograma de Abrams-Griffith y se concluyó que los mejores resultados urodinámicos (disminución de la resistencia uretral), se obtienen despues de haber realizado la prostatectomía abierta (quirurgica) y la resección transuretral de prostata y detrás de éstas modalidades se consiguen los tratamientos minimamente invasivos como por ejemplo los tratamientos con Laser, o los procedimientos tipo TUIP (incisiones transuretrales de prostata).

i) Determinación de la orina residual postmiccional

Se define como" la cantidad de orina que queda dentro de la vejiga, inmediatamente despues de haber terminado de orinar".

Su importancia radica en que nos revelará, que tan eficaz es la micción del paciente y a su vez nos dirá que tan comprometida podría estar la salida vesical por la obstrucción prostática, que se está estudiando y determinando.

Es un método sencillo que valora un aspecto muy importante, como es el de la eficacia miccional (vejiga balanceada) y a pesar de lo sencillo, su significación desde el punto de vista urodinámico es muy valiosa.

Esta determinación se puede hacer a través de la ecosonografía pélvica vesical por la determinación del área de orina dentro de la vejiga o a través del paso de una sonda hasta la vejiga, con la medición de la orina respectiva.

Se ha determinado, que un residuo urinario postmiccional de más del 25% de la capacidad total funcional de la vejiga, es considerado anormal. En la practica diaria se considera anormal un volumen urinario postmiccional por arriba de 100 ml.

ASPECTOS RESALTANTES EN RELACION AL RESIDUO URINARIO POSTMICCIONAL

* El Residuo Urinario Postmiccional no siempre se correlacionará con los síntomas irritativos (de llenamiento) ni con los sintomas obstructivos (de vaciamiento), que pueda tener el paciente.

* El residuo urinario postmiccional tiene una variabilidad individual significativa que limitará su utilidad clínica.

* Se puede pensar que volumenes elevados de orina residual, podrían predecir un mayor porcentaje de fracaso si seleccionaramos el tratamiento de observar-esperar.

* No podemos predecir los resultados del tratamiento quirurgico a través de los volumenes de orina residual.

* Los volumenes de orina residual no podrán diagnosticar por sí solo y de manera precisa, una vejiga deteriorada o descompensada, o la presencia de daño renal.

* Los volumenes de orina residual pueden ser medidos con precisión por métodos no invasivos, como la ecosonografía pélvica abdominal.

* No hay ninguna correlación, entre la cantidad de orina residual y los hallazgos endoscópicos, urodinámicos, hallazgos sintomáticos (score de síntomas) o la presencia o ausencia de historias de infección del sistema urinario.

* Cerca del 50% de hombres ancianos no obstruidos en su salida vesical, tendrán volumenes significativos de orina residual. En cambio un 25% de pacientes obstruidos en su salida vesical no tendrán volumenes significativos de orina residual. Esto demuestra lo variable y poco confiable del método.

Los urólogos, habían asumido que los volumenes crecientes de orina residual postmiccional significaba progresión-agravamiento en el transtorno obstructivo de la salida vesical, debido en la mayoría de los casos, al crecimiento prostático benigno y ésto lo convertían en una indicación más para someter al paciente a tratamiento invasivo (quirurgico).

Este concepto sin embargo perdió credibilidad y soporte, conside-randose en la actualidad, sólo como una prueba más en el conjunto de da-tos necesarios para tomar una decisión terapeutica.

MODELO DE ESTUDIO URODINÁMICO

Fecha: _____

Nombre del paciente
Motivo del estudio

A. Flujometría urinaria
1) Forma de la curva
2) Volumen miccional
3) Flujo máximo (Qmax): cc/seg
4) Tiempo miccional: seg
5) Tiempo de flujo: seg
6) Tiempo de flujo máximo: seg
7) Comparación con flujometrías anteriores

COMENTARIOS

B. Residuo urinario postmiccional

C. Cistometría espontánea - Cistometría de provocación
1) Sintomatología del paciente
2) Presión vesical en reposo: cm de agua
3) Primera sensación de llenado vesical: cm de agua
4) Primer deseo de orinar: ml
5) Fuerte deseo de orinar: ml
6) Urgencia miccional: ml
7) Complacencia vesical:
8) Posición del paciente durante el estudio : de pié( ) acostado( )
sentado( ) marchando( )
9) Rata de infusión: ml/min
10) Presión vesical al máximo llenamiento: cm de agua
11) Presencia de contracciones no inhibidas (hiperactividad vesical)
12) ¿Ocurrió algún percance durante la prueba?

COMENTARIO-CONCLUSIONES

D. Comportamiento esfinteriano estriado :
E. Punto de presión de fuga de orina: ml

SUGERENCIAS TERAPEUTICAS-RECOMENDACIONES

j) VIDEOENDOSCOPIA URINARIA EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Estudio endoscopico que tiene como finalidad inspeccionar la uretra peneana, bulbar, membranosa y prostatica en el hombre, asi como la uretra proximal y distal en la mujer, además de examinar endoscopicamente la vejiga en su interior, con todas sus caracteristicas, es decir, determinar trofismo de sus mucosas, grado de vascularización de la misma, presencia o no de signos endoscopicos de vejiga de esfuerzo (trabeculaciones finas, moderadas o gruesas, persistentes o no al llenado vesical, con la presencia o no de diverticulos), si hay diverticulos, es menester revisar en su interior para descartar patologias neoproliferativas (cáncer), ademas es importante ver la mucosa vesical en toda su extensión para descartar la presencia de tumores endovesicales (bien sea unicos o multiples, papilares, sésiles o planos), ver la presencia o no de calculos en el interior de la vejiga, o ubicados en el trayecto submucoso ureteral o en el meato ureteral propiamente dicho.

Es importante descartar la presencia de sangramiento urinario alto (a través del meato ureteral), o sangramiento vesical o uretral (sangramiento urinario bajo).

Tambien es importante descartar a través de la videoendoscopia la presencia de patologias obstructivas urinarias, bien sea estrecheces uretrales de reciente o de antigua aparición, asi como obstruccion de la salida vesical debido a un crecimiento prostatico obstructivo, o a la elevación del labio posterior del cuello vesical, o a la cicatrización concentrica (secundaria) del cuello vesical, posterior a procedimientos minimamente invasivos o quirurgicos propiamente dichos sobre la salida vesical.

Por último a través de la endoscopia podremos constatar de manera muy simple, el comportamiento urodinamico de la vejiga, al constatar la distensibilidad de la vejiga y la sintomatologia que ésta desencadena en el paciente.

LA VIDEOENDOSCOPIA NO SE DEBE RECOMENDAR PARA DETERMINAR LA NECESIDAD O NO DE TRATAMIENTO SOBRE LA SALIDA VESICAL, PERO SI PUDIERA SER NECESARIA PARA ORIENTAR QUE TIPO DE CIRUGIA O PROCEDIMIENTO PUDIERA REALIZARSE, EN BASE A LOS HALLAZGOS OBTENIDOS EN ELLA.

INDICACIONES DE LA VIDEOENDOSCOPIA

Se recomienda básicamente en hombres con prostatismo (es decir sìntomas de vaciamiento y/o síntomas de llenamiento vesical, que estén afectando la calidad de vida del paciente; en pacientes que tienen una historia de hematuria macroscópica o microscópica; en pacientes con historia de estrecheces uretrales; o con historia de enfermedades de transmisión sexual o uretritis; o bien en pacientes con antecedentes de daño uretral, bien sea por causas traumáticas o bien sea por causas iatrogénicas (producto de instrumentación urológica).

La endoscopia urinaria se recomienda tambien, para pacientes con historia personal de cancer vesical o prostático; o con historia familiar de cancer urológico vesico-prostático y que tenga algunas de las indicaciones arriba mencionadas, o pacientes que tengan antecedentes de cirugias del trayecto urinario inferior y que estén presentando sintomatología molesta urinaria.

Una de las indicaciones más frecuentes es en aquellos casos donde hay una falta de correlación entre los síntomas que presenta el paciente y los hallazgos encontrados en los diferentes examenes practicados.

HALLAZGOS DE LA VIDEOENDOSCOPIA URINARIA EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Su utilidad consiste en detectar los signos endoscópicos caracteristicos de la obstrucción urinaria infravesical, a saber: musculatura vesical engrosada, evidenciado por bandas musculares gruesas, que persisten a pesar del llenado vesical, llamadas trabéculas, ésto junto a la presencia de celdillas y divertículos. Todo en conjunto es denominado vejiga de esfuerzo o vejiga de lucha.

Cuando los diverticulos vesicales son de gran tamaño y ocasionan complicaciones, como infecciones urinarias o residuo urinario importante con peligro de desarrollar tumores vesicales, podrían determinar el tipo de abordaje quirurgico, por ejemplo prostatectomía abierta, retropúbica, o transvesical, para solucionar en el mismo tiempo quirurgico, el tratamiento del diverticulo(s) vesicales, así como el problema prostático.

Otros posibles hallazgos en la videoendoscopia urinaria son: cálculos vesicales, tumores vesicales, inflamaciones agudas o crónicas de la vejiga, infecciones virales (Virus Papiloma Humano VPH), uretrales y/o vesicales, estrecheces uretrales, divertículos uretrales, sangramientos del aparato urinario inferior o superior, vistos éstos últimos a través de los meatos ureterales, así como hallazgos de naturaleza congénita a nivel de uretra, vejiga, o de lesiones por iatrogenia (daños ocasionados en operaciones anteriores o en exploraciones endoscópicas anteriores).

Como punto importante es preciso aclarar que los hallazgos endoscopicos, podrían no correlacionarse con el volumen de orina residual, o con la hiperactividad del detrusor.

Aún más, la presencia de "signos endoscópicos de obstrucción", podrían no correlacionarse ni con la flujometría urinaria dando resultados no obstructivos, ni con el volumen residual postmiccional dando volumenes no significativos.

VALOR PREDICTIVO DE LA VIDEOENDOSCOPIA URINARIA

Los hallazgos endoscópicos de la vejiga, uretra y próstata, podrían ser de gran utilidad para la toma de decisiones desde un punto de vista global.

Así vemos por ejemplo, como si tenemos un paciente con signos endoscópicos de vejiga de esfuerzo (trabeculaciones, celdillas y diverticulos), posiblemente no nos dará mucho resultado en éste tipo de pacientes usar el tratamiento de la observación, pero aún así, la video-endoscopia no deberá utilizarse en ningún paciente para predecir el éxito o el fracaso de la cirugía que se le vaya a practicar.

Si la endoscopia por otro lado, revela un gran lóbulo medio, sabremos que numerosos métodos terapeuticos, llamados minimamente invasivos, como por ejemplo la dilatación prostatica por balón, las incisiones de cuello vesical, la hipertermia prostática, o inclusive algunas variedades con Laser, serán

posiblemente procedimientos que no darán los resultados esperados y podrían inclusive fracasar.

Por lo tanto la endoscopia en la vida diaria del urólogo, podría ayudarnos para seleccionar o descartar una técnica terapeutica específica, pero teoricamente, nunca para determinar la necesidad o no de un determinado tratamiento, que como sabemos es seleccionado por los resultados de varias pruebas conjuntas.

Sin embargo es indudable, que para el urólogo la videoendoscopia urinaria, tendrá un peso específico muy importante y aunque no se quiera, determinará en muchos casos la conducta a seguir.

k) ESTUDIOS DE IMAGENES EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Para constatar los efectos negativos de la obstrucción de la salida vesical, en éste caso relacionada al crecimiento prostático benigno, se debería contar con imágenes y estudios funcionales antes de realizar cualquier modalidad terapeútica.

En éste segmento analizaremos los estudios imageneológicos, que se usan en relación al crecimiento prostático benigno los cuales, debido al creciente número de opciones no quirurgicas (procedimientos minimamente invasivos), han adquirido gran importancia como es el caso de la ecosonografía prostática endorrectal, la cual tiene una infinidad de indicaciones, una de ellas por ejemplo, la de monitorear el crecimiento prostático benigno, con lo cual estaríamos haciendo un seguimiento ecográfico que unido al seguimiento de la sintomatología con los cuestionarios de síntomas (AUAss, IPSS, SPSP) y al tacto prostático y al volumen de orina residual, serían las piedras angulares sobre las que reposaría el seguimiento del crecimiento prostático benigno, esté o no, bajo tratamiento.

Es muy importante comprender la anatomía prostática, para poder interpretar a cabalidad, las variadas modalidades de estudios de imágenes que podamos utilizar.

Los pacientes que deberían someterse a estudios imageneológicos del sistema urinario superior son aquellos que presenten antecedentes pasados y/o recientes de infecciones urinarias, historia de retención urinaria, que no haya sido estudiada, antecedentes de cirugía del sistema urinario bien sea superior o inferior, historia de cálculos urinarios que no hayan sido estudiados y precisados adecuadamente, o que no tengan evaluaciones recientes, historia de insuficiencia renal bien sea aguda o crónica, o historia de hematuria que le falte completar su estudio.

UROGRAFIA DE ELIMINACION EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Estudio ampliamente utilizado en el pasado, el cual ha caido a niveles mínimos de utilización, desde hace aproximadamente 10 años, por varias razones, la primera de ellas en lo referente al uso de medios de contraste endovenosos, los cuales sabemos tienen un 0.3%, de probabilidades de

ocasionar severos efectos adversos y un 5% de tener efectos adversos leves o moderados y menos de un 2 por 100.000, de posibilidad de ocasionar la muerte en el paciente, aparte de ser un estudio que no tiene actualmente buena receptividad entre la mayoría de los pacientes por cuanto es un estudio invasivo, con punciones endovenosas, que ha tenido poca aceptación entre la población general por los motivos antes mencionados.

La segunda causa es que del 70 al 75% de las veces que se utilizaba en casos de crecimiento prostático benigno, eran estudios con resultados completamente normales, con lo cual estabamos haciendo estudios innecesarios y además con riesgo para el paciente.

Los hallazgos significativos que se podían ver en un caso de crecimiento prostático benigno, no eran precisamente a nivel del sistema urinario superior y sí a nivel del sistema urinario inferior, por ejemplo en la vejiga, con signos radiológicos de vejiga de esfuerzo con aumento de grosor de las paredes vesicales, un halo en los contornos vesicales, presencia de diverticulos, irregularidades de la pared vesical (festoneada) y presencia de un mucosograma caracteristico de vejiga de esfuerzo, con una vejiga de pequeña capacidad y rígida

Para conseguir hallazgos ocasionales de utilidad, en el árbol urinario superior, lo podemos lograr con estudios no invasivos y más económicos, como por ejemplo la ecosonografía renal.

A continuación detallaremos los hallazgos más importantes que se obtienen de la urografía de eliminación.

La placa simple inicial (sin contraste), puede demostrar calculos a nivel de los riñones, ureteres, vejiga, en uretra prostática y en la próstata propiamente dicha. Además la placa simple nos indicará medidas de los riñones, densidad de los tejidos vesicales, intimamente ligado a la presencia o no de vejiga de esfuerzo con todo su cortejo fisiopatológico y nos dará posibilidades de diagnosticar patologías extraurinarias, como enfermedad ateroesclerotica de la arteria aorta, presencia de aneurismas aórticos, patologías biliares calculosas y la posible presencia de masas que se puedan diagnosticar a través de dicha placa simple.

Al inyectar el contraste podremos ver si la próstata en de gran volumen, por supuesto secundariamente a la falta de replección del piso vesical, podremos ver tambien la tortuosidad ureteral y la presencia de hidronefrosis, ésta última, vista solamente en el 4 al 6% de los casos, pero lo más frecuente es ver la angulación del ureter pélvico yuxtavesical, es decir el ureter se horizontaliza (ureteres en anzuelo), debido al crecimiento de la glándula prostática.

Tambien podemos ver la elevación del piso vesical en el cistograma, por el crecimiento subyacente de la próstata, con un cuello vesical ubicado más alto dentro del cistograma, haciendo que la distancia verumontanum-cuello vesical esté alargada. Esto se evidencia más claramente en placas miccionales de la urografía de eliminación.

Otro signo muy frecuente es la falta de plenificación del cistograma de la urografía por estar presente el adenoma prostático, llenando dicho espacio,

sobre todo en casos de lobulos medios intravesicales muy desarrollados. Al inicio de la plenificación del cistograma, podremos ver un mucosograma con trabéculas y aumento de grosor de las mismas.

La presencia de orina residual en la placa postmiccional, es un indicio radiológico de obstrucción de la salida vesical, así como la presencia de un sistema urinario superior (ureteres y sistema pielocaliciano) lleno de contraste en la placa de vaciamiento de la urografía (postmiccional), lo cual estaría indicando, entre otras cosas un posible impedimento a la libre circulación urinaria ubicada en la zona ureterovesical, tambien por el aumento de grosor de la pared vesical unido al aumento de volumen de la glandula prostática, lo cual angularía dicha zona de salida de la orina de los ureteres, con la distensión e hidronefrosis consecutiva.

Menos del 2% de los casos en los cuales se realiza una urografía de eliminación en pacientes con crecimiento prostático benigno, se podría conseguir una "masa renal" requiriendo ulterior evaluación, con ecosonografía, con tomografía axial computarizada, o con resonancia magnetica nuclear.

La incidencia de quistes renales con la urografía de eliminación, en pacientes que presentan un crecimiento prostático benigno, es de aprox 4%, en comparación con la ecosonografía, que los detecta en aprox. un 15% de los casos de crecimiento prostatico benigno y no se tuvo que confirmar con otros estudios lo que redujo sustancialmente los costos.

URETROGRAFIA RETROGADA-CISTOGRAFIA MICCIONAL

Son modalidades alternativas que ya no se están utilizando como estudios radiológicos de rutina para pacientes con crecimiento prostático benigno sintomático.

TOMOGRAFIA COMPUTADA

Es un método diagnóstico muy costoso y que aparte de la determinación del volumen prostático, su información tendrá poca relevancia clínica, por lo cual no es aplicable como procedimiento de estudio sistemático en grandes masas poblacionales.

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

A pesar de que con las nuevas tecnologías, se puede aumentar la resolución, para poder ver la glandula prostática y que con dichos adelantos se puede determinar el estado de la anatomía zonal de McNeal, es un estudio demasiado costoso y de uso práctico limitado.

Concluyendo, podemos decir que alrededor del 75% de todos los estudios imageneológicos, obtenidos de pacientes con crecimiento prostático benigno serán normales y sólamente de un 25 a un 30% de las imágenes, requerirán de una activa intervención o inclusive de un cambio en el manejo del paciente (10% de los pacientes).

Por último, si asumimos que debemos tener imagenes renales, como parte de un estudio previo, en pacientes con crecimiento prostática benigno, podemos en lugar de realizar la urografía de eliminación, combinar una

ecosonografía renal, con una placa simple abdomino-pelvica y monitorear la función renal de una manera global, a través de la medición de la creatinina sérica y/o de la depuración de creatinina en orina de 24 horas

ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Está considerado como el método clínico de mayor utilidad para po-der diagnosticar con seguridad la presencia de crecimiento prostático benigno, así como tambien el sindrome de prostatitis y el cáncer prostático.

La determinación del volumen de la zona de transición y su relación con el volumen global de la glándula prostática, no sólo será de gran utilidad clínica para el urólogo que conduzca el caso, sino que será correlacionable con la sintomatologia que presente el paciente y por ende con la puntuación del score de síntomas utilizados, con los hallazgos urodinámicos que diagnostiquen una obstrucción urinaria infravesical (Qmax baja y presión máxima del detrusor alta), asì como será correlacionable con la posibilidades de cuadros de retención aguda de orina que puedan presentarse en el curso de la evolución clínica del paciente.

Tendrá un rol importante en la evaluación pre y post-tratamiento como la farmacoterapia en el crecimiento prostático benigno, o en tratamientos minimamente invasivos como la electrovaporización de próstata, las incisiones prostáticas, la ablación prostática por laser, o la utilización de termoterapia.

ZONAS ANATOMICAS DE LA PROSTATA

Desde 1912, Lowsley habia popularizado el concepto de los cinco ló-bulos prostáticos, dos laterales, un lóbulo medio, un lóbulo anterior y un lóbulo posterior.

Este concepto posiblemente era correcto desde un punto de vista quirurgico, pero errado desde el punto de vista del desarrollo embriológico.

Aun asi se usó por 60 años, hasta que en 1978 McNeal (McNeal JE: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest.Urol 15:340,1978), dá los aportes para un nuevo enfoque de la anatomía de la próstata que vino a confirmarse definitivamente con la llegada e implantacion de la ecosonografia prostática endorrectal como ayuda diagnóstica.

<u>CARACTERISTICAS DE LAS ZONAS PROSTATICAS</u>
CLASIFICACION ANATOMO-TOPOGRAFICA DE McNEAL

ZONAS GLANDULARES-EPITELIALES

A)Zonas prostáticas externas: Zona Periférica(ZP)+Zona Central (ZC)

I) Zona Periférica (ZP)

* Contiene el 70% del tejido glandular prostático (importante en cáncer y sindromes de prostatitis)

* Sus conductos glandulares drenarán en 2 canales ubicados en la región posterolateral derecha e izquierda que se vacían en la uretra prostática distal.
*Similitud histológica con la zona de transición y con las glandulas periuretrales, lo cual es importante a tomar en cuenta en relación al cáncer prostático.
* No desarrollará crecimiento adenomatoso prostático benigno
* Es la zona de preferencia para el desarrollo del cáncer prostático
* Presenta ácinos pequeños dispuestos de manera regular y separados por trabeculas finas de tejido fibromuscular.
* Usualmente no se obtienen muestras de ésta zona en las prostatectomías endoscopicas

II) Zona Central (ZC)

* Contiene el 25% del tejido glandular-epitelial prostático.
* En ésta zona se consiguen los conductos eyaculadores, lo cual se considera la caracteristica fundamental.
* Sus conductos glandulares drenan en varios canales que se v vacían en la uretra prostática distal a la altura del verumontanum.
* Histologicamente no tiene similitud con las otras regiones anatomotopográficas.
* No se puede desarrollar el cáncer prostático en ésta zona.
* Presenta ácinos grandes dispuestos irregularmente y separados por trabéculas gruesas de tejido fibromuscular.
* Se obtienen pocas muestras de ésta zona, en las prostatectomìas endoscopicas

B) Zonas Prostáticas internas: Zona de Transición + Glándulas periuretrales

I) Zona de Transición (ZT)

* Contiene el 5% del tejido glandular-epitelial prostático.
* Zona de crecimiento adenomatoso prostático benigno, por ende aumentará considerablemente su volumen con la edad más en sentido anteroposterior que en sentido longitudinal .
* El crecimiento adenomatoso puede tener patrón homogeneo, quis tico, nodular ó mixto.
* Similitud histológica con la zona periférica y con las glandulas periuretrales, lo cual es importante a tomar en cuenta en relación al cáncer prostático
* Podría desarrollar cáncer prostático en 20% de los casos y se ha convertido en un punto fundamental en la toma de biopsias prostaticas.

II) Glándulas periuretrales

* Contiene el 1% del tejido glandular prostático.
* Puede tener nódulos al igual que la zona de transición.
* La aparición de cáncer es rara.

B) ZONAS ESTROMALES-NO GLANDULARES

I) Estroma Fibromuscular

* Se origina de la musculatura lisa prostática y del tejido fibroso de la próstata anterior.
* Rodea y envuelve la región del apex y de la base prostática.
* Conocer su relación con el componente epítelial (glandular), es decir el radio epitelio/estroma, será trascendental para la obtención de resultados terapeuticos exitosos, con las diversas modalidades de tratamiento en lo referente al crecimiento prostático benigno.
* El estroma fibromuscular, es responsable de los estados de "hipertonía" de la trama que rodea la próstata basal y apical y por lo tanto será su relajación el objetivo perseguido por los tratamientos médicos para el crecimiento prostático benigno, a través de los bloqueantes alfa-1 adrenérgicos y de relajantes musculares lisos tipo benzodiazepinas.

II) Esfinter interno o Esfinter muscular liso ó Lisoesfinter

* Es una trama muscular lisa que envuelve de manera importante el cuello vesical y llega hasta la uretra prostática distal (verumontanum).
* Contiene receptores colinérgicos, receptores alfa adrenérgicos, y beta adrenérgicos que actúan en la micción, facilitando la apertura cervical (salida vesical) y en la fase de almacenamiento urinario vesical y en la eyaculación donde ejercen un efecto elevador del cuello vesical (cierre de la salida vesical).
* Es protagonista fundamental en los casos de discinergia o incoordinación del esfinter interno (cuello vesical) y en casos de disturbios psiconeurológicos coincidentes con el sindrome de hipertonía del piso perineal o espasticidad del piso pelvico muscular.

¿QUE DEBEMOS INVESTIGAR EN UNA ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL DE RUTINA?

Realizada con transductor endorrectal de 6.5 ó 7.5 Mhz deberá investigar:

A) SCAN TRANSVERSAL o AXIAL

1) Medidas de la glandula prostática
2) Determinación del volumen de la glándula prostática global (ancho x alto x largo x 0.523)

La determinación de la longitud de la próstata se determina en el scan sagital o longitudinal.

3) Medidas de la zona de transición.
4) Determinación del volumen de la zona de transición.
5) Determinar el PSAd de la zona de transicion (PSAdT)

6) **Describir la Zona de Transición** .

a) Patrón de crecimiento adenomatoso (quístico, nodular, quistico-nodular, homogeneo, heterogeneo).
b) Presencia o no de quistes intraglandulares, describir su ubicación.
c) Presencia o no de abscesos intraglandulares, describir su ubicación.
d) Presencia o no de calculos intraglandulares y su ubicación en la zona de transición.
e) Presencia de posibles lesiones sospechosas de tumor. Describir sus caracteristicas ecográficas y su ubicación.
f) Conservación o no de los patrones arquitectonicos zonales de McNeal.
g) Presencia o no de asimetrías en el desarrollo de los lóbulos prostáticos.
h) Presencia o no de prostatitis focal.
i) Presencia o no de criterios de prostatitis global.
Heterogenicidad ecografica
Presencia de cálculos prostaticos
Presencia de cuerpos amilaceos
Presencia de edema periadenomas
j) Medidas de aquellas zonas o lesiones sospechosas de tumor.
k) Determinacion del volumen de aquellas zonas o lesiones sospechosas de tumor.
l) Porcentaje de la Zona de Transición en el volumen total de la glandula prostatica.

7) Describir las vesiculas seminales, forma, tamaño y caracteristicas internas, asi como su simetría.
8) Describir la cápsula prostática y sus posibles alteraciones
9) Presencia o no de lesiones de ocupación de espacio entre las vesiculas seminales y la próstata (útil en casos de cáncer)
10) Describir la "Fosa Prostática" posterior a cualquier procedimiento de "alivio" de la salida vesical, tipo RTUP, prostatectomía abierta, o TMI (tratamientos minimamente invasivos).

11) **Describir la Zona Periférica**.

a) Si tiene caracteristicas homogenea, heterogenea o mixta y su simetría.
b) Presencia o no de lesiones sospechosas de tumor (ecogénicas, isoecoicas o hipoecoicas.
c) Medidas de aquellas zonas o lesiones sospechosas de tumor.
d) Determinación del volumen de aquellas zonas o lesiones sospechosas de tumor.

e) Describir la capsula prostática y sus posibles alteraciones

12) Describir la presencia de lesiones de ocupación de espacio intravesical (tumores)
13) Describir la presencia de cálculos intravesicales

B) SCAN LONGITUDINAL o SAGITAL

1) Nueva determinación de la altura de la próstata (para evitar el efecto salchicha).
2) Determinar la longitud de la próstata.
3) Determinar el volumen de lóbulo medio intravesical si fuera necesario.
4) Determinar la forma y aspecto de la salida vesical (cuello vesical-uretra prostática)
5) Describir la uretra prostática y su relación con los lóbulos laterales de Lowsley o zona de transición.
6) Determinar si hay lesiones sospechosas de tumor, en áreas apicales o basales.
7) Determinar distancia verumontanum-cuello vesical
8) Determinar la distancia labio posterior del cuello vesical-piso vesical.
9) Describir la presencia de lesiones de ocupación de espacio intravesical
10) Describir la presencia de cálculos intravesicales

CARACTERISTICAS ECOGRAFICAS EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Las características ecográficas de la próstata, en el crecimiento prostático benigno son reflejo de su composición histológica.

Así vemos como en hombres jóvenes es imposible distinguir las zonas internas de las zonas externas de la glándula prostatica (poca definición de las zonas de McNeal).

Cada incremento en volumen del crecimiento prostático, producirá un aumento en las dimensiones anteroposteriores, que normalmente están por debajo de 2.5 cm y ésto demarcará perfectamente, el territorio ecográfico de las dos zonas, es decir que al verse de manera nítida la demarcación anatómica de la zona de transición y de la zona periférica significará que ya hay un aumento del volumen de la zona de transición y esto a su vez confirmará que ya estamos en presencia de un crecimiento prostático benigno.

Por debajo de los 40 años la glandula prostática está conformada principalmente por la zona periferica y de manera secundaria por la zona central ambas como sabemos conformando la prostata externa. Por lo cual podríamos inferir que la prostata interna, que la conforman la zona de transición y las glandulas periuretrales, se comenzarán a desarrollar despues de la tercera decada de nuestras vidas.

En el scan axial o transversal la glandula prostatica tiene una forma triangular y en el plano sagital o longitudinal podemos notar la uretra prostatica de diametro relativamente ancho y sin ningun tipo de dirección curvilinea, sino más bien rectilinea y quizas solo levemente curvilinea en el segmento distal de la uretra prostatica (apex), llegando al verumontanum.

En la medida que la prostata aumenta de volumen en la zona de transicion (zona adenomatosa por excelencia), la forma se hará de elipsoidal, con el diametros transversal mayor que el diametro anteroposterior.

En la medida que la glandula prostatica siga aumentando de volumen (a expensas por supuesto de la zona de transición) por presentar un crecimiento prostatico benigno, los diametros anteroposteriores aumentarán y la forma glandular asumirá una figura redondeada (en forma de globo) y en sus etapas de máximo crecimiento en forma ovoidal y en éste momento los diametros anteroposteriores serán superiores a los diametros transversales.

En la medida que la glandula prostatica aumenta de volumen, es logico pensarlo, la uretra prostatica será insuficiente para albergar los adenomas y en consecuencia habrá un alcance de la prostata hacia el interior de la vejiga a través del cuello vesical (crecimiento intravesical), bien sea por un gran lobulo medio, o por los lobulos laterales de Lowsley que ya no pueden ser contenidos en el compartimiento uretral prostatico.

El ecopatrón observado en la evolución del crecimiento prostatico benigno dependerá del volumen alcanzado, por lo cual tendremos que en los inicios del crecimiento (prostatas por arriba de 20-30 gramos), ésta tendrá la zona de transición parauretral con caracteristicos hipoecoicas.

Posteriormente el ecopatrón será mixto, con zonas hipoecoicas alternando con zonas hiperecoicas o ecogenicas. En ésta etapa pueden verse calcificaciones finas, moderadas o gruesas, sobre todo en la zona limítrofe entre la zona de transición y la zona periferica.

Con el aumento progresivo del volumen, veremos la presencia de nodulos inicialmente isoecoicos, que posteriormente se hacen ecogenicos o hiperecoicos debido a su confluencia. Este es el patrón nodular de crecimiento adenomatoso de la zona de transición, pero podríamos tener tambien un patrón de crecimiento quistico-nodular, por lo cual veríamos zonas francamente hipoecoicas (quisticas) alternadas con zonas ecogenicas o hiperecoicas y lo que vemos frecuentemente es que el crecimien to adenomatoso es usualmente asimetrico entre el lóbulo derecho y el lobulo izquierdo de Lowsley.

Las zonas quisticas se producen por obstrucción de los conductos prostaticos debido al aumento del componente estromal (musculatura lisa).

La zona periférica se comprime con el crecimiento de la zona de transición (zona adenomatosa) y se vuelve más ecogénica de lo normal.

En lo referente, a la zona de transición, ésta puede tener varias formas de presentación. Pueden existir adenomas pequeños ecogénicos, con ecogenicidad mixta por tejidos heterogeneos y con degeneración quistica.

Existen próstatas que parecen normales, pero que tienen un lóbulo medio que se evidencia mucho mejor en las vistas sagitales o longitudinales.

La zona de transición es hipoecoica, en comparación con la zona periférica, la cual es isoecoica.

La capsula quirurgica es aquella zona que divide el crecimiento adenomatoso es decir el borde posterior de la zona de transición, de la zona periférica, es decir es la frontera entre la zona externa y la zona interna de la glandula.

Vemos tambien con frecuencia la presencia de multiples nódulos dentro de la zona adenomatosa, con abultamientos capsulares pero sin comprometer la integridad de la misma.

Estos nódulos de manera caracteristica tendrán un halo hipoecoico, denotando su naturaleza benigna, no así los nodulos de posible etiología maligna, donde se confunden sus límites con el tejido circundante.

Por otro lado, en paciente con crecimiento prostático benigno podremos ver calculos intraglandulares que usualmente estarán ubicados hacia la parte posterior de la zona de transición, muy cercanos a la zona periférica y tambien podrán verse los cuerpos amilaceos, ambos con la misma etiología.

Los calculos intraglandulares son debidos al estasis del fluido pros tático en los conductos glandulares que están comprimidos por el adenoma que se expande, lo cual favorecerá la formación de las concreciones (cálculos) y de los cuerpos amilaceos.

En el capítulo dos se describirán los hallazgos de la ecosonografía prostática en presencia de cáncer prostático y en el capitulo tres perteneciente a los sindromes de prostatitis, describiremos los hallazgos caracteristicos de las patologías inflamatorias prostáticas.

Pero lo que sí es una constante, es que los pacientes exhibirán ambos patrones ecográficos puesto que en la practica clinica es muy frecuente ver asociadas ambas patologías es decir el crecimiento prostático benigno y los sindromes de prostatitis.

Por todo lo antes mencionado se comprende la gran importancia que ha adquirido la ecosonografía prostática endorectal en los pacientes con crecimiento prostático benigno, no sólo por los aportes que nos dá desde el punto de vista de detalles anatómicos de gran importancia para planificar un esquema de tratamiento, sino tambien para descartar enfermedades inflamatorias, que tambien alteran los esquemas terapeuticos, asi como descartar la presencia de posibles focos de cáncer prostático con lo cual estaríamos haciendo despistaje de cáncer de próstata en etapas precoces.

TRATAMIENTO DEL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

"EL OBJETIVO PRIMORDIAL DEL TRATAMIENTO PARA EL CRECIMIENTO PROSTÁTICO BENIGNO ES MEJORAR, REDUCIR O MEJOR AÚN, REVERTIR LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD, MEJORAR LA SALUD DE DICHOS PACIENTES Y SU CALIDAD DE VIDA Y REDUCIR EL RIESGO DE FUTURAS COMPLICACIONES QUE SE DERIVEN DEL AVANCE DE LA HISTORIA NATURAL DE CRECIMIENTO PROSTÁTICO BENIGNO, TANTO A NIVEL URINARIO COMO EXTRAURINARIO"

Seleccionar un tratamiento para una enfermedad como el crecimiento prostático benigno, el cual, sin duda alguna, afecta la calidad más que la cantidad de vida y donde la decisión óptima, podría ser dictada por una escala de valores personales, más que por evidencias científicas y donde diferentes pacientes pueden tener diferentes puntos de vista, acerca de los beneficios y peligros de los diferentes trata mientos aplicados, así como de los resultados que podrían obtenerse, hace sumamente dificil la escogencia o selección de dichos tratamientos.

Todo dependerá de que tan molestos sean los sintomas del paciente para que éste encuentre aceptable los riesgos que debe correr, con los diferentes tipos de tratamiento buscando beneficios sustanciales para mejorar su calidad de vida.

Otros pacientes podrían no encontrar aceptable correr el riesgo de determinados tratamientos porque no presentan molestias verdaderamente significativas, o porque simplemente no quieren correr riesgos por las más variadas razones.

Al presentar sintomas leves, etiquetados así por los cuestionarios de síntomas, la mayoría de pacientes escogerán como tratamiento la observación, denominada en Estados Unidos de Norteamerica, Watchful-Waiting y que nosotros denominamos "Observar y Esperar", u otras modalidades de tratamiento no invasivos, tipo Fitoterapia.

Los pacientes con síntomas moderados demostrarán un amplio rango de preferencias entre los que destacan, Observación, tratamientos médicos con medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos tipo Terazosin (Hytrin®,Adecur®), Doxazosin(Cardura®),Tamsulozina (Secotex ®,Flomax®, Tamsulon®), ó medicamentos bloqueantes de la 5-alfa reductasa, tipo Finasteride (Proscar®, Nasterol®), o Dutasteride (Avodart®)

Tienen tambien la Fitoterapia, la cual está popularizandose en el mundo entero y tratamientos minimamente invasivos, tipo vaporizacion transuretral de prostata (TVP) ó incisiones transuretrales de prostata (TUIP), ó incisiones transuretrales de cuello vesical (BNI), e inclusive tratamientos más invasivos, como las resecciones transuretrales de prostata y tratamientos ablativos con Laser, así como algunos pacientes que prefieren la cirugía abierta clásica como la prostatectomía retropubica.

En pacientes con sintomas severos, una gran mayoria preferirán ser sometidos a intervenciones quirurgicas estandar, tipo RTUP ó prostatectomias retropubicas.

Dadas las variaciones en las preferencias de los pacientes y tambien al hecho de que la valoración de los médicos (percepción personal de beneficios y peligros), puede tambien ser variable, se le dá al paciente la prerrogativa de influir decisivamente en la decición de su tratamiento, donde los valores del paciente irán a la vanguardia en la toma de decisiones.

Debemos ser muy claros en éste punto y tanto los urólogos, como los médicos en general, deberán informar a todos sus pacientes de manera extensa, precisa y detallada, todas las eventualidades terapeuticas, con los pro y los contra de cada modalidad.

Es por ésto que los pacientes con síntomas severos, serán más propensos a aceptar el riesgo de la cirugía por su mala calidad de vida.

Aún así, un número considerable de pacientes elegirán el tratamiento de observación u otras terapias menos definitivas.

De manera general, asumimos, que las manifestaciones clinicas del crecimiento prostático benigno, son el resultado de la obstrucción de la salida vesical, por lo tanto, las estrategias o terapías farmacológicas, irán dirigidas a aliviar la obstrucción de la salida de orina a través del cuello vesical.

Sin embargo hay numerosas observaciones que sugieren que fac-tores no-prostáticos, podrían estar contribuyendo a las manifestaciones clìnicas del crecimiento prostatico benigno, ya que en muchas oportunidades veremos una discordancia entre la severidad de los sintomas y las mediciones objetivas de la obstrucción.

Además los cambios en el cuestionario de sintomas (IPSS,AUAss, SPSP), siguiendo a los tratamientos para el crecimiento prostatico benigno, se correlacionan poco con los cambios en el flujo pico (Qmax) de la flujometria urinaria y con los grados de obstrucción.

La edad, el status hormonal, las enfermedades no urologicas, las afectaciones neurológicas cerebrales, desde las crisis isquémicas cerebrales leves, hasta los siempre graves accidentes cerebrales vasculares y el crecimiento prostático, afectarán el comportamiento vesical, la inervación neurourológica y ésto al final, determinará la obstrucción de la salida vesical y la posible alteración de la función renal y todo ésto, contribuirá a las manifestaciones clínicas del crecimiento prostático benigno.

Falta mucho por descubrir en lo referente a la fisiopatología del crecimiento prostatico benigno clínico, por lo tanto, es imperativo desarrollar un conocimiento más profundo de la fisiopatología del crecimiento prostatico benigno clínico.

Esto redundará en una mejor utilización de las alternativas terapeuticas existentes y proveerá las bases sobre las que se sustentarán, las pròximas y venideras modalidades terapeuticas.

ASPECTOS QUE INDICAN AL UROLOGO LA NECESIDAD DE CIRUGIA EN PACIENTES CON CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO .

* Cuando los sintomas urinarios se hagan intolerables para el paciente y afecten de manera sustancial su calidad de vida.

* Cuando el sistema urinario esté afectado severamente, ocasionando transtornos del comportamiento vesical (vejiga hiperactiva, o contractilidad disminuida del detrusor), ocasionando tambien transtornos del funcionalismo renal, con grados variables de insuficiencia renal bien sea aguda o crónica.

* Cuando el paciente, no pueda orinar (retención aguda de orina) o tenga grados de retención urinaria, demostrado, por volúmenes significativos de orina residual postmiccional, con sus consecuencias habituales (infecciosas).

* Cuando haya infecciones urinarias recurrentes, secundarias al crecimiento prostático, sobre todo, en pacientes de edad avanzada.

* Cuando haya hematuria macroscópica recurrente, que no mejore con tratamientos tipo antibioticoterapia y/o con finasteride.

* Cuando el paciente tenga más de 1 año con tratamientos médicos diferentes e infructuosos.

Estas son indicaciones absolutas, ya que en éstos casos, los beneficios de la cirugía, superarán abiertamente los riesgos de la misma.

Una próstata aumentada de tamaño, por sí sola, no es razón suficiente para someter a un paciente a tratamiento, pero sí para observar muy de cerca al paciente, por cuanto, no todos los pacientes tendrán la misma evolución, y no todos los pacientes resistirán los efectos de la obstrucción urinaria infravesical de la misma manera.

Lo que para muchos pacientes, podría significar años de evolución, antes de tener lesiones o secuelas definitivas por la obstrucción, para otros será significativamente menos y serán éstos pacientes los que deberán ser evaluados más cercanamente.

Sólo un pequeño número de pacientes que tengan síntomas urinarios molestos ocasionados por enfermedad prostática obstructiva, se presentarán al médico en etapas precoces de la enfermedad.

Los demás en cambio, no prestándole atención a sus síntomas se presentarán tardiamente y usualmente con problemas urológicos importantes y muchas veces irreversibles.

Todavía hoy vemos pacientes, presentándose con retención aguda de orina, retención crónica de orina, con un sistema urinario superior dilatado, con o sin insuficiencia renal, pacientes con diverticulos vesicales, cálculos vesicales o renales, o pacientes con infecciones urinarias a repetición.

Esto llama poderosamente la atención, debido a las frecuentes campañas de divulgación médica que hoy en día se realizan, sobre las enfermedades prostáticas y enfermedades urologicas en general, donde se recomiendan chequeos anuales con el urólogo.

Todas éstas complicaciones, podrían ser evitadas, si el paciente se presentara a tiempo, en la consulta especializada.

Si queremos precisar, el alcance de la enfermedad prostática, sobre la calidad de vida de los pacientes, debemos saber si sus actividades diarias en el ambito personal, profesional o social, se desarrollan normalmente a pesar de los sintomas urinarios, o si ha sentido que su calidad de vida ha empeorado por ellos.

Es importante conocer las expectativas del paciente en relación a sus intenciones o no de mejorar dichos síntomas urinarios ya que para ello debemos despejar todas sus dudas y aclararle al máximo el tipo de tratamiento adecuado (individualizado para cada paciente).

El crecimiento prostático afectará sin duda alguna, la calidad de vida del paciente ocasionandole alteraciones del sueño, micciones con dificultad, con lentitud, con comienzos lentos y dubitativos y con goteo terminal molesto.

Inevitablemente se comparará diariamente, con otras personas de su misma edad, motivándole ésto una gran preocupación, al saberse afectado de

“algo” que pudiera ser una enfermedad general o una patología urinaria que muchas veces desconoce.

Se alterarán sus costumbres en lo referente a la ingestión de liquidos, para no estar obligado a orinar frecuentemente. Esto lo podría irritar, ya que sus hábitos previos eran por ejemplo tomar grandes cantidades de jugos o liquidos en general, por sus aficiones a practicas deportivas y ya no lo puede hacer. El transtorno urinario podría hacerlo propenso a presentar infecciones urinarias o sindromes de prostatitis que tambien afectarán su calidad de vida diaria.

Al tener frecuencia urinaria tanto diurna como nocturna, muchas veces acompañada de urgencia miccional, con o sin incontinencia urinaria, hará que descarte lugares de esparcimiento, muchas veces habituales, porque sabe que tendrá dificultades urinarias y no le será fácil encontrar un lugar adecuado para orinar, llevando ésto a “alterar” sus aficiones con el descontento implícito que ésto conlleva.

Todo ésto conformará una adaptación muchas veces no concientiza da por el propio paciente y mucho menos por sus familiares, a un estilo de vida particular cuyos efectos negativos serán variables de acuerdo a cada paciente.

Por lo tanto, son éstos los pacientes que acudirán de manera tardía al urólogo, al no considerar que sus sintomas representen un verdadero problema, aparte de que tienen miedos, que provienen del entorno familiar y social, en relación a las enfermedades prostáticas y a los tratamientos ofrecidos por casos clínicos cercanos vividos por el paciente y su familia.

Como es natural en el comportamiento humano, se buscarán toda clase de pretextos, para explicar los sintomas urinarios molestos que tienen y entonces los relacionarán, con la ingesta liquida diaria, o con la edad, argumento frecuentemente usado por nuestros pacientes, inclusive en edades por debajo de los 50 años. Lo relacionarán con el clíma e inclusive con la alimentación y con ciertos hábitos sociales.

Otros pacientes, adoptarán la actitud de no querer descubrir problemas urológicos desagradables, un poco por el enfoque personal que el paciente pueda hacer de su vida, individual y autónoma, y un poco por ser personas extremadamente nerviosas y aprehensivas en lo que respecta a su salud.

Consideran, que desde el momento que tomen cualquier decisión terapeutica para resolver su problema prostático, ya no serán los mismos, ni desde el punto de vista sexual, ni tampoco en su calidad de vida (impotencia, incontinencia urinaria, urgencia urinaria, infecciones urinarias)... y en muchos aspectos no dejan de tener razón.

El crecimiento prostático benigno en conclusión, deberá tratarse por numerosas razones, las cuales podríamos puntualizar a continuación.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO PARA EL CRECIMIENTO PROSTATICO

1) Diferentes grados de retención urinaria desde leve, que se caracteriza por volumenes progresivamente crecientes de orina residual postmiccional, hasta llegar a la retención aguda de orina. Esto podría llevar al paciente a tener

necesidad de someterse a cateterismos vesicales de manera sistemática, cada vez que se obstruya totalmente desde el punto de vista urinario

2) Infecciones urinarias, inclusive a repetición, ocasionadas por volúmenes elevados de orina residual, asi como por ser la próstata el principal reservorio de bacterias, una vez que se presentan los sindromes de prostatitis, vistos frecuentemente en coexistencia con el crecimiento de la glandula prostática, bien sea maligno o benigno.

3) Alteración del funcionalismo renal, producto de la obstrucción urinaria baja por por afectación de la salida vesical que podría ocasionar el crecimiento de la glándula prostática.

4) Infecciones de las vias seminales (epididimos, testículos y vesiculas seminales), que van desde infecciones leves hasta infecciones graves.

5) Sangramiento urinario (hematuria) bien sea microscópico o macroscópico que no ceda con las recomendaciones médicas tipo Finasteride (Proscar®-Nasterol®) y/o antihemorrágicos, es decir que persista en el tiempo a pesar de los tratamientos médicos recibidos.

6) Cálculos en las vias urinarias, en diferentes localizaciones usualmente vesicales y ureterales, debido al volumen de orina residual dentro de las vias urinarias, ocasionado por la obstrucción prostática a nivel de la salida vesical.

7) Engrosamiento de las paredes vesicales, con la disminución marcada de la distensibilidad-complacencia vesical, debido a la presencia de una obstrucción de la salida vesical de duración variable, producto del crecimiento obstructivo de la glandula prostática, o por la obstrucción funcional por hipertonía alfa-adrenergica (obstrucción dinámica) sin ninguna relación con el volumen prostatico. Todo ésto acompañado de síntomas caracteristicos de hiperactividad vesical (frecuencia, urgencia, nocturia e incontinencia de urgencia).

El cambio que se produce en la estructura muscular de las paredes vesicales será irreversible, confirmado por estudios de investigación, con microscopía electrónica, en cuanto a la respuesta del músculo detrusor ante el factor obstructivo de la salida vesical

Elbadawi de la Universidad de Nueva York, demostró en su excelente trabajo de investigación titulado "Rol del Detrusor, en la disfunción miccional ocasionada por la hiperplasia prostática benigna" la importancia que tienen los cambios estructurales del músculo detrusor, tanto en la sintomatologia del paciente como en los resultados postoperatorios conseguidos.

McGuire en el año 1987, dijo una frase que se haría famosa con el tiempo: "Podría muy bien ser, que lo que nosotros hemos aceptado durante largo tiempo, como cambios debidos a una respuesta compensatoria, sea en realidad el estadio final de la destrucción definitiva de la vejiga, como órgano de almacenaje de baja presión y como una bomba eficiente"

"El músculo detrusor, no es un contestador pasivo pero sí un participante activo en la disfunción miccional, asociada al crecimiento prostático benigno" (Elbadawi)

Elbadawi demuestra con microscopía electrónica, los cambios histopatológicos del músculo detrusor en estadios precoces, intermedios y avanzados, de la obstrucción prostática de la salida vesical. Este estudio sin duda alguna cambió radicalmente la manera que tenía el urologo, de enfocar los transtornos obstructivos urinarios bajos.

Este comportamiento anormal del músculo detrusor tiene su comprobación microestructural que puede ser fácilmente definida, a través de la realización de una biopsia vesical.

La trabeculación de cualquier origen parece estar relacionada simplemente a la disposición arquitectural de los haces musculares del detrusor los cuales cruzan la pared vesical, en diferentes direcciones y en profundidades variables.

Existe un patrón de miohipertrofia, caracterizado, por hipertrofia de las células musculares lisas, con colagenosis, con células grandes, de formas diferentes, ramificadas y entrelazadas. La colagenosis, aparece entre células musculares individuales.

La miohipertrofia podría explicar la paradoja de una vejiga que es gruesa en sus paredes, pero sin embargo débil como fuerza propulsora.

Se deduce por lo tanto que en la medida que pasa el tiempo con la obstrucción prostática presente y ésta no es resuelta, habrá un reemplazo progresivo de las células del músculo detrusor por fibras colágenas, asociado ésto a una pérdida de la fuerza contractil de dicho músculo (deficiencia de la bomba vesical).

La Dra Rohrmann, del Children´s Hospital de Filadelfia, en dos trabajos de investigación muy importantes, estudia el musculo detrusor descompensado y concluye que las alteraciones en la habilidad del manejo del calcio, por la célula mucular lisa del detrusor, parece tener un rol transcendental en el proceso de descompensación de la función vesical en presencia de obstrucción infravesical.

No nos olvidemos que la habilidad del musculo liso vesical para generar fuerza contractil, en respuesta a la estimulación inducida por colinomiméticos, y/o medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos, dependerá del influjo del calcio de los espacios extracelulares, asi como a la salida del mismo de sitios intracelulares de almacenaje denominado reticulo sarcoplasmático, lo cual en definitiva podriamos puntualizarlo así: "La disfuncion contractil en el músculo liso vesical, como consecuencia de una obstrucción de la salida vesical, es parcialmente mediada por cambios en el mecanismo de la homeostasis intracelular del calcio" .

Se producirá una vejiga hiperactiva, es decir una vejiga que se contraerá ante el menor estímulo, tos, cruzar las piernas, levantarse bruscamente de una silla o de la cama, trotar, levantar pesos, correr, estornudar, es decir al aumentarse la presión intravesical. Al ocurrir una contracción no inhibida del músculo detrusor (vejiga inestable ó hiperactiva), puede ocasionarse

clinicamente una pérdida involuntaria de orina (incontinencia urinaria usualmente de urgencia).

DEL 50 AL 75% DE LOS HOMBRES CON OBSTRUCCIÓN DE SALIDA VESICAL, TENDRÁN UNA VEJIGA HIPERACTIVA Y EXHIBIRÁN CONTRACCIONES NO INHIBIDAS DEL MUSCULO DETRUSOR VESICAL PREVIAS AL TRATAMIENTO DESOBSTRUCTIVO Y EN UN PORCENTAJE DE APROXIMADAMENTE 15 A 50%, PODRÍAN QUEDAR CON DICHA HIPERACTIVIDAD VESICAL, AUN DESPUES DE HABERSE RESUELTO EL PROBLEMA OBSTRUCTIVO PROSTATICO.

Esto nos indica a las claras el verdadero problema que representa el músculo detrusor "por sí mismo", en la persistencia de los síntomas irritativo-obstructivos, posteriores a la cirugia correctora de la salida vesical cualquiera sea su modalidad.

Esto es uno de los factores que más ha contribuido con la poca con-fianza que se tiene en los tratamientos quirurgicos puesto que de manera errónea, se ha incriminado al procedimiento y no a la condición patológica de base que se tenía (engrosamiento del músculo vesical), por haber se retardado el "momento quirurgico" ideal.

En conclusión, cuando el tratamiento del crecimiento prostático obstructivo se realiza a destiempo, es decir, más allá del tiempo indicado, se producirá sin duda alguna una vejiga hiperactiva con contracciones no inhibidas (involuntarias), en un 50 a 75% de los casos y de éstos, entre un 15 a 50%, persistirán despues de haber sido resuelta la obstrucción que causó la hiperactividad vesical.

Clinicamente el paciente podría quedar con síntomas urinarios molestos después de la cirugía o de cualquier otra modalidad terapeutica, para aliviar la salida vesical obstructiva, sin tener que ver en ello ni el tipo de tratamiento aplicado, ni al hecho de haber sido bien efectuado. Pero si el estado en que se encontraba el músculo detrusor, para el momento del tratamiento (bien sea médico,quirurgico o minimamente invasivo).

Por otro lado, no solo tendremos el factor vesical como causante de los "malos resultados" de la cirugía prostática, ya que tambien podríamos tener componentes uretrales (estrecheces uretrales antiguas), que coexistían con el crecimiento de la glandula y que despues de la instrumentación quirurgica, se convertirán en estrecheces clicamente sin-tomaticas.

En nuestra casuistica personal, la presencia de estrecheces blandas y duras a nivel de la uretra peneana y/o de la uretra bulbar, es verdaderamente frecuente y significativa al momento de efectuar la cirugia prostática, por lo cual, ésto ha motivado una conducta casi generalilizada en nuestros procedimientos desobstructivos de la salida vesical, que ampliaremos posteriormente en el capítulo correspondiente al tratamiento quirurgico.

¿CÓMO VALORAMOS LA EFICACIA DE CUALQUIER TRATAMIENTO EFECTUADO, PARA SABER SI HEMOS MEJORADO LA SALIDA VESICAL OBSTRUIDA DEL PACIENTE?

La eficacia de cualquier tratamiento médico, quirúrgico o minimamente invasivo para el crecimiento prostático benigno, será determinada primordialmente sobre la base de tres factores:

1) Disminución en los síntomas del paciente y por ende mejoría de su calidad de vida (QOL) evidenciado por una mejoría sustancial en el puntaje de los Cuestionarios de Síntomas Urinarios o Prostáticos (IPSS AUAss,SPSP)

2) Mejoria en la Qmax de la flujometria urinaria y en el tiempo miccional, asi como en la morfología de la curva flujometrica y de manera ideal la resolución del patrón urodinámico "obstructivo" en los estudios de Flujo-Presión, es decir aumentando la Qmax o flujo pico y disminuyendo la presión del detrusor, uno por arriba de 12 a 15 cc/seg y el otro por debajo de 40 cm de agua.

3) Disminución marcada del volumen de orina residual postmiccional a niveles no significativos (por debajo de 50 a 100 ml)

El principal problema en lo referente a documentar los resultados del tratamiento del crecimiento prostatico benigno, consiste en alcanzar un acuerdo en el uso de los diferentes parámetros.

¿Debemos perseguir la mejoría sintomática (subjetiva) o la mejoría urodinámica (objetiva), en el paciente, o más bien ambas? (Blaivas)

No hay duda que los tipos de tratamiento que se ofrecen, han cambiado notablemente en los últimos 5 años.

Se incluyen los tratamientos médicos y las terapias alternativas minimamente invasivas (TMI) y los tratamientos quirurgicos clásicos (RTUP y prostatectomía abierta)

En la actualidad, el punto de mayor consideración lo constituye la percepción de nuestros pacientes, en relación al tipo de tratamiento ofrecido para el crecimiento prostatico benigno obstructivo.

Cada dia se le está dando más importancia al grado de satisfacción del paciente con las actuales opciones terapeuticas y a la mejoría en su calidad de vida por los procedimientos utilizados.

Sin embargo no debemos nunca olvidar la progresión natural de la enfermedad prostática benigna y sus alcances negativos en órganos como la vejiga y los riñones y su relación con el tipo de tratamiento aplicado. Esto es de suma importancia y deberá ser explicado detalladamente a cada paciente.

TRATAMIENTO PARA EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

1) OBSERVACION (Observar y Esperar = OYE)

Cuando el paciente tiene crecimiento prostático benigno, pero no tiene síntomas molestos, o son sintomas muy leves y tiene criterios de obstrucción urinaria de grados diversos, se decide de mutuo acuerdo entre médico y paciente, no dar ningún tipo de tratamiento como por ejemplo, Farmacoterapia o algún tipo de procedimiento invasivo, incluyendo cirugía, sino que se coloca en el plan de observación (OYE= Observar y Esperar).

Se deberá entonces practicar exámenes regulares, cada 6 a 12 meses, para constatar la aparición de síntomas urinarios molestos o el agravamiento de

los síntomas que ya tenía el paciente, para constatar hallazgos físicos nuevos, sobre todo prostáticos, exámenes de laboratorio de rutina y opcionalmente, se podrían realizar estudios urologicos diagnósticos como ecosonografía prostática endorrectal, videoendoscopia, estudio urodinamico, ecografia renal, determina-cion de residuo urinario postmiccional, entre otros.

"OBSERVAR" NO SIGNIFICA ABANDONAR AL PACIENTE A SU SUERTE.

Es importante tener siempre presente, el estado orgánico-funcional tanto de la vejiga como de los riñones. Como dijimos antes, tanto los sintomas del paciente como el curso clinico deberán ser monitoreados por lo menos una vez al año.

El paciente deberá ser instruido sobre las tecnicas de comportamiento que involucren la reeducación vesical y las estrategias para reducir los sintomas urinarios, tales como limitar el consumo de liquidos sobre todo despues de la cena, evitar descongestionantes nasales, por cuanto pueden producir obstrucción urinaria de diversos grados y evitar irritantes urinarios en la dieta diaria como disminuir las bebidas alcoholicas, café, picantes, alimentos ácidos, encurtidos, embutidos, entre o-tros.

Es necesario realizar un examen físico anual con tacto prostático, score de sintomas (IPSS,AUAss,SPSP), test de laboratorios de rutina, entre los cuales se cuenta el antígeno prostático especifico (PSA total, PSA libre y relación del PSA libre/total) y pruebas renales como BUN y creatinina sérica, electrolitos séricos y urinarios y exámenes de orina con urocultivos, entre otros.

Si los sintomas del paciente se empeoraran en el curso del tiempo, se deberá hablar nuevamente con el paciente, de las opciones terapeuticas más adecuadas.

Con el tratamiento de observación (OYE), los costos serán pospues tos, más que evitados, porque muchos hombres serán eventualmente operados quirurgicamente, o serán sometidos a procedimientos quirurgicos "minimamente invasivos"

Lo que si se considera trascendental, es que jamás el urólogo deberá transmitir al paciente la sensación de que el caso está abandonado y a la deriva. El urólogo más bien deberá dar siempre la sensación de seguimiento estricto y controlado.

2) TRATAMIENTO FARMACOLOGICO CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

El tratamiento farmacológico del crecimiento prostatico benigno se puede considerar uno de los cambios más trascendentales en la historia de la terapeutica del crecimiento prostatico benigno, la cual estaba dominada totalmente por las modalidades quirurgicas.

El auge de los tratamientos farmacológicos ha ocasionado un descenso de casi un 50% en la realización de los tratamientos quirurgicos convencionales, o de los tratamientos minimamente invasivos.

En 1975 Caine y Raz publicaron un trabajo en relación a los receptores adrenergicos y colinergicos encontrados en la glandula prostática, en la capsula

prostatica, en la uretra proximal y en el cuello vesical (Caine M, Raz S. BrJ Urol 47:193-202, 1975). Fueron no solo los que demostraron la presencia de dichos receptores, sino tambien los que alertaron de la “responsabilidad del aumento del tono simpático alfa-1 adrenergico” en pacientes con angustia, stress en el desarrollo de síntomas urinarios y sobre todo fueron los que por primera vez, relacionaron el bloqueo de dicho tono alfa-1 adrenergico-simpático aumentado, con la mejoría sintomática urinaria de los pacientes afectados.

Hace casi 25 años de ése descubrimiento y hoy por hoy, es el concepto más utilizado en los tratamientos médicos del crecimiento prostatico benigno sintomático.

No sólo cambiaría el enfoque terapeutico en pacientes con crecimiento prostatico sintomático, sino que cambiaría el enfoque fisiopatologico de la misma entidad, ya que se confirmaría que los sintomas obstruc tivos o de vaciamiento urinario por alteración de la salida vesical, son ocasionados no sólo por el crecimiento o aumento del volumen de la glandula prostática, sino tambien por el aumento del tono alfa-1 adrenergico de la musculatura lisa que conforma la glandula prostática (componente estromal).

La más obvia indicación del tratamiento farmacológico en pacientes con crecimiento prostático benigno, es el alivio de las manifestaciones clínicas que se han originado por el desarrollo de la enfermedad.

Un rol potencial del tratamiento farmacológico, es tratar de preve nir el desarrollo del crecimiento prostatico benigno. Otro objetivo es disminuir considerablemente las molestias urologica que tiene el paciente y disminuir tambien los costos del tratamiento en general, aspecto éste muy debatido y por ultimo el objetivo de evitar las consecuencias o morbilidad de los tratamientos quirurgicos propiamente dichos.

SIEMPRE DEBEMOS PENSAR QUE TRATAR FARMACOLOGICAMENTE LOS SINTOMAS URINARIOS SERA UTIL HASTA EL MOMENTO QUE PONGAMOS EN PELIGRO LA MICROESTRUCTURA HISTOLOGICA DE LA VEJIGA (cambios histopatológicos por la salida vesical obstruc-tiva), y EN CONSECUENCIA EL NORMAL FUNCIONAMIENTO DE LA VEJIGA URINARIA EN SUS FASES DE LLENAMIENTO y DE VACIAMIENTO URINARIO. SI TRANSMITIMOS CORRECTAMENTE ESTE MENSAJE AL PACIENTE, ESTAREMOS HACIENDO LO CORRECTO DESDE EL PUNTO DE VISTA CLINICO-TERAPEUTICO Y ESTAREMOS FACILITANDO LA IMPLE MENTACION DE OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO, SIN OBSTACULOS POR PARTE DEL PACIENTE Y SIN DUDAS POR PARTE DEL MEDICO TRATANTE.

De hecho, fué a raiz de un estudio de costos en el sector Salud e-fectuado por el Congreso de los Estados Unidos de Norteamerica, que se reveló que de las intervenciones quirurgicas más efectuadas, la resección prostática transuretral (RTUP), era una de ellas y ésto ocasionó inmediatamente, la busqueda de alternativas terapeuticas más económicas para el Sistema Nacional de Salud y con los efectos más duraderos posibles, sobresaliendo la terapia farmacológica del crecimiento prostático benigno.

Una vez más un problema económico servía como impulsador, en la busqueda de alternativas médicas inicialmente más económicas, para el sistema

de salud. Al final efectivamente, éste objetivo se logró, ya que se redujo casi en un 50-60% la cirugia prostática en los paises industrializados y desarrollados del mundo entero. Inclusive en nuestros paises latinoamericanos en vias de desarrollo, la cirugía prostática, tambien disminuyó, ayudado por el hecho de que en los principales algoritmos de comportamiento con relación al tratamiento del crecimiento prostatico sintomático, las alternativas no quirurgicas dominan la escena sobre todo al principio de las molestias, con tratamientos farmacológicos y fitoterapeuticos, que sin duda han ayudado poderosamente a que se redujera de manera sustancial la cirugia convencional prostática (prostatectomia retropubica y resección prostatica endoscopica). Posteriormente las tecnicas minimamente invasivas, han ayudado tambien a reducir los tratamientos habituales que se aplicaban sobre la glandula prostatica obstructiva dinámica y/o organicamente.

Sin embargo como veremos más adelante, se está redimensionando nuevamente la cirugía prostatica endoscópica, producto de argumentos fisiopatológicos y clínicos que sustentan su eficacia.

Todo ésto hizo que se creara un "clima propicio" para desacreditar tecnicas y procedimientos quirurgicos, que tenían muchos años aplicandose, por lo cual, se deben ver todas éstas opciones actuales (tratamientos minimamente invasivos) con mucha reserva, por cuanto no se originaron de una manera "natural", sino que fueron creadas con objetivos netamente económicos y posiblemente comerciales, aprovechando el descrédito de las tecnicas convencionales. No nos olvidemos que en todas ellas, la comparación obligada es siempre con la resección prostatica endoscopica, lo que nos obliga a reflexionar sobre lo mencionado anteriormente.

Sin duda alguna abogamos siempre por las mejoras terapeuticas y por el desarrollo y progreso de una especialidad, pero tendremos que cuidarnos de los impulsos del comercialismo, del cual no se han escapado las especialidades médicas. Será el tiempo, el encargado de colocar a cada tecnica en su justo lugar.

Para que el tratamiento farmacológico sea considerado un tratamiento efectivo deberá no solo mejorar la habilidad del paciente para orinar, pero tambien deberá tener los minimos efectos colaterales posibles.

Según Kirby el tratamiento farmacológico para el crecimiento sintomático de la glandula prostática, debería en primer lugar mejorar los sintomas, en segundo lugar aliviar la obstruccion urinaria, en tercer lugar mejorar la calidad de vida del paciente tratado, en cuarto lugar ser bien tolerados por el paciente y en quinto lugar ser efectivos, pero no costosos.

El tratamiento farmacológico deberá ser indefinido es decir para toda la vida, con el objetivo de poder mantener una respuesta terapeutica, contrario a lo que se recomendaba al principio, donde se le decía al urólogo que al utilizarla por un tiempo determinado, de 6 a 12 meses, podíamos tener hasta 4 años de mantenimiento de dicha mejoría.

Esto ha cambiado sustancialmente desde el momento que se dió a conocer que los tratamientos farmacológicos e inclusive fitofarmacológicos alteran la evolución natural del crecimiento prostatico, al punto que tienen

repercusiones en la disminución de la proliferación celular o el aumento de la muerte celular programada (apoptosis) asi como disminuyen el volumen prostatico por acciones farmacológicas sobre el área hormonal impidiendo el paso de la testosterona a dihidrotestosterona, el principal andrógeno intraprostático.

Por tal motivo debemos tener en cuenta el aspecto costo-efectividad, ya que si un hombre de 50 años se colocara en tratamiento farmacológico, podríamos estar hablando de 20 a 30 años de tratamiento, superando ampliamente los costos de cualquier modalidad minimamente invasiva, o inclusive quirurgica. Por lo tanto hay que usarla con esquemas predeterminados y alternando varios tipos de dicha farmacoterapia.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN LOS SINTOMAS URINARIOS, CON MEDICAMENTOS ALFA-1 BLOQUEANTES ADRENERGICOS

1) La Asociación Americana de Urólogos (AUA) recomienda el uso de terapia farmacológica, en pacientes con 7 ó más puntos, en el Cuestionario de sintomas urinarios prostáticos de la AUA (AUAss, AUAsi, IPSS).

Segùn el Score-Potenziani de sintomas prostáticos (SPSP) se recomienda su uso cuando el paciente esté ubicado en el grupo de sintomatología moderada o severa, que vá de 23 a 66 puntos.

No nos olvidemos de que como refiere Hofner, cuando los sintomas urinarios bajos producidos por un crecimiento prostatico sintomatico no son tratados repercutirán no solo en aspectos laborales, familiares, sociales sino que inclusive repercutirán en la función sexual, reduciendo por supuesto la calidad de vida de los pacientes afectados. Al tratar éstos pacientes con medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos se ha logrado una mejoría en su actividad sexual.

2) En pacientes informados de los riesgos del tratamiento quirurgico, que quieran diferir la cirugía y en los cuales el crecimiento prostático benigno, no haya tenido ningún tipo de consecuencias clínicas o histopatológicas en el paciente.

3) En pacientes que no puedan o no quieran someterse a tratamientos quirurgicos o minimamente invasivos. Es importante que le hablemos al paciente de los beneficios y riesgos de las conductas farmacológicas.

4) En pacientes que están de acuerdo en aceptar el riesgo del tratamiento quirurgico (RTUP o Prostatectomia abierta), pero quieran "iniciar" por una opción menos “invasiva", antes de finalmente someterse al tratamiento quirurgico.

5) Cuando el componente mecánico en pacientes con crecimiento prostático benigno, se ha estabilizado y en quienes se demuestra que el componente dinámico o funcional juega un rol fundamental en el desarrollo de los sintomas

urinarios. En éstos pacientes los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos, pueden dar una mejoría sintomática significativa.

6) En pacientes que tengan una glandula prostatica pequeña y que a su vez tengan parametros de obstrucción de la salida vesical, ya que en éstos casos el componente dinámico predomina sobre el componente orgánico (estroma sobre epitelio) y la hipertonía del compartimiento "estromal-muscular liso prostatico" jugará un rol predominante en los sintomas que presente el paciente.

7) En pacientes donde se combine la hipertensión arterial, con el crecimiento prostatico benigno, que representan aproximadamente un 25% de los hombres por arriba de 60 años. Con la terapia farmacológica (bloqueantes alfa-1 adrenergicos), ambas entidades nosológicas se beneficiarán.

8) Para mejorar los sintomas urinarios molestos en pacientes que no necesiten cirugia, o sea diferida por razones médicas .

9) Con fines profilacticos, para prevenir la retención aguda de orina ó mejorar la retención urinaria incipiente.

10) Para pacientes ancianos con leve crecimiento prostático benigno, con componente estromal dominante y con hipertension arterial sujeta a tra tamiento médico.

11) Para pacientes con hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda, hiperlipidemia, diabetes, combinados con transtornos urinarios obstructivos de la salida vesical.

12) Para pacientes con sindromes de prostatitis, ya que los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos, incrementarán el flujo urinario máximo y reducirán las puntuaciones en los scores o cuestionarios de síntomas de prostatitis, en pacientes con prostatitis crónicas bacterianas, en prostatitis crónicas no bacterianas sintomáticas (inflamatoria y no inflamatoria), en prostatitis crónica asintomática y en prostatitis granulomatosa.

13) Como tratamiento neoadyuvante o adyuvante en casos de pacientes con antecedentes de haberse sometido a terapias minimamente invasivas (TMI) como por ejemplo el TUMT (termoterapia transuretral de alta energía con microondas) (Djavan B y colaboradores. Neoadjuvant and adjuvant alpha-blockade improves early results of high-energy transurethral microwave thermotherapy for lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a randomized, prospective clinical trial. Urology 53(2)1999:251-259).

CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO CON MEDICAMENTOS ALFA-1 BLOQUEANTES ADRENERGICOS PARA ALIVIAR LOS SINTOMAS PROSTATICOS

I) Contraindicaciones absolutas

1) Insuficiencia renal secundaria a crecimiento prostatico benigno

2) Deterioro vesical severo con sobredistensión (descompensación vesical) y vejiga de esfuerzo severa, con engrosamiento importante de la pared vesical con capacidad y distensibilidad disminuida y con la presencia de diverticulos vesicales relacionadas directamente con el crecimiento prostático benigno.

3) Pacientes ancianos recibiendo diureticos, ya que los hace propen sos a la hipotension postural y a hipotension postprandial lo que contraindicará los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos en general ya que uno de sus efectos colaterales será precisamente la hipotension postural.

II) Contraindicaciones relativas

1) Episodios frecuentes de retención aguda de orina por el crecimiento prostático benigno, con necesidad de cateterismos constantes (sondajes uretrovesicales).

2) Episodios frecuentes de infecciones urinarias tanto por el crecimiento prostatico benigno, como por los volumenes altos de orina residual que favorecerían dichas infecciones.

3) Accidente cerebrovascular reciente.

4) Antecedentes frecuentes de episodios de sincope.

5)Litiasis o calculos vesicales, relacionados directamente con el crecimiento prostático benigno y con la presencia de altos volumenes de orina residual.

Las interacciones de los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrener gicos con otros medicamentos antihipertensivos utilizados en los pacientes afectados tanto de hipertension arterial como de prostatismo, las describen (Tewari -Narayan en Urology 53(3A) 14-20 March 1999), donde se mencionan los diureticos, los antagonistas del calcio, inhibidores de la ACE, antagonistas de los receptores angiotensina II, los antagonistas de los receptores beta adrenergicos.

No debemos olvidar los efectos de los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos como la inhibición de los efectos vasoconstrictores de las catecolaminas ocasionando vasodilatación arterial y venosa, por lo cual podrían interferir de dos maneras con los mecanismos homeostaticos posturales, una disminuyendo el retorno venoso para mantener un gasto cardiaco adecuado en posicion erecta y otra a través del control reflejo simpático. Entonces deberemos prestar mucha atención a las condiciones que potencien éstos mecanismos incrementarán de manera importante las posibilidades de efectos colaterales. Estas condiciones se podrían presentar en casos de volumen circulante reducido por diureticos,diarrea, perdida de sal y agua en ambientes muy calurosos, o por excesivo ejercicio físico o por secuestro venoso por enfermedad varicosa de miembros inferiores.

Otro escenario es cuando se mezclan nitratos, inhibidores ACE y antagonistas de los receptores de angiotensina, ya que se podría producir vasodilatacion venosa y/o arteriolar excesiva exacerbado con los ejercicios

fisicos, el calor y despues de comer, ya que habrá un extenso pool de sangre en la circulación mesenterica.

Otro escenario donde se podrían potenciar estos mecanismos es en aquellos pacientes que no presenten una adecuada respuesta simpatica cardiaca y vascular despues de cambios posturales (comun en ancianos). Y por ultimo en situaciones donde el tono simpático esté elevado como se vé durante el ejercicio fisico, durante etapas de mucho calor y en casos de insuficiencia cardiaca congestiva.

Por lo cual es importante saber cuando evitar los medicamentos antihipertensivos mencionados.

Deberán evitarse los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos cuando:

a) Pacientes ancianos con HTA son propensos a presentar hipotension postural y postprandial y son tratados con diureticos.

b) Pacientes tomando antagonistas del calcio que conjuntamente con los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos podrían ocasionar una excesiva disminución de la presión arterial.

c) En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva tomando inhibidores del ACE no se deberán tomar medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos.

d) En pacientes tomando antagonistas de la angiotensina II se están investigando sus efectos vasculares cuando se combinan con alfa-1 bloqueantes adrenergicos.

e) En pacientes tomando antagonistas de los receptores beta-adre nergicos que tomen tambien bloqueantes de los receptores alfa-1 adrenergicos tendrán más posibilidad de presentar hipotension postural. Deberá evitarse sobre todo en la ancianidad.

Considerando todo lo antes mencionado, de todos los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos disponibles en la actualidad, el Tamsulosin es una clara y segura opción terapeutica en pacientes normotensos con prostatismo y tambien podría ser de gran utilidad asociado a diureticos, alfa bloqueantes en general, inhibidores del ACE, y/o antagonistas del calcio en pacientes hipertensos con prostatismo por un crecimiento prostatico benigno sintomático.

SELECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ALFA-1 BLOQUEANTES ADRENERGICOS

En relación a los medicamentos bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, ha surgido el concepto de la uroselectividad**,** lo cual deberemos observar de manera critica en el curso del tiempo, a través de trabajos de investigación y a través de la experiencia de cada urólogo, ya que no deberemos confundir la uroselectividad farmacológica, con la uroselectividad clínica, o con la uroselectividad fisiológica o funcional**,** ya que podríamos tener en la practica diaria, respuestas clínicas diferentes en relación al tipo de fármaco alfa-1 bloqueante adrenergico utilizado, sea selectivo o no selectivo.

Los fármacos alfa-1 bloqueantes adrenergicos que son eficaces en los casos de hipertensión arterial como el terazosin, el alfuzosin y el doxazosin serán sin duda mas propensos en deteriorar el margen de seguridad de la presión sanguinea fisiologica en pacientes normotensos con sintomas urinarios bajos de vacimiento y de llenamiento, que el tamsulosin el cual no reducirá la presión arterial elevada en comparación con el placebo y tendrá poco efecto sobre el control de la presión ortostatica sanguinea.

En 1999 aparecieron dos trabajos de investigación de gran utilidad, uno en el European Urology (de Mey C. alfa-1 blockers for BPH: Are there differences? Eur Urol 1999;36(suppl 3):52-63) donde de Mey explica de manera clara las diferentes selectividades que podrían presentar los fármacos alfa-1 bloqueantes adrenergicos utilizados en la actualidad. El otro de Cooper (Cooper KL, McKiernan JM, Kaplan SA. Alfa-adrenoceptor antagonist in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Drugs 1999 Jan 57(1)9-17) explica las propiedades de cada fármaco alfa-1 bloqueante adrenergico.

En el III Congreso Internacional de consulta sobre hiperplasia prostatica benigna escenificado en Monte Carlo en Junio de 1995, se definieron las variables de la uroselectividad de los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos utilizados para los casos de crecimiento prostatico benigno sintomático. Al respecto tenemos:

Uroselectividad Farmacológica

Es definida como la selectividad de un farmaco en tener su preferencia de acción sobre ciertos receptores adrenergicos por ejemplo alfa-1A y alfa-1D, que sobre otros receptores como por ejemplo alfa-1B.

Recordemos que los receptores adrenergicos alfa-1 tienen tres subtipos originales como el alfa-1A,alfa-1B y alfa-1D y sus respectivas contrapartes clonadas alfa-1a, alfa-1b y alfa-1d.

El Tamsulosin por ejemplo (Secotex®-Flomax®-Tamsulon®) es farmacologicamente selectivo sobre los receptores adrenergicos alfa-1A en cambio el Alfuzosin (Xatral SR®-Dalfaz®), Doxazosin (Cardura®) y Terazosin (Adecur®-Hytrin®) no son farmacologicamente selectivos sobre los subtipos alfa-1A y alfa-1D.

La selectividad farmacologica será el resultado de una diferencia relativa de afinidad.

Uroselectividad Fisiológica o Funcional

La uroselectividad fisiologica-funcional de un farmaco alfa-1 bloqueante adrenergico determinado, puede ser definido como su efecto farmacológico preferencial en reducir la presión en la uretra prostática, sin tener efectos farmacológicos secundarios, como por ejemplo la reducción sobre la presión arterial.

Los farmacos alfa-1 bloqueantes con alta afinidad por los receptores adrenergicos alfa-1A y alfa-1D, podrían reducir la excesiva activacion simpatica alfa-1 en el sistema urinario inferior de manera efectiva, mientras el control sobre la presión arterial se podría mantener intacto en la modulacion sobre los receptores alfa-1B, aunque los receptores vasculares alfa-1A y alfa-1D sean igualmente bloqueados.

Uroselectividad Clínica

Se podría definir como el logro de los efectos deseados o buscados de los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos, sobre la obstrucción urinaria (dinámica-funcional) y por ende sobre los sintomas urinarios de vaciamiento vesical (obstructivos) y de llenamiento vesical (irritativos) relacionados con la mínima cantidad posible de efectos colaterales que puedan producir dichos medicamentos.

Es la capacidad de mejorar la sintomatologia urinaria baja de manera segura y de manera eficaz, sin efectos colaterales sobre el paciente tratado (de Mey)l

POR LO TANTO PODEMOS INFERIR QUE UN MEDICAMENTO ALFA-1 BLOQUEANTE ADRENERGICO, PODRIA TENER UROSELECTIVIDAD FARMACOLOGICA, PERO PODRIA TAMBIEN DEMOSTRAR POCA O NINGUNA UROSELECTIVIDAD FISIOLOGICA-FUNCIONAL, O INCLUSIVE CLINICA, POR LO CUAL DEBEREMOS ESTAR ATENTOS A LOS RESULTADOS CLINICOS EN NUESTROS PACIENTES QUE RECIBAN ESTE TIPO DE TRATAMIENTO, PARA PODER EXTRAER DE DICHOS RESULTADOS LA EXPERIENCIA CLINICA ADECUADA.

Al respecto debo mencionar un trabajo de Rudner y colaboradores de la escuela de Medicina del Johns Hopkins en Baltimore, publicado en la prestigiosa revista Circulation 1999;100:2336-2343, donde se menciona que los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos con alta afinidad por los receptores adrenergicos alfa-1A y alfa-1D, podrían reducir la excesiva activación alfa-1 adrenergica del tracto urinario inferior de manera efectiva, mientras que la modulación sobre los receptores adrenergicos alfa-1B y sobre el control de la presión arterial podría permanecer más o menos intacta, aunque sean bloqueados los receptores adrenergicos vasculares alfa-1A y alfa-1D

Sabemos que los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos altamente selectivos como por ejemplo el Tamsulozin (Secotex®,Flomax ®. Tamsulon®) logran mejorar los parametros urodinámicos de la uroflujometria con lo cual podríamos inferir que mejoran los sintomas de vaciamiento (obstructivos), pero no mejoran los sintomas de llenamiento vesical (irritativos), con lo cual se abren interrogantes acerca de la complejidad de la etiología de la sintomatologia urinaria baja (de vaciamiento y de llenamiento) y la conclusión pudiera ser, que se origina por la interacción de muchos factores coincidentes entre los que destacan fundamentalmente en primer lugar, la transformación que la vejez induce tanto en la glandula prostatica (en su componente estromal y en su componente epitelial) como en el musculo detrusor con los cambios histopatológicos descritos por Elbadawi y luego el deterioro de las vias neurologicas aferen tes y eferentes producto tambien de la vejez, lo cual está bajo intensa investigación en el mundo entero.

a) MEDICAMENTOS BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES ALFA-1 ADRENERGICOS

Reducen el tono alfa-1 adrenergico, por ende mejoran la hipertonía u obstrucción dinámica de la glandula prostática. No nos olvidemos que los

receptores alfa-1 adrenergicos, son los principales receptores de las celulas estromales prostáticas y los receptores alfa-2 adrenergicos se ubican principalmente en los vasos sanguineos.

El año 1975 (Caine M, Raz S. Br J Urol 47:193-202, 1975) y luego el año 1976 (Caine M. Br J Urol. 1976:48:255-263) Caine publica sendos trabajos de investigación que darían inicio al uso de los medicamentos bloqueantes alfa-adrenergicos, en pacientes sintomaticos urinarios.

Desde entonces se ha avanzado mucho en lo referente a tipos de medicamentos utilizados y en la dosificación necesaria para obtener los mejores resultados terapeuticos, asi como en la salida al mercado farmaceutico de medicamentos cada vez más especificos para reducir la sintomatologia urinaria en pacientes con crecimiento prostatico sintomático.

Reducirán el tono alfa-1 adrenergico en las vias urinarias bajas y por ende mejorarán la hipertonía u obstrucción dinámica de la glandula prostática. No nos olvidemos que los receptores alfa-1 adrenergicos, son los principales receptores de las celulas estromales prostáticas, en cambio los receptores alfa-2 adrenergicos se ubicarán en los vasos sanguineos, en las plaquetas, corteza cerebral, locus cerebral, medula espinal, en el higado y en los riñones.

A continuación describiré de manera suscinta las ubicaciones de los diferentes subtipos de receptores alfa adrenergicos (Goodman y Gilman 9a edición) y así vemos:

Receptores alfa-1A

Los encontramos en el corazón, higado, cerebelo, corteza cerebral, prostata, pulmones, y conductos deferentes

Receptores alfa-1B

Los encontramos en los riñones, bazo, aorta, pulmones y corteza cerebral

Receptores alfa-1D

Los encontramos en la aorta, corteza cerebral, prostata e hipocampo

Receptores alfa-2A

Los encontramos en las plaquetas, corteza cerebral, locus cerebral, medula espinal.

Receptores alfa-2B

Los encontramos en el higado y en los riñones

Receptores alfa-2C

Los encontramos en la corteza cerebral.

Fué Lepor quien reportó por primera vez la existencia de dos subtipos de alfa1 receptores, en la glandula prostática (alfa-1A y alfa-1B). Los receptores alfa-1A ocupan el doble de la densidad de los receptores alfa-1B.

Mas tarde se descubrirían tres subtipos de los receptores alfa-1A, y estos fueron: alfa-1A, alfa-1B y alfa-1C.

Nuevamente Lepor, demostró que los receptores alfa-1 asociados al estroma prostático, eran exclusivamente, los alfa-1A

Si hacemos una tabla comparativa de la clasificación de los subti-pos de receptores alfa-1A, tenemos:

antigua nomenclatura		**nueva nomenclatura**
alfa-1C	----------	alfa-1A
alfa-1B	----------	alfa-1B
alfa-D ó 1A/D	----------	alfa-1D

Hace unos años atrás, se decía, que en casos de retención urinaria aguda y/o con intensos síntomas urinarios de vaciamiento o de llenamiento por la presencia de una salida vesical obstructiva usualmente de origen prostatico, el tratamiento médico a base de medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos, no estaba formalmente indicado e inclusive se hablaba de contraindicación formal.

Hoy en día sin embargo se ha demostrado la gran utilidad de éstos medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos selectivos y no selectivos, en disminuir la sintomatologia urinaria de vaciamiento y de llenamiento, inclusive en momentos de retención aguda de orina,facilitandole al paciente su micción.

Aun en aquellos casos donde la severidad de los síntomas, esté presente, pueden ser utilizados como tratamiento coadyuvante de otras alternativas terapeuticas, e inclusive ser utilizados para casos de enfermedad neoplásica prostática concomitante con hipertonía simpática (hipertonía adrenergica de la musculatura lisa prostatica).

LA PROBABILIDAD DE OBTENER MEJORIA SINTOMATICA CON LOS MEDICAMENTOS ALFA-1 BLOQUEANTES ADRENERGICOS HA SIDO ESTIMADA EN UN 70 A 75%.

a) BLOQUEANTES ALFA-1 ADRENERGICOS DE ACCION PROLONGADA

1) TERAZOSiN (Hytrin®-Adecur®)

Es un medicamento antihipertensivo, un antagonista no-selectivo de los receptores alfa-1 adrenergicos, de acción prolongada, con una vida media de 12 horas, el cual se puede tomar 1 vez por dia.

Los analisis de Lepor (New York Hospital) con 10 mgs, arrojaron los siguientes hallazgos: hubo 50% de aumento en el parámetro flujo píco (Qmax) de la uroflujometría, hubo 46% de aumento en el flujo promedio, un 67% de disminución de los síntomas de vaciamiento urinario (obstructivos) y un 35% de disminución de los sintomas de llenamiento vesical (irritativos).

Con 5 mgs en cambio, los resultados de Lepor tuvieron un 42% de aumento en el flujo pico (Qmax), un 48% de aumento en el flujo promedio, un 63% de mejoría en los sintomas de vaciamiento (obstructivos) y un 35% de mejoría en los sintomas de llenamiento vesical (irritativos).

No debemos olvidar que es un medicamento "dosis-dependiente", es decir, que en base a la dosificación administrada obtendremos resultados diferentes.

A mayor dosificación, mejores resultados, pero tambien mayores efectos colaterales-indeseables.

Debe ser administrado de manera progresiva, es decir comenzando con dosis minimas, hasta alcanzar la dosis con el mayor efecto terapeutico posible y con los menores efectos colaterales posibles. No nos olvidemos del efecto de la primera dosis, la cual en el caso del Terazosin y del Doxazosin puede ser muy evidente, con caida de la tensión arterial por hipotensión postural y no postural, debilidad, mareo y desvanecimiento leve)

El Terazosin (Hytrin®,Adecur®), como todo medicamento alfa-1 bloqueante adrenergico, puede inducir apoptosis (muerte celular programada), tanto en las células epiteliales prostáticas, como en las celulas estromales, del musculo liso prostático, lo que se traduce en un efecto “controlador” sobre la historia natural del crecimiento prostatico benigno.

LOS FARMACOS ALFA-1 BLOQUEANTES ADRENERGICOS AFECTARAN EL RADIO “PROLIFERACION-APOPTOSIS”, CON LO CUAL INFLUIRAN SOBRE EL CRECIMIENTO PROSTATICO TANTO BENIGNO COMO MALIGNO (inhibiendolo), AL PRODUCIR MAYOR MUERTE CELULAR PROGRAMADA (apoptosis), QUE PROLIFERACION CELULAR, CON LO CUAL SE INHIBIRA EL CRECIMIENTO PROSTATICO (afectando el desarrollo natural de la enfermedad) y CON LA POSIBILIDAD DE UTILIZARSE TANTO PARA ENTIDADES PROSTATICAS BENIGNAS COMO MALIGNAS.

Hace varios años atrás investigadores como Lepor, referían que la combinación Terazosin (Hytrin®,Adecur®) con medicamentos bloqueantes de la 5-alfa reductasa como el Finasteride (Proscar®, Nasterol®), no producían efectos sumatorios positivos sobre la sintomatología urinaria producida por efectos obstructivos de la glandula prostática sobre la salida vesical y por lo tanto desaconsejaba su uso combinado. Sin embargo, dichos medicamentos, tienen dos efectos diferentes sobre la glandula prostática y dirigidos a dos sitios completamente distintos dentro de la misma, por lo cual no se deberían entorpecer farmacologicamente, lo cual hacía pensar que su uso combinado pudiera ser útil en conseguir beneficios clinicos en nuestros pacientes afectados no sólo con crecimiento benigno de la glandula prostatica sino tambien en pacientes con cáncer prostático.

Al respecto, acaban de salir varios trabajos de investigación entre los que se cuentan los de la Dra Glassman-AUA Dallas 1999, donde afirma que el Finasteride (Proscar®,Nasterol®) tiene un efecto sumatorio al Terazosin (Hytrin®,Adecur®), aumentando los indices de apoptosis y disminuyendo los indices de proliferación celular en pacientes con crecimiento prostático benigno.

Según Jeon de Corea, pareciera que tanto con el Terazosin (Hytrin®, Adecur®) como con el Doxazosin (Cardura®) las dosis que se deberían utilizar para lograr indices apoptosicos adecuados, son menores que las utilizadas para lograr indices de mejoría sintomatica por el crecimiento prostático benigno.

Los efectos adversos del Terazosin son los siguientes: 14% de los pacientes podrían presentar desvanecimiento, 10% podrían presentar cefaleas, 4%

de los pacientes podrían presentar hipotensión (postural y no postural), 4% podrían presentar episodios de disfunción erectil, menos del 1% de los pacientes podrían presentar disminución de la líbido, 3% de los pacientes podrían presentar astenia, y un 1,5% podrían presentar un cuadro clínico como el sindrome tipo influenza.

Padley y colaboradores en un estudio presentado en el meeting de la Asociación Americana de Urologos en el año 1996 en Orlando-Florida, relacionó el nivel educativo y socioeconomico de los pacientes con los patrones de respuesta al tratamiento con Terazosin en pacientes con crecimiento prostatico benigno y las conclusiones de dicho estudio fueron, que tanto el status socioeconomico como el nivel educativo de la persona, influenciarán las expectativas generales de los pacientes con crecimiento prostatico benigno en relación a los tratamientos médicos y a las percepciones personales de mejoría en la severidad de los sintomas.

Con pacientes mejor educados y con mayores ingresos, se necesitará una caida mas sustancial del puntaje en los cuestionarios o scores de sintomas, para percibir una mejoria similar en lo que respecta a los sintomas urinarios y en el impacto de dichos sintomas sobre su calidad de vida (QOL) que los pacientes con ingresos infimos o con un nivel educativo precario. (Padley RJ, Olson PJ,Oesterling JE, Roehrborn CG. Educational and socioeconomic status influence patterns of response to therapy with the alpha adrenergic receptor bloc-ker terazosyn and placebo in men with clinical benign prostatic hyperplasia. Abstracts AUA Meeting Orlando-Florida 1996).

2) DOXAZOSIN (Cardura®)

Es un antagonista no-selectivo de los receptores alfa-1 adrenérgicos de acción prolongada. Se dá una vez por dia, en horas de la noche (al acostarse), disminuyendo los síntomas de llenamiento vesical (irritativos) en más del 80% y disminuyendo los sintomas urinarios de vaciamiento (obstructivos), en más del 60%.

El 80% de los pacientes, se sintieron subjetivamente mejor, aspecto de gran importancia, para el paciente.El flujo pico(Qmax) de la uroflujometría, aumentó en aproximadamente un 25% (Holmes).

En otros estudios, la frecuencia urinaria mejoró (disminuyó) un 40%, la nocturia disminuyó en un 40%, aspecto éste muy importante para la calidad de vida del paciente y la urgencia miccional, disminuyó en un 60%, además que mejoró el retardo premiccional que tenía el paciente en un 55%.

La dosis mas efectiva es de 8 mg dia, sin embargo son pocos los pacientes que pueden tolerar ésta dosificación, por lo tanto recomendamos la dosis de 4 mgs diarios, a la hora de acostarse.

Deberá tambien fraccionarse progresivamente su dosificación, es decir para evitar el efecto adverso de la primera dosis se deberá comenzar por 1 mg pasando luego a 2 y sucesivamente a 4 mgs, usualmente con una semana de intervalo entre las diferentes dosis.

Algo muy importante con el Doxazosin (Cardura®) es que tiene otros efectos o acciones farmacologicas, ya que además de mejorar los sintomas urinarios actúa sobre el metabolismo de los glúcidos, regulando sus niveles séricos y tambien sobre el metabolismo de los lípidos en hiperlipidemias,

produciendo una sostenida reducción en los niveles de LDL colesterol y triglicéridos, aumentando los niveles de HDL y el radio HDL: colesterol total, tiene tambien una acción mejoradora de la función miocardica ventrícular izquierda, en casos de afectación del mismo por hipertensión arterial.

Sabemos en la actualidad, que las catecolaminas están implicadas como factores de crecimiento, provocando mitogénesis en varios tipos de células entre las que destacan las células del estroma prostático y el Doxazosin (Cardura®) puede inducir apoptosis (muerte celular), en las células de la glándula prostática (tanto epiteliales como estromales).

Kyprianou en el Meeting de la AUA en Dallas 1999, demostró que el Doxazosin (Cardura®) ejerce un efecto de inhibición sobre el crecimiento de las células epiteliales del tumor prostático, como de las células del músculo liso prostático al inducir apoptosis manteniendose dicho efecto por 1 año aproximadamente.

El Doxazosin (Cardura®), no tiene ningun efecto sobre la proliferación celular, pero ocasiona un 6% de aumento en el indice apoptosico en las celulas glandulares (epitelio) y un 15% de aumento del indice apoptosico en la celula muscular lisa (estroma).

Esto a su vez ocasiona la hipotesis de que los receptores alfa-1 adrenérgicos, podrían tener un rol importante en la génesis del crecimiento prostático benigno .

Esto abre las perspectivas para la utilización del Doxazosin (Cardura®) en casos de cáncer prostático localmente o distalmente avanzado y no solamente para casos de crecimiento prostático benigno sintomático,como se había publicado en el año 1997.

Al igual que el Terazosin (Hytrin®,Adecur®) el Doxazosin (Cardura®) y el Tamsulozin (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®) no tienen efectos sumatorios sobre la hipertensión arterial, en pacientes tomando otros antihipertensivos. Son bastante seguros al respecto.

Por lo tanto el efecto producido por el Doxazosin (Cardura®), para el alivio y mejoría sintomática, evidenciada por los scores de síntomas y calidad de vida usados en el ámbito urológico, se logra a través de procesos de apoptosis de la célula muscular lisa estromal con degeneración estromal y disminución de la expresión de la actina en la fibra alfa del musculo liso.

Existe un estudio denominado PREDICT(**Pr**ospective **E**uropean **D**oxazosin and **C**ombination **T**herapy) que reune la experiencia europea multinacional para precisar la eficacia y seguridad a largo plazo del Doxazosin-Cardura ® y de los bloqueantes de la 5-alfa reductasa como el Finasteride (Proscar®, Nasterol®), sólo, en combinación y un grupo sometido a placebo para tratamientos de pacientes con crecimiento prostático benigno (sintomático moderado-severo.

Sus conclusiones fueron,que la Doxazosina (Cardura®) y no el Finasteride (Proscar®,Nasterol®), mejora los sintomas y la flujometria urinaria en pacientes con crecimiento prostatico benigno sintomatico.

Esto luce bastante controversial por el hecho de que en la practica diaria, numerosas veces hemos tenido mejorías sintomaticas evidentes con bloqueantes de la 5-alfa reductasa-Finasteride(Proscar®, Nasterol®), además de que

podría tratarse de pacientes con próstatas pequeñas o inclusive con próstatas donde el componente dinámico-estromal (tono aumentado alfa-1 adrenergico) haya sido superior al componente orgánico-epitelial, por lo cual lo hemos mencionado por ser una experiencia europea que debemos conocer, sin darle mucho valor desde el punto de vista de la aplicación diaria de dichos medicamentos

3) TAMSULOSIN (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®)

Es el primer alfa-1A bloqueante adrenergico especifico (uroselectividad farmacológica), de acción prolongada que sale al mercado farmaceutico mundial, para el subtipo A de los receptores alfa-1 adrenergicos. Dicha afinidad es superior hacia los receptores alfa-1A y alfa-1D adrenérgicos, que hacia los receptores alfa-1B adrenergicos.

Está aprobado en muchos paises europeos, en los Estados Unidos de Norteamerica y en Latinoamerica, para el tratamiento sintomático del crecimiento prostático benigno (CPB).

Es de acción prolongada, con aplicaciones sobre la glandula prostatica, especificamente desarrollado para el tratamiento de los sintomas funciona-les-dinámicos del crecimiento prostático benigno.

Fué Lepor quien descubre la existencia de dos subtipos de alfa-1 receptores, en la glandula prostática (alfa-1A y alfa-1B), donde los receptores alfa-1A, ocupan el doble de la densidad que los receptores alfa-1B, en la glandula prostatica.

Posee 13 veces más uroselectividad farmacológica para los receptores alfa-1A del musculo liso prostatico, comparado con los receptores alfa-1B y con otros antagonistas alfa-1 adrenergicos.Tiene más afinidad por los recep-tores adrenergicos alfa-1, que por los receptores adrenergicos alfa-2.

En estudios europeos, el Tamsulosin (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®), ha mostrado mejor tolerabilidad y menos efectos colaterales-indeseables que el Terazosin (Hytrin®,Adecur®), al igual que el Alfuzosin(Xatral SR®-Dalfaz®),

Se dá una vez al dia (0.4 mgs) y produce minimos efectos colaterales cardiovasculares, al punto de considerarse que el Tamsulosin (Secotex®, Flomax®, Tamsulon®), es el medicamento que menos hipotension postural produce de todos los alfa-1 bloqueantes y sobre todo no produce disfuncion erectil, pero si presenta eyaculación retrógada o eyaculación seca en 10% de los casos con dosis de 0.4 mgs y en un 26% con dosis de 0.8 mgs, cifras mencionadas por Lepor en su trabajo aparecido en Urology 1998 (Lepor H: Long term evaluation of Tamsulosin in benign prostatic hiperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Urology 51:901-906,1998), lo cual se le deberá advertir al paciente, ya que como todos sabemos a pesar de que no representa ningun inconveniente médico, desde el punto de vista psicológico, son muchos los pacientes que hacen de su eyaculación algo trascendental en la relación intima, por lo cual se podrían afectar profundamente, sobre todo si no son advertidos antes de su uso.

La dosis comparable con otros antagonistas de los receptores adrener-gicos alfa-1, es 0.4 mgs de Tamsulosin (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®), comparable a 10 mgs de Terazosin (Hytrin®,Adecur®) y a 8 mgs de Doxazosin (Cardura®)

No tiene efectos sumatorios sobre la tensión arterial en pacientes hipertensos recibiendo tratamientos antihipertensivos. Resulta importante aclarar que si el Tamsulosin (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®) se elevara a dosis de 0.8 mgs se obtendría una mejoría significativa en la efectividad clínica.

Al respecto de las dosis antes mencionadas, debo decir, que en nuestra experiencia personal, los fármacos alfa-1 bloqueantes no selectivos tipo Terazosin (Hytrin®,Adecur®) o la Doxazosin (Cardura®) o la Alfuzocin(Xatral SR®-Dalfaz®), al ser dosis-dependiente, presentan una dosis máxima recomendada, que no han podido ser tolerada por la mayoría de nuestros pacientes, excepción hecha de los pacientes con vejiga neurogénica, los cuales necesitan más dosis de los medicamentos que usualmente se utilizan, para combatir el tipo de vejiga neurogénica que exhiban.

Sin embargo los pacientes que toman Tamsulosin(Secotex®,Flomax®, Tamsulon®) no han mostrado ése problema, es decir ha podido ser prescrito de una vez, en su dosificación máxima recomendada que es de 0.4 mgs, e inclusive en pacientes que se ha tenido que dar el doble de la dosis,la han tolerado bastante bien.

A mi modo de ver, existe una incongruencia entre lo que se propone y lo que en realidad, en nuestra practica clinica diaria, podemos prescribir de manera segura y confiable. Lo más que hemos podido acercarnos a las dosis máximas recomendadas de medicamentos como el Terazosin (Hytrin®,Adecur®) o Doxazosin (Cardura®) o Alfuzosin(Xatral SR®-Dalfaz®), es alrededor de un 50% de las dosis teoricamente optimas, las cuales se pueden aplicar con la seguridad de que no tengamos efectos adversos-indeseables por dicha dosificación, lo que podría traducirse a su vez, en una mejoría parcial de la sintomatología urinaria.

En la practica clínica diaria, lo más resaltante del Tamsulosin (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®), es que es un medicamento alfa-1A bloqueante adrenergico selectivo, con un comienzo de acción rápido, que no necesita realizar esquemas terapeuticos con dosis progresivas, por el contrario se puede comenzar de una vez con la dosis máxima recomendada que es de 0.4 mgs, la cual ten-drá una vida media de 13 horas aproximadamente. Esto a diferencia de los otros alfa-1 bloqueantes adrenergicos, que deben fraccionarse en su dosificación de menos a más, para poder obtener los mejores resultados con el minimo de los efectos indeseables posibles.

Mejora notablemente (65%) los indices o scores de sintomas prostati-cos (IPSS,Boyarsky,AUAss,SPSP) es decir mejoría clinica, porque reduce la puntuación de los scores prostaticos en aproximadamente 40%. Y además mejora en aproximadamente un 30% los niveles de flujo pico (Qmax) de la flujometria urinaria. Mejora tanto los sintomas de llenamiento (irritativos) como los sintomas de vaciamiento (obstructivos).

El segundo aspecto resaltante es que se puede administrar a cualquier hora del día, ya que no tendrá efectos cardiovasculares indeseables, a diferencia de los otros medicamentos que deben ser administrados de noche y preferiblemente al acostarse.

El tercer aspecto practico es que la dosis correcta se ajusta más a una dosificación unica, con contadas excepciones, contrariamente a los otros al-fa-1

bloqueantes adrenergicos, que la dosis optima es usualmente el doble o el triple de la dosis inicial, lo que hace que se estén tomando varias tabletas al día, en lugar de una sola.

Sin embargo debo mencionar que en la practica clínica tanto la Doxazosina (Cardura®), como el Terazosin (Hytrin®, Adecur®) podrán una vez habituados los pacientes, darse una dosis máxima efectiva dia, con la salvedad que se mencionó anteriormente en relación a la dosis máxima tolerada.

El cuarto aspecto practico es lo relacionado a los efectos colaterales-indeseables que produce la Tamsulosin (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®),que como mencionamos anteriormente son escasos y cuando se presentan son ligeramente superiores al grupo placebo, entre ellos tenemos los ocasionados por la vasodilatación como los mareos, cefaleas, palpitación-taquicardia, hipotensión postural, sincopes, astenia, congestión nasal-rinitis todos potencialmente predecibles al tomar medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos. El efecto colateral más frecuentemente visto con el tamsulosin es el transtorno de la eyaculación (eyaculación retrógada o disminución o inclusive ausencia de volumen del eyaculado.

Pero uno de los aspectos más vistos en la practica clinica, es el peligro de la primera dosis de los alfa-1 bloqueantes como el Terazosin (Hytrin®, Adecur®) y el Doxazosin (Cardura®). Este problema es casi inexistente con el Tamsulosin (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®).

El Tamsulosin no está indicado para tratamientos de hipertensión arterial, ya que no produce cambios en las presiones arteriales sistólicas o diastólicas.

La mejoría de los aspectos urodinámicos en la uroflujometría, así como la mejoría en la sintomatología de vaciamiento (obstructivas) o de llenamiento (irritativas) por disminución de las puntuaciones en el score de sintomas prostaticos, producida por el crecimiento prostatico a nivel de la salida vesi-cal, se verán precozmente, usualmente en la primera semana de comenzado el tratamiento.

Segun Brooks (J Urol 1999;161(4 Suppl):267(abs.1031), en un trabajo presentado en el meeting de la AUA en Dallas (1999) valoró la eficacia de Tamsulosin sobre los cuestionarios de sintomas prostaticos y sobre el BPH symptom index, en casos de crecimiento prostatico benigno y concluyó que producirá los mejores efectos farmacologicos en pacientes con sintomatologia urinaria intensa (valorados por los cuestionarios de sintomas urinarios). Y por supuesto, el cambio positivo en los cuestionarios de sintomas implicará una mejoria sustancial en la calidad de vida de los pacientes afectados.

Una de los ultimos aportes del Tamsulosin es su utilización en pacientes que han sido sometidos a tratamientos minimamente invasivos en casos de crecimiento prostatico benigno sintomatico.

Fué Djavan en el Urology 53 (2) 251-259,1999, quien estudia los aportes del Tamsulosin en los resultados que se obtienen de pacientes sometidos al procedimiento denominado TUMT (termoterapia transuretral de alta energia con microondas), y obtuvo una mejoría en la reducción de la sintomatología a través de los cuestionarios de sintomas, lograndose un periodo post operatorio mas tolerable para los pacientes. El tamsulosin disminuirá tambien la retención urinaria frecuentemente vista en pacientes sometidos al procedimiento TUMT.

Esto podría considerarse un excelente aliado, no sólo en pacientes sometidos a Terapias minimamente invasivas, sino extenderse a todos los procedimientos quirurgicos clásicos o no quirurgicos (TMI). Ya que sin duda alguna, a pesar de extraer la zona de transición es decir la zona adenomatosa, quedaría la zona periferica y la zona central (prostata externa) y ésta podría estar bajo los efectos de un tono simpatico alfa-1 adrenergico elevado, con la consiguiente sintomatología molesta, por lo cual ayudaríamos a mejorar la sintomatologia y por ende la calidad de vida de los pacientes afectados.

Por otro lado, más de un 75% de los pacientes operados de prosta-ta, tendrán coincidentemente sindromes de prostatitis asociados que tambien se beneficiarian de los tratamientos coadyuvantes con fármacos alfa-1 bloqueantes adrenergicos.

b) MEDICAMENTOS BLOQUEANTES ALFA-1 ADRENERGICOS DE ACCION CORTA

1) PRAZOSIN (Minpres®)

Es un medicamento bloqueante alfa-1 adrenergico de acción corta lo que se traducirá en que se debe dosificar varias veces al dia., que desde la década de los 80 se está utilizando para pacientes con transtornos obstructivos urinarios de la salida vesical.

Hedlund en 1983, utilizando clorhidrato de prazosin (Minpres®) demostraba que tanto el flujo pico (Qmax) y el flujo promedio de la uroflujometria practicada en pacientes con sintomas urinarios ocasionados por el crecimiento prostático benigno, mejoraron, asi como el residuo urinario postmiccional el cual disminuyó.

Fué efectivo en los sintomas urinarios de vaciamiento (obstructivos), pero no fué efectivo, en los sintomas urinarios de llenamiento (irritativos).

En 1987 Kirby(BrJ Urol 1987:60:136-42) demostró en 80 hombres que el clorhidrato de Prazosin (Minpres®) 2 mgs dos veces por dia durante cuatro semanas, podía ser útil para el tratamiento de los sintomas urinarios molestos ocasionados por el crecimiento prostatico benigno, al aumentar el flujo urinario maximo, mejorar el residuo urinario postmiccional y disminuir la frecuencia urinaria. Chapple en 1992 (Br J Urol 1992;70:285-94) demostró en 93 pacientes que 2 mgs de prazosin dos veces por dia el flujo urinario maximo aumentó, pero tambien aumentaban los efectos colaterales.

Cooper y colaboradores (Drugs 1999 Jan 57(1)9-17. Alfa-adrenoceptor antagonist in the treatment of benign prostatic hyperplasia) menciona en su trabajo un aspecto muy interesante, que deberá ser observado por cada urólogo en el seguimiento de los pacientes tratados farmacologicamente con medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos y es aquel que refiere que éstos medicamentos administrados por largo tiempo podrían disminuir su eficacia debido a una especie de “rebalance” de la presión-flujo vesical secundario a la utilización de medicamentos alfa-bloqueantes adrenergicos, además del hecho que en muchas ocasiones los sintomas prostaticos (prostatismo) fluctuarán, es decir pacientes con crecimiento prostático sintomático no siempre mantendrán los sintomas con la misma intensidad. Estos dos aspectos habrá que

reconsiderarlos en base a la experiencia de cada urólogo y en base a los estudios de investigación que investiguen ambas caracteristicas.

Se debe dar dos a tres veces por dia, para ser efectivo, en dosis de 2 mgs/dosis. Tiene muy poca uroselectividad, es decir es muy inferior a los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos previamente mencionados tanto selectivos como no selectivos de los receptores adrenérgicos subtipo A.

Se describe con éste medicamentos un 20% de reducción en el residuo urinario postmiccional que originará una reducción en la frecuencia urinaria y un aumento de la capacidad vesical y una disminución de la magnitud de las contracciones involuntarias del detrusor, así como de otros comportamien tos anómalos vesicales (hiperactividad vesical).

Se administra en dosis de 2 mgs al dia, la cual es una dosis segura y efectiva para la salida vesical obstructiva por crecimiento prostatico benigno. Se podría usar en pacientes esperando la cirugía y en aquellos que no se puedan someter a ningun tipo de procedimiento quirurgico, convencional o de los tratamientos minimamente invasivos.

Es un medicamento que practicamente ya nadie usa como argumento terapeutico en el tratamiento de los sintomas urinarios bajos ocasionados por la obstrucción de la salida vesical (tanto dinámica-estromal, como orgánico-epitelial)

2) ALFUZOSIN (Xatral SR®-Dalfaz®)

Es un derivado de la quinazolonas, con propiedades farmacológicas de bloqueador selectivo de los receptores alfa-1 adrenergicos responsables de la función contractil del musculo liso prostático (estroma), del cuello vesical y de la musculatura lisa uretral prostática.

Es de uso frecuente en Europa, ya que fué en Francia donde en 1989 se empezó a utilizar para el tratamiento de la sintomatologia urinaria en pacientes con crecimiento prostatico benigno. En nuestro país todavía no lo tenemos a disposición.

Uno de los trabajos de investigación más representativo con éste medicamento es el que realizó Jardin y colaboradores del BPHALF Group (Lancet 1991;337:1457-61 y Br J Urol 1994;74:579-84), con 518 pacientes los cuales tuvieron disminución significativa en los sintomas obstructivos de vaciamiento vesical e irritativos de llenamiento vesical, tuvieron tambien aumento significativo en el flujo promedio, de la uroflujometría y disminución en el residuo urinario postmiccional. El estudio sin embargo se le consiguieron fallas, ya que el 55% de los hombres no tenían flujograma urinario previos al estudio y sólo al 39% de los pacientes se le midió el residuo urinario postmiccional.

Los efectos farmacológicos-urodinámicos que más se describen con la Alfuzosina son: aumento de la capacidad funcional vesical, una disminución en la presión del detrusor, una disminución de la presión uretral prostática de aprox un 45%, y un aumento del flujo promedio en la uroflujometria urinaria (aprox un 20 a 30%). Todo lo cual mejorará la calidad de vida de los pacientes afectados (mejoría en los scores de sintomas prostáticos).

Se dá en dosis de 7.5-10 mg/dia administrados en tres dosis diarias (5 mgs dos veces al dia o 2.5 mgs tres a cuatro veces por dia) y no requiere fraccionamiento de la dosificación y los efectos adversos se ven en las primeras 4 semanas con vertigo, cefaleas, hipotension postural, desvanecimiento, somnolencia, malestar, taquicardia,diarrea, nauseas, vomitos, rash cutaneo, isquemia miocardica, boca seca y astenia.

Es un medicamento bien tolerado. Usualmente los efectos colaterales-indeseables se presentarán en las primeras cuatro semanas de estar utilizandose, las cuales se resolverán al suspender el medicamento.

Tendrá los mismos efectos colaterales-indeseables que el resto de los medicamentos bloqueantes alfa-1 adrenergicos y estarán relacionados a sus efectos vasodilatadores.Tiene una baja incidencia de efectos negativos en la esfera de la erección peneana.

CONSIDERACIONES ECONOMICAS EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS ALFA-1 BLOQUEANTES ADRENERGICOS

Las consideraciones económicas en relación a los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenérgicos, deberán considerar en general los costos directos generados por el diagnóstico y el tratamiento de los casos de obstruccion urinaria dinamica-orgánica por una salida vesical obstructiva, los costos indirectos generados por la disminución de la productividad economica-laboral del paciente debida a morbilidad asociadas con la terapeutica seleccionada.

Debemos considerar tambien los costos intangibles en dolor y sufrimiento del paciente, los costos por complicaciones por la condición del crecimiento prostático benigno, como infección del sistema urinario, calculos urinarios, retención urinaria aguda o crónica con sus implicaciones terapeuticas, incontinencia urinaria e insufienciencia renal, ésta última en raras ocasiones.

Debemos tambien considerar los costos por las posibles complicaciones de los procedimientos quirurgicos, entre ellos disfunción erectil (disfuncion erectil) e incontinencia urinaria, que afectará la calidad de vida del paciente, y los costos por ser una enfermedad usualmente de personas de edad avanzada, que como sabemos originan costos más altos que los que podría generar una población joven.

Todo ésto origina la salida al mercado farmaceutico de los tratamientos farmacológicos para reducir los costos originados por la cirugía, pero … tendrá basamento real dicha aseveración ?

En primer lugar no olvidemos los costos crecientes de los productos médicos que deberán ser administrados, teoricamente de por vida y que además éstos, podrían originar complicaciones inherentes a su utilización.

Por otro lado las complicaciones que el crecimiento prostático benigno por si mismo podría originar en lo referente a la microestructura del detrusor cuando no se resuelve un problema obstructivo urinario a tiempo y que al final éste paciente, podría ser intervenido quirurgicamente y posteriormente ser candidato a tratamientos medicos y de otra indole para mejorar la presencia de incontinencia urinaria por ejem plo por hiperactividad vesical, por lo cual, habría que sumar todas éstas eventualidades, para aseverar al final que los

tratamientos farmacológicos en el crecimiento prostático benigno sintomatico, sean más económicos y más convenientes que las terapeuticas intervencionistas, bien sea las minimamente invasivas o las quirurgicas propiamente dichas.

¿ Podría representar todo ésto, un costo mayor? El tiempo y los estudios de investigación determinarán lo correcto de ésta aseveración.

MECANISMO DE ACCION DE LOS MEDICAMENTOS BLOQUEANTES ALFA-1 ADRENERGICOS

Su mecanismo de acción lo logran a través de la relajación del músculo liso del cuello vesical, de la base vesical, de la próstata y de la capsula prostática, que constituyen el 60% de su constitución cuando se trata de un crecimiento prostatico benigno y del 45% de su constitución cuando se trata de glandulas prostáticas sanas.

Por lo tanto inhibirán los receptores adrenergicos alfa-1, del adenoma prostático, de la capsula y del cuello vesical, reduciendo, la resistencia uretra, y el tono intraglandular, obteniendo una mejoría en el flujo máximo (Qmax), disminuyendo la presión del músculo detrusor, causando una mejoría en los síntomas prostáticos (IPSS, AUAss, SPSP) y una mejoría en el flujograma urinario y por ende en la calidad de vida del paciente afectado.

En ocasiones producirán efectos indeseables, sobre todo hemodiná-micos,como hipotensión ortostática, mareos, desmayos, dolor de cabeza, cansancio y debilidad.

Son medicamentos cuyo éxito dependerá de la dosis administrada, es decir son dosis-dependiente, por lo cual a mayor dosis, mayor efectividad, pero tambien mayores efectos indeseables.

No hay evidencias sin embargo que los medicamentos alfa bloquean tes adrenergicos, reduzcan el porcentaje de complicaciones ocasionadas por la presencia del crecimiento prostático benigno, o reduzcan la necesidad de realizar cirugías posteriores.

ENDOTELINAS

Como punto a destacar tenemos que nombrar una posible alternativa farmacológica para la relajación de la tensión muscular lisa en la glándula prostática y es la presencia de las Endotelinas, peptidos que actuan como mediatizadores de la tensión vascular uterina, gastrointestinal y del músculo liso genitourinario.

Pues bien, la próstata contiene altos niveles de Endotelinas-1 (ET-1). Estas endotelinas favorecerán una potente contracción del musculo liso de la glandula prostática humana y no son antagonizados por los bloqueantes alfa-1 adrenérgicos.

Los receptores de las endotelinas (ETA-ETB), se consiguen en cantidad abundante en la próstata humana, por lo cual no es dificil pensar, que el dia que podamos bloquear o inhibir su acción, obtendremos una acción farmacológica excelente.

A partir del año 1997 se están llevando a cabo, pruebas clínicas randomizadas, las cuales determinarán su utilidad en la practica clínica diaria del urólogo.

b) TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA 5-ALFA REDUCTASA

1) FINASTERIDE (Proscar®-Nasterol®)

Es un potente inhibidor reversible del tipo 2 de la 5-alfa reductasa, por lo tanto bloquea la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, el mayor andrógeno intraprostático en el hombre.

La actividad de la 5-alfa reductasa podría alterarse en base al contenido de lípidos de la membrana celular y al respecto podría modificarse su actividad (inhibirse) a través de la acción de los ácidos grasos (fosfolípidos) .

Es efectivo en suprimir los niveles plasmáticos de la dihidrotestosterona prostática sin afectar la testosterona serica. La supresión de la DHT prostática podría alcanzar porcentajes del 80 a 90%.

Este medicamento podría reducir el tamaño de la prostata, hasta un 25% de su volumen total (en el mejor de los casos). Esto lo logra al producir apoptosis del componente epitelial prostático, encogiendo o reduciendo la próstata y previniendo la progresión de la enfermedad y disminuyendo la sintomatología urinaria molesta, disminuyendo tambien el riesgo de retención aguda de orina y la cirugía relacionada con el crecimiento prostatico benigno. En contraste los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos relajarán el músculo liso prostático, el cual constituye el componente dominante del estroma prostático (componente estromal). La combinación de ambos, debería reducir la obstrucción de la salida vesical, mejorar los sintomas urinarios, mejorar el flujo urinario y por ende la calidad de vida (Kirby 1996).

Sin embargo, tendremos que esperar resultados a largo plazo, que nos aclaren el estudio del grupo cooperativo de la administración de veteranos realizado con 1.299 hombres presentado por Lepor, el cual dió resultados sorprendentes y controversiales en lo referente a la combinación del Terazosin (Hytrin®,Adecur®) con el Finasteride (Proscar®, Nasterol®) o el Finasteride más placebo, los cuales no daban mejores resultados, que darlos individualmente (New England Journal of Medicine 335 (8):533-9,1996).

En la actualidad se han descrito efectos sumatorios con ambos me dicamentos, sobre todo en lo referente a sus repercusiones en la apoptosis e indices de proliferación celular

En lo referente al Finasteride, los resultados controversiales del estudio de Lepor pudieron haber sido ocasionados por el hecho de que la mayoría de los pacientes en el estudio tenían próstatas, cuyo peso era inferior a los 40 gramos.

Boyle reportó el analisis de 5.000 pacientes y concluyó que existe una fuerte correlación entre el volumen prostático y la respuesta clínica al Finasteride (Proscar®, Nasterol®). Los resultados demostraron que el Finasteride fué superior al placebo pero sólo en hombres con volumen prostático mayor de 40 gr. No demostró la misma efectividad en hombres que tenían un volumen prostatico reducido (Boyle.Urology 48 (3),1996). Se podría asumir que el Finasteride, dá

mejores resultados con prostatas de volumen elevado (más de 40 gramos). En cambio las prostatas pequeñas (menos de 40 gramos) responderán mejor a los fármacos alfa-1 bloqueantes adrenergicos que al Finasteride.

En la fase II del estudio, dando tratamiento por 6 meses con Finasteride, se produjo un 30% de disminución del tamaño prostático, ocasionando una mejoría significativa en la flujometría urinaria.

En la fase III del estudio, se reveló que 12 meses con Finasteride ocasionaba un 70% de reducción en la dihidrotestosterona y un 20% de reducción del volumen prostático. Mejoró la flujometría urinaria y los cuestionarios de síntomas prostáticos.

El Finasteride es más lento en el comienzo de sus efectos beneficiosos (de 6 a 12 meses), que los alfa-1 bloqueantes adrenergicos, pero sus resultados podrían ser más duraderos.

El tratamiento con el Finasteride, producirá una supresión selectiva y pronunciada del componente epitelial-glandular prostático. Dicha supresión será mucho más pronunciada, en la región interna más que en la región externa, de la descripción anatomotopográfica de McNeal.

Abrams en el Journal Urology de Mayo 1999, publica un trabajo de investigación donde concluye que el Finasteride mejorará todos los parámetros urodinámicos, entre ellos el de flujo-presión, que es el más fidedigno en relación a los criterios de obstrucción de la salida vesical, sobre todo en pacientes con volumen prostático por arriba de 40 gramos

Sabemos, hoy en día, que la reducción del volumen prostático en pacientes tratados con Finasteride, por presentar un crecimiento prostático benigno sintomático, estará directamente relacionado con el contenido epitelial-glandular que tenga la próstata.

Es decir, se podrían cuantificar los resultados con el Finasteride, si lográramos saber a priori, el contenido epitelial de la glándula interna. Tanto Lepor como Caddedu, demostraron que el PSA sérico, se correlacionará muy bien con el contenido epitelial de la glandula interna y no con el de la glandula externa.

Marks, Partin y colaboradores publicaron en la revista Urology en marzo 1999, un trabajo acerca del Finasteride donde concluyen que al tratar a pacientes por 24 a 30 meses con Finasteride, con dosis de 5 mgs dia, se logrará una marcada involución del epitelio prostático, tanto en las zonas externas, como en las zonas internas, especificamente sobre la zona de transición, zona de crecimiento específico adenomatoso en el crecimiento prostatico benigno. La involución continuará por muchos meses luego que los efectos clínicos se hayan estabilizado.

Su máximo beneficio terapeútico, se obtendrá luego de 6 meses de tratamiento (5 mgs/dia).

Sus efectos indeseables son disfunción eyaculatoria, disminución de la líbido y disfunción erectil (3-5%), presentando tambien anormalidades en el volumen del eyaculado en un 25% de los casos y los sintomas prostáticos retornarán, al descontinuar la medicación. No tiene efectos negativos sobre la

concentración espermática ni sobre el contaje total de espermatozoides, ni sobre la motilidad y/o morfologia espermática.

Disminuirá un 50% los valores del antígeno prostático específico total, más no altera el PSA libre, detalle que hay que tener muy en cuenta a la hora de realizar una pesquisa de un eventual cáncer prostático, pero no entorpecerá el posible diagnostico de cáncer de próstata que se haga a través de biopsias prostáticas (Epstein). Por lo mencionado deberemos multiplicar por 2, los valores de PSA total que obtengamos de nuestros pacientes y de ésa manera estaremos evitando pasar por alto cualquier posible cáncer prostático que podríamos detectar a través de los valores de PSA total.

Se sabe que una tercera parte de los pacientes tratados tendrán mejoría clínica significativa (30%), aspecto éste que deberá tenerse en cuenta, tanto por el médico como por el paciente, a la hora de colocar el tratamiento con el Finasteride.

El Finasteride si previene la progresión del crecimiento prostatico, al punto, que está considerado una de los aliados en el enfoque de la quimioprevención y está siendo utilizado inclusive en casos de cáncer prostático.

2) EPRISTERIDE

Es un potente inhibidor de la 5-alfa reductasa, que se consigue en el crecimiento prostatico benigno del hombre. Es un inhibidor selectivo de la isoforma tipo 2 de la 5-alfa reductasa humana, el cual está en Fase III de su investigación por lo cual todavía no tiene un nombre comercial por los Laboratorios que lo están desarrollando (Smith-Kline-Beecham)

Su dosificación de 0.25 mg por kilogramo de peso corporal administrada dos veces por dia, ocasionará los mismos efectos sobre la dihidrotestosterona que los que son producidos por la castración quirurgica.

Al administrarse éste medicamento se observará una inhibición de la secreción prostática y de la proliferación de las celulas glandulares prostaticas y habrá tambien un aumento en los indices de apoptosis (muerte celular programada).

Usualmente la dosis de 80 mgs al dia es la que mejor efecto terapeutico produce, reduciendo la dihidrotestosterona prostática en un 75% aproximadamente.

El Epristeride no se une a los receptores esteroideos hormonales. La diferencia con el Finasteride es que éste muestra una inhibición competitiva con la testosterona intraprostatica que no muestra el epristeride.

Se han publicado estudios donde se muestra la posible acción del Epristeride sobre la linea celular de tumores prostaticos androgenosen sibles, atenuando su porcentaje de crecimiento, lo cual necesitará de trabajos de investigación que nos aclaren y refuercen ésta acción.

FACTORES PEPTIDICOS de CRECIMIENTO en RELACION AL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Están siendo considerado, en los enfoques de futuras estrategias terapeuticas, así como en el rol que dichas sustancias tienen en el crecimiento de la glandula prostática.

En laboratorios de investigación urológica del mundo entero se están llevando a cabo estudios que han avanzado mucho en el entendimiento que sobre éstas sustancias, debemos tener los urólogos y médicos en general.

Más allá del nivel endocrino, donde la ablación androgénica ha demostrado sin duda alguna efectos moderados sobre el crecimiento prostático, está el "microambiente celular", donde existen polipeptidos conocidos como factores peptídicos de crecimiento.

Son proteinas reguladoras que controlan la respuesta celular a las agresiones y son mediadores de los procesos altamente coordinados, de crecimiento celular, diferenciación celular y muerte celular (apoptosis).

Si logramos ubicar la función de los factores peptídicos de crecimiento sobre el crecimiento prostático, se podrán tener nuevos elementos estratégicos, en relación al tratamiento del crecimiento prostático benigno.

La homeostasis de la célula prostática, se mantendrá gracias a la presencia de los andrógenos y a la interrelación entre los factores peptídicos de crecimiento tanto estimuladores como inhibidores.

Estas sustancias están agrupadas en familias.

Familia de los Factores de Crecimiento Epidermico (EGF).
Familia de los Factores de Crecimiento Fibroblástico (FGF)
Familia de los Factores de Crecimiento como la Insulina (IGF)
Familia de los Factores de Crecimiento Transformantes Beta (TGFß)

Los factores de crecimiento epidermico (EGF) y los factores de crecimiento fibroblástico (FGF), representarán entre ambos, más del 80% de los moduladores positivos del crecimiento prostático.

Los factores peptídicos de crecimiento, parecen ser los mediadores directos de la acción androgénica en la glandula prostática, de allí su gran importancia, tanto en los aspectos de enfermedades benignas, como malignas de dicha glándula.

Los factores peptídicos de crecimiento mantendrán, la homeostasis epitelial-estromal de la glándula prostática, utilizando las vias autocrinas o paracrinas.

En el crecimiento prostático benigno, la expresión de los factores aberrantes peptidicos de crecimiento y la respuesta celular, contribuirán al crecimiento prostático anormal, tanto estromal como epitelial.

Por lo tanto las investigaciones en el campo urológico, deberán enfocarse hacia el campo molecular, como responsable del crecimiento celular anormal.

Quizas en un futuro la biologia molecular, podría ser usada para tratar y tal vez curar el crecimiento prostático benigno. Conocer a fondo los factores peptidicos de crecimiento nos permitirán enfocar nuevas estrategias y nuevos esquemas de tratamiento, para combatir el crecimiento de la glandula prostática.

3) FITOFARMACOTERAPIA (Medicina Alternativa)

El uso de plantas o extractos de plantas, raices o semillas para usos medicinales, se conoce desde la antiguedad. En todas las civilizaciones humanas, existen pruebas de su uso y de su utilidad.

Así vemos como desde las civilizaciones del fertil creciente, sumerios, babilonios, pasando luego por los egipcios, griegos, romanos y las civilizaciones asíaticas y centroeuropeas (aztecas y mayas) y latinoamericanas (incas) hacían y hacen uso, de las propiedades de las plantas, para obtener mejoría sintomática, de sus trastornos urinarios.

Uno de los grandes aportes en el Descubrimiento de America realizado por exploradores y conquistadores españoles y portugueses de parte de las grandes culturas mesoamericanas, fue la medicina herbaria, plasmada posteriormente en códices que muchos fueron trasladados a Europa y muchos otros lamentablemente fueron o bien detruidos o bien extraviados. Con dichos preparados medicinales herbarios, la medicina europea en ése entonces bastante precaria y limitada, recibió un impulso en sus aspectos terapeuticos con la llegada de dichos preparados, mejorando sustancialmente su eficacia terapeutica.

La medicina ayurvédica y china la han usado desde hace 4.000 y 5.000 años respectivamente.

Las aplicaciones de la Fitoterapia para el tratamiento de sintomas urinarios originados por el crecimiento de la glándula prostática, están descritos por los egipcios, en papiros destinados a la enseñanza médica, que describen con bastante precisión dicha alternativa terapeútica (s.XV a.c).

Se sabe por ejemplo que en Alemania, más del 90% de todos los pacientes con crecimiento prostático benigno sintomático, son tratados inicialmente con fitofarmacos y el 50% de los médicos alemanes, preferirán fármacos derivados de las plantas, que fármacos derivados de químicos.

El auge de la Medicina Alternativa en el mundo entero es un hecho que no se puede ocultar. En los Estados Unidos de Norteamerica los americanos utilizan medicina alternativa, entre 32 y 54% (Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL. Trends in alternative medicine use in the United States 1990-1997 JAMA 280:1569-1575,1998), lo cual representa un incremento del 25% desde el año 1990.

Inclusive sabemos que del 30 al 90 % de los pacientes que buscan atención médica especializada por presentar síntomas molestos urinarios debido al crecimiento obstructivo de la glandula prostatica, podrian estar tomando medicamentos a base de Fitoterapia (Lowe-Contemporary Urology Vol 11 #7 July 1999), y se gastan alrededor de 30 billones de dolares anuales en medicina alternativa, por lo cual en los Estados Unidos de Norteamerica, salió publicado a finales de 1998, el PDR de Medicina Herbaria, con lo cual queda evidenciada una vez más la gran utilización de éstos productos por una sociedad que hasta hace pocos años era exceptica en su utilización.

URTICA DIOICA-URTICA URENS (stinging nettle-aguijón de ortiga)

La urtica dioica, producto fitoterapeutico de uso frecuente en Alemania, contiene una mezcla de compuestos hidrosolubles entre los que se cuentan los lignanos, fenoles, esteroles y lectinas. Tiene efectos de modulación de las

hormonas sexuales unidas a proteina, a nivel de los receptores definidos para ello, o sobre la membrana celular prostática. Además tiene efecto de inhibir los factores de crecimiento o la interacción de dichos factores de crecimiento y por úl-timo se le asignan tambien efectos de inhibición el metabolismo de la celula prostática, así como su crecimiento por acciones sobre dicha membrana a nivel del sodio, potasio y la ATPasa.

Como casi todos los agentes fitoterapeuticos mejorará los sintomas urinarios producto de la obstrucción de la salida vesical.

En Italia, el 50% de los tratamientos farmacológicos para el crecimiento prostático benigno sintomático, hasta hace pocos años atrás, incluian casi siempre preparados a base de extractos de plantas, uso bastante extendido en toda Europa, mientras que los agentes hormonales como los bloqueantes de la 5-alfa reductasa, Finasteride (Proscar®-Nasterol®) y los medicamentos bloqueantes alfa-1 adrenergicos como el Doxazosin (Cardura®), el Terazosin (Hytrin®-Adecur®), el Tamsulozin (Secotex®-Flomax®,Tamsulon®), constituían el 10% de las prescripciones médicas.

Hoy en día éste concepto ha cambiando, pero en la mente de los europeos la Fitoterapia sigue ocupando un lugar preponderante, que se ha extendido a paises excepticos de ésta modalidad terapeutica como los Estados Unidos de Norteamerica.

Los medicamentos de extractos de plantas poseen una combinación de multiples compuestos, con efectos beneficiosos sobre el área urinaria.

Los componentes de los extractos de plantas que se han podido identificar hasta el presente, con acciones especificas sobre la glándula prostática son: genisteina, dadzeina, aceites vegetales, estigmasterol, fitosteroles, lupenone, polisacáridos, campesterol, lectinas, beta sitosterol, lupeol, flavonoides, alfa-7 esteroles, ácidos grasos, cournestrol, alfa-5 esteroles, terpenoides, fitoestrógenos, entre otros.

Los efectos de tales medicaciones han sido imputados entre otros, a los Fitosteroles, compuestos relacionados al colesterol, de los cuales el sitosterol es el agente más importante.

Tienen efectos antiinflamatorios, además alteran el metabolismo del colesterol e inhiben directamente el crecimiento prostático, ya que tienen efecto antiandrogénico y/o antiestrogénico y disminuyen la disponibilidad de las globulinas unidas a las hormonas sexuales.

En la reciente sesión anual del Colegio Americano de Médicos en conjunto con la Sociedad Americana de Medicina Interna (ACP-ASIM) escenificada en New Orleans(1999), se creó la polémica de la seguridad de la Medicina Alternativa y se crearon dos corrientes de opinión. Una que sin duda alguna apoya dichas alternativas y otra que de manera esceptica es altamente crítica de su uso, encontrando puntos débiles en los aspectos de demostración científica de su utilidad, así como en los efectos colaterales que muchos productos herbarios podrían potencialmente producir en el organismo.

Los que apoyan dichas alternativas, se basan en el hecho de que la utilización de éstos productos herbarios en algunos casos superan los cinco mil años, con lo cual se abre la disyuntiva de suponer que si no tuvieran efectos

beneficiosos palpables, nunca hubieran sido utilizados ni hubieran perdurado en el tiempo.

Por otro lado los que adversan su utilización, advierten que el hecho de que éstos productos tienen efectos muy precisos sobre áreas que se enumeran más adelante en éste capitulo, como efectos hormonales (inhibidores de la 5-alfa reductasa) o efectos sobre la angiogenesis, o interferencia del metabolismo de las prostaglandinas entre otros, los hace separarse "per sé" del concepto de medicina alternativa y ésto vendría a reforzarse, con el hecho de que muchos de éstos productos "a base de hierbas" tendrán tambien efectos colaterales ya totalmente demostrados, así como ingredientes que pudieran ser nocivos para la salud, entre los que se encuentran el mercurio, el arsenico y el cadmio.

Lo que parece digno de análisis es que se demostró en los Estados Unidos de Norteamerica que por arriba del 70% de los pacientes utilizarán la medicina herbaria (Fitoterapia) como complemento de tratamientos convencionales "no alternativos".

SERENOA REPENS (saw palmetto o palma pigmea)

Es digno de mención que médicos de la talla internacional de los Dres Epstein y Partin del Johns Hopkins Hospital de Baltimore, acaban de publicar en el Journal de Urología 1999, un trabajo sobre la acción del Saw palmetto (serenoa repens) sobre la glandula prostática, lo cual es indicativo de su interés sobre éste aspecto de las terapias alternativas prostaticas y concluyeron que produce un efecto supresivo sobre el epitelio prostatico, especialmente en la zona de transición de McNeal, que como sabemos es la zona del desarrollo adenomatoso del crecimiento prostatico benigno y pareciera que lo logra a traves de mecanismos no hormonales.

Otros estudios hablan de mejoría clìnico-sintomática, pero no desde el punto de vista urodinámico. El mecanismo de acción del saw palmetto, pareciera interferir con la acción androgénica (antiandrogenico) al punto que se considera un inhibidor de la 5-alfa reductasa (es un inhibidor de las isoenzimas tipo 1 y tipo 2).

Otros refieren efectos de inhibición de los factores de crecimiento, aspecto éste de gran importancia, ya previamente mencionados en el mecanismo de formación del crecimiento prostatico benigno.

Se describen tambien efectos antiinflamatorios. Lo que sí parece indudable, es la creciente utilización de éstos productos "alternativos" sobre todo en los ultimos 2 años, en todas partes del mundo, motivado por un creciente rechazo hacia otras formas de terapia, bien sea médicas, minimamente invasivas o propiamente quirurgicas o por un aspecto de novedad que tanto efecto ejerce en las poblaciones de las diferentes latitudes del mundo.

Se recomienda una dosificación de 320 mg diarios para obtener beneficios en el flujo pico (Qmax) de la flujometria urinaria y una disminución de los sintomas urinarios molestos entre ellos la nocturia, evidenciado por la obetnción de puntajes reducidos en los cuestionarios de síntomas urinarios prostaticos (IPSS, AUAss, SPSP).

Recientemente han sido publicados dos trabajos de Lowe y Wilt publicados en Prostate 1998 y en JAMA 1998 respectivamente, que prueban las ventajas terapeuticas del saw palmetto.

La palma pigmea-serenoa repens (Permixon®), es el más usado de todos los agentes fitoterapeuticos mundiales. Mejora no solamente las variables urinarias subjetivas, sino tambien las variables urinarias objetivas, en solamente 1 a 3 meses de uso.

El Permixon® extractos lipido-esterólicos de la serenoa repens, en un reciente trabajo publicado en el Journal de Urología, por Vacherot de Francia, inducirá apoptosis e inhibición de la proliferación celular, lo cual llevará a una reducción en el volumen prostático y a una mejoría sintomática urinaria y mejoría de la uroflujo-metría en el estudio urodinamico.

SECALE CERALE (Cernilton®)(extractos de polen-Rye pollen)

El Cernilton®, utilizado en el norte de Europa ha sido reportado como otro agente fitoterapeútico de utilidad, en casos de inflamaciones prostáticas y de crecimientos incipientes de la glandula prostática.

Consiste en extractos de polen y sus efectos son: influencia sobre el metabolismo andrógenico prostático, reducción de la resistencia uretral prostática, mejora la actividad del detrusor, acción sobre los receptores alfa-adrenérgicos y presenta actividad inhibitoria sobre la 5-alfa reductasa, acciones similares a productos como los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos y medicamentos como el Finasteride.

Existirá mejoría de la sintomatologia urinaria, sobre todo mejora-rá los síntomas irritativo-obstructivos generados por el crecimiento prostático, en más del 60% de los pacientes tratados con el Cerniltón®, inclusive provocará una disminución en los volúmenes de orina residual y mejora la Qmax (flujo pico de la uroflujometria), aun cuando algunos grupos de investigadores no comparten ésta última aseveración.

El amplio uso de los extractos de plantas, que conforman un gran arsenal terapeutico para los pacientes afectados de sintomas miccionales y de llenamiento, originarán en un futuro muy cercano la realización de numerosos estudios de investigación, basado tambien en el hecho, de que la salud en general, ha tomado un curso hacia lo "natural", con una vuelta a los medicamentos naturales, a las vitaminas, a los antioxidantes de origen vegetal y una progresiva y creciente aversión, a la ingesta de medicamentos, de origen químico, por lo cual creo que en muy breve tiempo y así lo demuestran las actitudes de eminentes médicos-urólogos de todo el mundo, regresaremos al uso masivo de éste tipo de alternativas terapeuticas, ya que el enfoque actual en lo referente a las terapias ofrecidas al paciente aquejado de sintomas miccionales y/o de llenamiento, están básicamente determinadas, por aspectos principalmente subjetivos del paciente.

Hoy en día veremos con mucha frecuencia las presentaciones de medicamentos etiquetados como suplemento dietético para la salud prostática.

Es el caso de las isoflavonas o isoflavinoides (Trinovin®), donde se trata de suplir las deficiencias de isoflavonas en la dieta diaria, que lo representan los granos en todas sus formas.

Dietas tradicionales mediterraneas, asiáticas y latinoamericanas, tienen altas concentraciones de isoflavonas en su composición (guisantes, caraotas, lentejas, entre otros). Ellas tienen dos mecanismos de acción con efectos glandulares a través de la inhibición de la 5-alfa reductasa y un aumento de la UDP-glucuroniltransferasa. Tendrá tambien un efecto estromal a través de la inhibición de las aromatasas, inhibición de la 17-beta-hidroxigenasa y un antagonismo de los receptores estrogénicos.

Todos ellos están asociados en unión a los flavinoides y lignanos que conseguimos en los vegetales, frutas, granos completos y soya, ocasionarán la formación por parte de los microflora intestinal de compuestos como la enterolactona, dadzeina y genisteina, estrógenos débiles que se denominan genéricamente como Fitoestrógenos, actuando como el tamoxifeno pero de extracción natural, pudiendo evitar los procesos de "iniciación" de la carcinógenesis prostática.

HIPOXIS ROOPERI (grama estrella surafricana)(Harzol®-Azu-pharma®)

El constituyente más importante de éste producto fitoterapeutico es el betasitosterol

El (Harzol®-Azupharma®), es un producto alemán. Su mecanimo de acción es facilitar la producción y secreción de activadores del plasminogeno en las células epiteliales y produce a nivel de las celulas del estroma prostatico, un aumento de los niveles de factor beta-1 de transformación de crecimiento que inducirá al final la apoptosis (muerte celular programada).

PYGEUM AFRICANUM (pluma africana) Tadenan®-Pronitol®
PIGEUM AFRICANUM con URTICA DIOICA (Prostatonin®)

El Tadenan® francés, el Pronitol 50® español son ejemplos de presentaciones extranjeras del Pygeum africanum en capsulas de 50 mgs.

El Prostatonin® producto venezolano, es una combinación de Pygeum africanum (25 mgs) y de Urtica dioica (300 mgs).

Producirá inhibición de los factores de crecimiento fibroblastico estimulados por el b-FGF (factor basico de crecimiento fibroblastico), lo que redundará en un efecto antiproliferativo, importante en el proceso etio-patogénico del crecimiento prostatico benigno.

Tendrá tambien efectos antiestrogenicos, produciendo inhibición de los leucotrienos y de otros metabolitos de la 5 lipooxigenasa. La dosis es 50 mgs dos veces al dia o 100 mgs una vez al dia.

Es un Fitofármaco muy util ya que logra disminuir sustancialmente el puntaje de los scores o cuestionarios de sintomas en pacientes con sintomatologia urinaria leve o moderada.

En animales de experimentación producirá un efecto beneficioso sobre la distensibilidad-compliance vesical y sobre la contractilidad vesical disminuyendola, por lo cual luce de gran utilidad en casos de vejigas hiperactivas que como sabemos están presentes en un gran porcentaje de pacientes con obstrucción de la salida vesical por hiperplasia o crecimiento prostatico benigno sintomático.

En estudios sobre agentes fitofarmacológicos el grupo de Montanari (DIA/GM 6a, 593-598 (1991), estudiaron los efectos de varios agentes fitofarmacológicos en el mejoramiento de los disturbios o sintomas miccionales en pacientes con crecimiento prostatico benigno sintomático y llegaron a conclusiones interesantes, ya que demostraron que la combinación de extractos de plantas (pigeum africanum+urtica dioica) mejorará los resultados sobre parametros como los intervalos miccionales, la nocturia, la urgencia urinaria, la fortaleza del chorro urinario, el tamaño o volumen prostático y mejorará tambien los parámetros de la flujometria urinaria como el volumen urinario, la Qmax o flujo pico y el average del flujo urinario, sobre todo con las combinaciones tipo Prostatonin® .

Krzeski y colaboradores en Varsovia-Polonia publican en (Clinical Therapeutics Vol 15 Nº6 1993, Combined extracts of urtica dioica and pigeum africanum in the treatment of benigns prostatic hyperplasia: Double-blind comparison of two doses), un estudio sobre 134 pacientes y concluyeron que los fitofarmacos influenciarán primariamente la sintomatologia irritativa (de llenamiento) vesical ocasionados por el crecimiento prostatico sintomatico. Y que las combinaciones de extractos de plantas es mucho más eficaz. Estudia la combinación del pygeum africanum con la urtica dioica mejorandose con ellos, parámetros como la flujometria urinaria, el volumen urinario, el volumen de orina residual, sin efectos colaterales.

La urtica dioica tiene propiedades médicas en varios niveles. Se unen a las hormonas sexuales unidas a las proteinas (SHBG) y limitarán la proliferación celular. Tendrá un efecto inhibitorio tanto por la actividad de la aromatasa como por la actividad de la 5-alfa reductasa. Los polisacaridos y las lectinas contenidas en la urtica dioica, producirán efectos antiinflamatorios (los polisacaridos) y efectos en la esfera inmunologica y endocrinologica (lectinas).

Hartmann, Mark y Soldati (Inhibition of 5-alfa reductasa and aromatasa by PHL-00801 (Prostatonin®), a combination of PY 102 (Pygeum africanum) and UR 102 (urtica dioica) extracts. RW Hartmann, Mark M, Soldati F. Phytomedicine Vol III (2) 121-128,1996), demostraron tambien una acción sinérgica y significativa del pigeum africanum y de la urtica dioica, para casos de crecimiento prostático benigno sintomático (prostatismo).

La enzima aromatasa cataliza la aromatización de los androgenos a estrogenos. A su vez los estrogenos juegan un rol muy importante en el desarrollo y crecimiento de la glandula prostatica por lo tanto si consiguieramos inhibir la aromatasa, se crearian nuevos argumentos terapeuticos para combatir los sintomas provocados por la salida vesical obstructiva.

PRODUCTOS A BASE DE SOYA

Presentan en sus constituyentes dadzeina y genisteina, ambos isoflavinoides presentes en la dieta diaria de los pueblos orientales y de las grandes migraciones que han venido a occidente desde hace varios siglos.

En su constitución existen estrògenos activos con una afinidad importante por los receptores estrogenicos. Producen disminución (dosis-dependiente) del tamaño de la glandula prostatica.

Es importante reflexionar sobre el contenido estrogenico de los productos de soya, ya que se recomiendan no sólo para las enfermedades benignas de la glandula prostática, sino tambien en la quimioprevención del cáncer de próstata (Fair-MSKCC de Nueva York)

FORMULAS PROSTATICAS

Otras presentaciones que considero de gran utilidad son aquellas fórmulas prostáticas con varios constituyentes, todos con acción sobre la fisiología y bioquímica prostatica, bien sea a nivel epitelial o a nivel estromal, con lo cual se consiguen mejorias sintomaticas indudables, tal es el caso de fórmulas prostáticas como **Ultimate Prostate Formula®** de la casa Herbalife International, de gran utilidad en el campo del tratamiento urologico del crecimiento prostático benigno.

Esta constituida por Saw Palmetto berry extract 320 mgs, Pygeum Africanum 100 mgs, Nettle Root powder 100 mgs, Kudzu root powder 60 mgs, Limonex (citrus extract) 50 mgs, Pumpkim seed powder 40 mgs, Cayenne 20 mgs, Niacina 10 mgs, Zinc 6 mgs, Tomato powder extract 4 mgs.

Otro ejemplo que tenemos de Formulas Prostaticas es **The Prostate Formula®** de la casa Real Health de amplia utilización en los Estados Unidos de Norteamerica.

Está constituida por: Saw Palmetto 320 mgs, Pygeum Africanum 300 mgs, Ur-tica Dioica 100 mgs, Pumpkim Seed powder (cucurbita) 100 mgs, Zinc Picolinate 15 mgs, L-Lysine HCL, L-Glutamic Acid, Glycine 250 mgs e/o,Vitamina B6 50 mgs (HCL de piridoxina), Vit D (colecalciferol) 200 IU, Vitamina E (di-alpha tocopherol acetate) 100 IU,

Otro producto tipo formula, es el **PC Spes®** de la casa Botaniclab, considerado un suplemento dietetico de tipo herbario que promueve la función saludable de la glandula prostatica, el cual es una combinación de ocho diferentes hierbas que son: isatis indigotica, glycyrrhiza uralensis panax pseudoginseng, ganoderma lucidum, scutellaria baicalensis, dendranthema morifolium, rabdosia rebescens y saw palmetto.

En Urology (agosto 1999;54(2)319-324), el **PC Spes®** se utiliza en pacientes con cáncer prostatico. Disminuirá significativamente el PSA, pero su alto costo y los efectos colaterales contrarestarán sus beneficios. Algunos componentes tendrán actividad estrogenica y la licoricia-regaliz y el ginseng actuarán sobre la linea celular maligna. Contiene 320 mgs por cada capsula y se puede tomar una o dos veces por dia

Tambien tendremos a disposición formulas antioxidantes prostaticas, entre las cuales están la de la compañia **Ultimate Balance Pro**, donde su formula antioxidante prostatica contiene vitamina D, vitamina E, zinc, selenium, cobre, extractos de hojas de té verde descafeinado y Lycopene.

De ésta compañia tenemos el **BPH support formula®,** donde tendremos saw palmetto, melatonina, beta sitosteroles, semillas de girasol, extractos de hojas de ortiga, extractos de avena sativa y de corcho de pygeum africanum.

Por tal motivo es fundamental utilizar productos fitoterapeuticos que combinen todas éstas propiedades, por lo cual sugiero utilizar formulas prostáticas, que contengan varios extractos de plantas diferentes en lugar de utilizar productos Fitoterapeuticos de un sólo componente o con dosificaciones incompletas

FITOESTROGENOS VARIADOS

Se recomiendan tambien aquellos que están contenidos en las hojas de té, el vino rojo, las legumbres, los vegetales crucíferos (col, nabo, rábano y mostaza blanca), frutas variadas, cereales y los granos completos.

PROPIEDADES FARMACOLOGICOS AGENTES FITOTERAPEUTICOS

Producirán los efectos farmacológicos siguientes:

1) Inhibidores de la aromatasa
2) Inhibidores de la angiogénesis
3) Inhibidores de la 5-alfa reductasa
4) Inhibidores de la proteina-kinasa tirosina-específica
5) Restringen el desarrollo y crecimiento de los tumores en animales de experimentación.
6) Influencian la "expresión" de la E-cadherina
7) Antioxidantes (limpieza de radicales libres)
8) Influencia sobre las enzimas topoisomerasa.
9) Interferencia con el metabolismo de las prostaglandinas. Efecto antiinflamatorio
10) Alteración del metabolismo del colesterol
11) Disminución de las hormonas sexuales unidas a las globulinas.
12) Efecto antiandrogénico
13) Efecto antiestrogénico
14) Inhibición de la linea celular derivada de la próstata.
15) Inhibición o interferencia del factor de crecimiento fibroblástico básico (beta FGF) (efecto antiproliferativo)
16) Mejoría de la función de musculo detrusor, mejorando la distensibilidad-complacencia vesical y disminuyendo la contractilidad (ambos efectos en animales de experimentación)
17) Acción sobre los receptores alfa-adrenergicos

EFECTOS COLATERALES DE AGENTES FITOTERAPEUTICOS

Los efectos colaterales de algunos productos fitoterapeuticos deben ser conocidos por los medicos que prescriben su uso.

El saw palmetto por ejemplo, ampliamente utilizado en aliviar los sintomas urinarios producidos por el crecimiento prostatico benigno podría causar molestias gástricas.

La Ginkgo biloba utilizado con fines de mejorar la circulación tanto a nivel cerebral como en el resto del organismo podría alterar las pruebas hematologicas (tiempo de sangría) y podría producir molestias gastrointestinales.

El Ginseng asiático utilizado para la astenia psicofisica, con el objetivo de mejorar la resistencia física y mental, podría ocasionar hipertensión arterial y alterar los tiempos de sangría.

Nunca se deberán administrar con corticosteroides, warfarina sódica o estrógenos y aqui debemos tener cuidado en dietas ricas en soya (los cuales sabemos contienen estrógenos).

El producto denominado Kava utilizado para el stress, la ansiedad,y el insomnio podría ocasionar la alteración de los reflejos motores, de la capacidad cognoscitiva y podría aumentar los efectos producidos por el consumo alcohólico y los barbitúricos. Podría causar dermatosis, ictericia e incoordinación motora.

Todas las propiedades de los productos herbarios, han sido demostradas in vitro, pero sus efectos definitivos en los pacientes, no han tenido la misma eficacia.

En la revista Fertility Steril. 1999;71:517-522 apareció una investigación llevada a cabo en la escuela de Medicina de la Universidad de Loma Linda, donde se estudiaron las repercusiones del uso de 4 productos fitoterapeuticos sobre el ADN espermático y la fertilidad y dichos productos son: el saw palmetto, la echinacea purpura, la ginko biloba y el St John´s Worth, y los resultados fueron que sin duda alguna, altas dosis de echinacea, ginko y St John´s Worth afectan negativamente las células reproductivas. Esta última afecta y disminuye la habilidad del espermatozoide de penetrar al óvulo y produce mutaciones genéticas en el semen.

Igual sucede con la echinacea y con la ginko biloba, pero no sucede con el saw palmetto.

No ovidemos que el St John´s Worth se usa para el tratamiento de la depresión y de la fatiga crónica y deberemos evitar su uso en pacientes que reciban tratamientos con luz ultravioleta.

La echinacea favorece al sistema inmune contra bacterias y virua (herpes, influenza).

La Ginko biloba es un antioxidante y es usado para tratar depresión geriatrica, desordenes circulatorios, insuficiencia cerebral vascular, enfermedad vascular periferica y se debe evitar su uso con otros agentes antiplaquetarios. Es usado en pacientes con perdida de la memoria, en enfermedad de Alzheimer, en vertigo en tinnitus y asma.

Hay muy pocos trabajos de investigación que puedan hacernos evaluar y valorar la eficacia de la Fitoterapia, sin embargo el hecho de que desde la antiguedad se estén utilizando, podría ser un argumento a su favor, por cuanto pareciera que se quiere desacreditar su utilidad, en beneficio de tratamientos invasivos (minimamente invasivos y/o quirurgicos propiamente dichos) que en la

actualidad están siendo vistos con mayor entusiasmo y que ha permitido que se coloquen como primera linea de tratamiento, las terapias médicas como el Finasteride (Proscar®, Nasterol®), el Doxazocin (Cardura®), el Terazosin (Hytrin®,Adecur®) o el Tamsulosin (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®) y de manera indirecta ubica a los tratamientos fitoterapeuticos como una opción no importante para aquellos pacientes que deseen un tratamiento médico inicial.

Sin embargo a pesar del excepticismo que había hacia los productos fitoterapeuticos en los Estados Unidos de Norteamerica, han comenzado a colocarlos como argumentos médicos-alternativos de primera opción en los algoritmos de comportamiento del manejo del crecimiento prostatico benigno sintomático (AUA-New Orleans 1997).

En un trabajo publicado el mes de Marzo de 1999 en la prestigiosa revista Urology, Marks y Tyler, hablan de la utilización que en Europa hacen de la Fitoterapia (Francia, Alemania) sobre todo de los extractos lipídicos de las bayas de las palmas pigmeas, llamada saw palmetto (Serenoa repens), las cuales se encuentran sobre todo en el sureste de los Estados Unidos de Norteamerica, especialmente en Florida.

4) TRATAMIENTO HORMONAL EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

La dependencia androgénica que exhibe el crecimiento prostático tanto benigno como maligno, tiene numerosas opciones terapeuticas.

Medicamentos usados para el cáncer prostático en estadio avanzado se están utilizando, hoy en dia, para problemas obstructivos prostáticos de etiología benigna, alternativa que hace algunos años hubiera sido considerada una practica medica inadecuada.

El tratamiento hormonal afectará el volumen de la glandula prostática, disminuyendolo y además la descongestionará, logrando que se mejo re significativamente la sintomatología prostática obstructiva.

El tratamiento hormonal tiene sin embargo una serie de efectos colaterales que podrían impedir su uso masivo en la practica clinica diaria para los pacientes con crecimiento prostático benigno sintomático.

Tenemos las siguientes modalidades de tratamiento hormonal:

a) Ablación o Deprivación androgénica

Los análogos LH-RH como el Leuprolide (Lupron®), inhiben la secreción de gonadotropinas por parte de la hipofisis, previniendose enton ces la producción de andrógenos testiculares.

Produce “encogimiento” prostatico en un 30-40%, ocasionandose en consecuencia una reducción del volumen prostatico entre el segundo y el cuarto mes de haber comenzado su uso mejorando los parámetros urodinámicos, como la disminución del residuo urinario postmiccional, aumentando el flujo pico (Qmax) disminuyendo la frecuencia urinaria, lograndose una mejoria sintomatica urinaria, que a su vez mejorará la calidad de vida del paciente,

Kirby inclusive lo utiliza en pacientes con retencion aguda de orina cateterizados y ha sido capaz de retirar el cateter uretrovesical y restaurar un patrón miccional normal despues de 2 a 3 meses de terapia.

Inhibirá la secreción hipofisiaria de hormona luteinica, disminuyendo la testosterona y la dihidrotestosterona.

Sus principales efectos colaterales son la sensación de calor, perdida de la libido, disfunción erectil y ginecomastia.

Lo que parece digno de mención es que hace apenas unos años atrás los medicamentos hormonales eran utilizados solamente en casos de cancer prostático y ahora se ha extendido su utilización para casos de crecimiento prostatico benigno sintomatico.

b) Antiandrógenos

Representados por la Flutamida (Etaconil®,Eulexin®), la Bicalutamida (Calutol®,Casodex®), la Nilutamida (Nilandrón®) y la Zanoterona.

Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de los receptores androgénicos prostáticos.

Sus efectos colaterales son la ginecomastia, disfunción erectil en grados variables, disminución de la libido y diarrea entre otros.

c) Inhibidores de la 5-alfa reductasa

Representados por el Finasteride (Proscar®,Nasterol®), por el Epristeride y el Dutasteride (Avodart®)

Su mecanismo de acción es disminuir la dihidrotestosterona sin alterar ni la testosterona, ni la hormona luteínica

Sus principales efectos colaterales son disfunción erectil en un 4% de los casos y disminución de la líbido en un 3%.

d) Fármacos de acción mixta

Representados por los progestágenos (acetato de megestrol, caproato de hidroxiprogesterona, medrogestona) y por el acetato de ciproterona (Androcur®)

Su mecanismo de acción es la inhibición hipofisiaria de la secreción de hormona luteinica, con disminución de los niveles de testosterona y de dihidrotestosterona y hay tambien una inhibición de los receptores androgénicos.

Sus principal efecto colateral es la perdida de la libido, impotencia e intolerancia al calor.

El acetato de ciproterona (Androcur®), tambien tiene un mecanismo de acción mixto. Su mecanismo de acción, es inhibir los receptores androgénicos, inhibir la secreción hipofisiaria de hormona luteinica y producir una disminucion variable en los niveles séricos de testosterona y de la dihidrotestosterona.

Su principal efecto colateral es la perdida de la libido y la disfunción erectil.

Todas éstas modalidades serán tratadas más en extenso en el capítulo del cáncer prostatico.

5) TRATAMIENTOS MINIMAMENTE INVASIVOS EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

La necesidad de buscar alternativas no quirurgicas, más simples y que ocasionaran teoricamente menor morbilidad y sobre todo menos gastos para el paciente y para los sistemas de salud que respaldaban los procedimientos convencionalmente utilizados para el tratamiento del crecimiento prostatico benigno sintomatico, facilitaron la entrada al mundo terapeutico urologico, de numerosos procedimientos que han sido desarrollados, luego de numerosas investigaciones, como alternativa a las resecciones prostaticas endoscopicas o las prostectomias abiertas (retropubicas), consideradas siempre como el “gold standart” de los tratamientos prostaticos.

En teoría, para que un procedimiento sea definido como "minimamente invasivo" debería ser realizado con anestesia local o con minima sedación, ser un procedimiento debidamente aceptado tanto por los pacientes, como por los urólogos y que ocasionen una minima morbilidad.

Han sido desarrolladas con el objetivo de minimizar la morbilidad y/o las complicaciones de la cirugía endoscopica transuretral, con la esperanza, de que se logren resultados clínicos similares a los obtenidos por la prostatectomia endoscopica.

No nos olvidemos que aproximadamente el 18 al 25% de los pacientes sometidos a cirugía prostatica, no obtendrán resultados satisfactorios y que el porcentaje de reintervención podría superar el 15% en los primeros 10 años de realizada la cirugía.

La mayoria de las tecnologias minimamente invasivas aplicadas al tratamiento del crecimiento prostatico benigno, han dirigido sus objetivos en alcanzar una reducción del volumen prostatico, o bien a través de la necrosis coagulativa, o bien a través de la vaporización del tejido adenomatoso.

1) NECROSIS COAGULATIVA

a) Ablación transuretral prostatica con radiofrecuencia con agujas (TUNA)

Es un procedimiento que ayuda a aliviar la salida vesical obstruida por el crecimiento prostático benigno, al producir ablación de los tejidos glandulares periuretrales por calor, sin afectar la uretra.

La temperatura que se alcanza en el tejido prostático, está por arriba de los 80ºC y puede llegar a 100ºC , por supuesto monitoreada; el procedimiento dura aproximadamente 30 minutos. La zona de necrosis coagulativa que se alcanza es de aprox. 1.5 a 3 cm.

Cada lóbulo es tratado de 2 a 4 veces, en el mismo procedimiento, utilizando como dijimos antes, agujas y un bajo nivel de radiofrecuencia.

Las ventajas que ofrece el procedimiento son la colocación de las agujas se realiza bajo visión directa; el procedimiento es de bajo costo, (hasta 70% más económico que la RTUP) y tambien resulta más economica que los procedimientos convencionales con Laser. Es un procedimiento totalmente ambulatorio, inclusive en algunas series se realiza en el propio consultorio del medico. Se podría realizar con anestesia local con anestesia tópica, o con sedación endovenosa. Otra de las ventajas del procedimiento es que su curva

de aprendizaje es muy corta . No ocasiona sangramientos significativos. Se sabe que el tamaño de la cavidad ocasionada por el tratamiento, estará relacionada al tamaño del adenoma prostático que se debe tratar.

La incidencia de retención urinaria postoperatoria, es de un 20% aproximadamente, pero vá disminuyendo con el mayor conocimiento de la tecnica y la pericia del médico. La preservación de la uretra prostática, tiene sus ventajas, entre las cuales, las más importantes son: la disminución de la morbilidad postoperatoria, representada por la disminución marcada de los síntomas miccionales irritativos o de almacenamiento urinario, hay tambien disminución de la hematuria y se menciona que la eyaculación retrógada tambien disminuye significativamente.

Uno de los aspectos que queda por aclarar, es, si al preservar la uretra prostática, podría ésto implicar, una disminución en la eficacia del tratamiento. No se han descritos casos de disfunción sexual (impotencia o disminución de la libido), posterior al procedimiento. Los parámetros objetivos y subjetivos de la eficacia miccional, son mejorados despues del procedimiento, con una mejoría del flujo pico (Qmax), por arriba del 50%, en relación a los flujogramas previos vistos a través de los cuestionarios de síntomas urinarios prostaticos.

El efecto terapéutico no se verá de inmediato, lo veremos aproximadamente 30 dias despúes de realizado el procedimiento. Alrededor del 20% de los pacientes, no demostrarán una verdadera mejoría objetiva, pero los síntomas irritativos o síntomas de almacenamiento, según la nueva nomenclatura, mejorarán ostensiblemente en éstos pacientes.

La TUNA es un procedimiento que ha demostrado ser efectivo en pacientes con retención urinaria crónica. La presión máxima del detrusor y la presión de apertura del cuello vesical, mejorarán de manera significativa con el procedimiento.

Las desventajas del procedimiento lo constituyen los siguientes puntos: resulta impredecible la necesidad o no de cateter uretrovesical, en el postoperatorio. Se estima que se debe usar hasta en un 40% de los casos y usualmente se retira a la mañana siguiente del procedimiento.

No se entregan muestras de la glándula prostática, para análisis anatomopatológico, lo que traería dudas por parte del médico y del paciente, sobre todo en aquellos casos donde a pesar de un PSA bajo, podría existir un cancer prostatico incidental. Hay una ligera hematuria y disuria por el procedimiento. Los episodios de infeccion urinaria, podrían ocurrir en un 3% de los pacientes. Las estrecheces de uretra, podrìan ocurrir en un 3 a 5% de los pacientes.

El procedimiento TUNA promete ser una buena alternativa para el manejo del crecimiento prostático benigno.

Es ideal para próstatas por debajo de 60 grs, con crecimiento predominante de los lóbulos laterales de Lowsley y no con un lóbulo medio predominante.

b) PROSTATECTOMIA CON LASER

Las tecnicas de Laser, aplicadas al tratamiento de la salida vesical obstructiva, por aumento del volumen de la glándula prostática, han querido convertirse en una alternativa válida y que dé mejores resultados que la resección prostática transuretral.

La utilidad del Laser no sólo es para realizar cirugías reductivas del volumen prostático, lo cual ocasiona salidas vesicales obstructivas, sino tambien para realizar incisiones de prostata (TUIP), sobre todo en aquellas prostatas pequeñas, las cuales al incindirlas profundamente, relajarán y abrirán la salida vesical, obteniendose resultados subjetivos-sintomáticos muy buenos, asi como resultados objetivos-flujometricos bastante buenos.

A pesar de los numerosos y diferentes métodos, que han salido a la disponibilidad de los urólogos de todo el mundo, todavía faltan detalles tan importantes por establecer y aclarar, como el costo efectividad del procedimiento, resultados a largo plazo y preferencias del paciente, así como su implementación en diferentes escenarios, desde el punto de vista geográfico y económico.

Sin embargo a pesar del esfuerzo de un número importante de investigadores y de las industrias, en desarrollar un método superior a cualquier otro, ninguna tecnica ha producido resultados suficientemente prometedores para considerarlos de utilidad clínica.

Sabemos que para el momento actual, se han tratado en el mundo entero más de 15.000 pacientes con diferentes modalidades de Laser, pero de éstos, aproximadamente dos mil, han sido controlados, estudiados y documentados cientificamente, pero lamentablemente, han pertenecido a diferentes protocolos, que no han permitido llegar a conclusiones uniformes y definitivas.

Aparte del hecho que aquellos excelentes resultados, que dieron los métodos con Laser, a nivel de los animales de experimentación, no han podido ser identicamente reproducidos en los humanos y ésto debido a que no se consideró en su momento, que la relación intraprostática "estroma/glandula" , o estroma/epitelio, era exactamente opuesta en los animales de experimentación (perros) en relación a la glandula prostática humana.

Pero a pesar de ésto, las conclusiones de la mayoría de las investigaciones, demuestran una ligera superioridad de la resección prostática transuretral, sobre los procedimientos con Laser, pero usualmente, ésta superioridad no es estadisticamente significativa.

Las conclusiones manejadas en ocasiones con un cierto interés económico, para poder desarrollar al máximo los procedimientos con Laser en los paises industrializados y desarrollados, le han restado confiabilidad al método.

Se alcanzan criterios urodinámicos de desobstrucción, pero por ejemplo, la reducción del volumen prostático es menor que la que se alcanza con la resección prostática transuretral.

La tecnica con Laser que menos volumen prostatico redujo fué la modalidad de vaporización por contacto y la que mas volumen prostatico redujo, fue la modalidad de coagulación intersticial por Laser (ILC).

Por otro lado, sin ninguna duda las tecnicas que utilizan el Laser, tienen muchas menos complicaciones que las ocasionadas por las resecciones

prostáticas transuretrales y así vemos como la perdida de sangre, las transfusiones, la retención urinaria por coagulos, las perforaciones de la capsula prostática o de la vejiga y el sindrome de resección transuretral, extensamente explicado en el tema de la prostatectomía endoscopica, fueron extremadamente raros, especialmente cuando se ha alcanzado, por parte del urologo, un adiestramiento y perfeccionamiento de la tecnica (curva de aprendizaje).

El lado más débil de los procedimientos con Laser, està en los sintomas irritativos urinarios (síntomas de almacenamiento vesical), que ocasionan en el periodo postoperatorio inmediato, los cuales suelen ser intensos y son de duración variable, de acuerdo al tipo de tecnica con Laser aplicada al paciente.

Otro aspecto negativo de las tecnicas con Laser, son las infecciones urinarias, que tienen relación con el tiempo prolongado de la colocación de la sonda uretrovesical (Foley) y con la alta incidencia de recolocación de las mismas, una vez que habían sido extraidas. Todo ésto relacionado firmemente con el tiempo que el organismo necesite para que el tejido necrotico (necrosis coagulativa por Laser), sea eliminado o reabsorbido.

La eyaculación retrogada se vé con menor frecuencia que la observada con los procedimientos tipo resección transuretral de próstata.

En las tecnicas con Laser, el fracaso del tratamiento y por ende, la necesidad de retratamiento alcanza el 10% de los casos, mucho menor que con la resección transuretral de prostata.

Las tecnicas con Laser pueden ser realizadas en pacientes de todo tipo aun en aquellos de alto riesgo, como por ejemplo, pacientes bajo terapia de anticoagulación.

Varias tecnicas con Laser pueden realizarse con anestesia local y otros podrían asociar la anestesia local, con la sedación endovenosa. El tiempo quirurgico y el tiempo de hospitalizacion usualmente son muy cortos.

Un aspecto cuestionable en los procedimientos con Laser, es que no se entregan muestras histológicas, para la realización de la acostumbrada biopsia postoperatoria, por lo cual es imprescindible en los casos que se piense realizar tratamientos con Laser, hacer un despistaje bien a fondo de dichos pacientes, para no pasar por alto un posible cancer prostático.

Por otro lado ya sabemos, que en referencia a los niveles séricos del antígeno prostático específico, éstos volverán a los valores que tenían en el periodo preoperatorio y con ésto se sobreentiende, que podemos seguir realizando programas de despistaje para cáncer prostatico en nuestros pacientes posterior al procedimiento.

En vista de los cambios que han ocurrido en la tecnología del Laser, así como a la inmensa publicidad que el método ha recibido, se hace dificil determinar cual de los métodos de Laser es mejor y además es dificil para los urólogos que siguen el método, apartarse de las consideraciones de mercadeo que persiguen las compañias fabricantes, por lo cual el método sigue estando bajo la sombra de la incertidumbre y de la poca confiabilidad.

Es un método dificil de implementar de manera individual, debido a los altos costos de las diferentes tecnicas que están actualmente en el mercado, por

lo cual se aplicará solamente en aquellos grupos medicos de referencia o en hospitales regionales con un numero de pacientes que justifique la inversión.

A continuación, detallaré las caracteristicas de cada tipo de método Laser que tenemos a disposición en los momentos actuales.

A) LASER-Modalidad por Coagulación

Se pueden utilizar tres modalidades para la aplicación de Laser coagulativo a la glandula prostática.

1) LASER-Modalidad Rayo Libre

La fibra Laser es colocada en la uretra prostática, sin entrar en contacto con la mucosa prostática. El tejido es calentado a 60ºC y entonces ocurrirá la desnaturalización proteica y la necrosis coagulativa.

El desprendimiento del tejido prostático, tomará varias semanas e inclusive puede tomar meses siguiendo la necrosis coagulativa, producida por el procedimiento de Laser.

El porcentaje de mejoría en la flujometría y especificamente en la Qmax, dentro del estudio urodinámico, vá de un 50% a un 150% en las mejores series y en el score o cuestionario de sintomas prostáticos (IPSS, AUAss, SPSP), se observará una disminución de la puntación y por ende una mejoría, de hasta un 80%.

Otras ventajas de la modalidad Laser-rayo libre, son que es un procedimiento que no necesita transfusión sanguinea, no hay tampoco retención urinaria por coagulos y el procedimiento puede ser llevado a cabo, aún en pacientes con terapia anticoagulante.

Las complicaciones son mínimas, y vemos como la eyaculación retrógada se vé en menos del 20% de los pacientes, en cambio en los casos tratados con resección transuretral de próstata, se verá en el 70% de los pacientes aproximadamente, siendo ésta, una de las mayores quejas de éstos pacientes.

2) LASER-Modalidad de Contacto

La fibra Laser es usada en la modalidad de contacto, y el tejido es llevado a 100ºC y se obtendrá una inmediata vaporización del tejido prostático. Es la llamada vaporización por laser. Ayuda a aliviar la obstrucción de la salida vesical, que esté ocasionada por el aumento de volumen de la glandula prostatica, al producir ablación del tejido prostático, a nivel de las glandulas periuretrales, por medio del calor.

Al contrario de la aplicación del laser por coagulacion, la fibra de Laser es llevada bajo control endoscópico, en contacto directo con el tejido. Se deberán alcanzar temperaturas mayores a 100ºC para poder "vaporizar" el tejido prostático. Las ventajas del procedimiento son el control visual directo bajo endoscopia, el tejido prostatico es inmediatamente eliminado y el procedimiento podrá continuarse hasta que el cirujano consiga una excelente fosa prostatica, exenta de adenoma. Y la fibra de Laser tendrá menos riesgo de dañarse con éste procedimiento, contrario a lo que sucede con la modalidad del laser rayo-libre.

Las desventajas del procedimiento lo representa el tiempo operatorio que es más largo que con la modalidad del laser rayo-libre. Necesita sin duda alguna, anestesia general o peridural. La curva de aprendizaje del procedimiento es intermedia y no hay tejido disponible para el análisis anatomopatológico, con las consecuencias que ello conlleva, como se mencionó previamente.

3) LASER-MODALIDAD INTERSTICIAL (ILTT)

La terapia termal intersticial con Laser, es un tratamiento considerado minimamente invasivo (TMI), que se está aplicando con éxito a los pacientes con crecimiento prostatico sintomático.

Como en todas las terapias termales el objetivo final, es alcanzar temperaturas intraglandulares, por arriba de 45ºC. Este método puede potencialmente preservar la mucosa prostática, mientras produce una extensa zona de necrosis coagulativa.

Se utiliza Nd:Yag Laser, colocando fibras pequeñas, a través de un cistoscopio corriente, dentro del parenquima de la glandula prostática, utilizando 5 a 7 w de ondas de laser continuo (Indigo®).

Su mecanismo de acción es producir un área extensa de necrosis coagulativa con la consiguiente disminución del volumen del adenoma prostático.

Se deberá realizar una cistostomia percutanea y ésta se podrá retirar solamente cuando estemos seguros que el paciente pueda orinar espontaneamente. Esto podría ocurrir en un promedio de 1 dia a 2 meses por lo cual podría convertirse en una de las grandes desventajas del procedimiento.

Los mejores resultados se obtienen de la segunda a la cuarta semana del postoperatorio. Sabemos que aproximadamente un 80% de los pacientes alcanzan resultados satisfactorios y un 12% aprox. no exhibe una mejoría sintomatica e inclusive un 2 a 3% de los pacientes empeoraron, despues de realizar ésta tecnica.

El volumen prostático disminuye aproximadamente un 40% y aproximadamente un 10% de los pacientes que se someten a ésta modalidad terapéutica, finalizan realizándose una cirugia prostática convencional, como la Resección transuretral de prostata, por ejemplo y pudiera considerarse como porcentaje de fracasos, unido a los que no exhiben mejoría sintomatica y a los que empeoran con el procedimiento (aprox. 25%)

Las ventajas del procedimiento del Laser en su modalidad intersticial es que el procedimiento es bastante rápido, usualmente toma 15 a 20 minutos, pero dependerá por supuesto del tamaño de la glandula prostática. Se puede realizar bajo anestesia general, pero tambien se está haciendo con bloqueo prostático local+ sedación endovenosa. Se puede aplicar con un cistoscopio normal (17 a 22 Fr. de calibre).

Al sellar los vasos sanguineos, no se observa sangramiento con el procedimiento, y por ende, no hay absorción de fluidos irrigantes, por lo tanto, no hay sindrome de reabsorción de líquidos, por lo que podrían usarse soluciones irrigantes menos costosas, por ejemplo agua esteril.

Es tan versátil como la resección prostática transuretral, donde se pueden tratar pacientes con lóbulos medios y con próstatas de gran volumen. Los scores o cuestionarios de sintomas urinarios (AUAss, IPSS,SPSP) mejoran en más del 70%. La Qmax. en la uroflujometría, mejora sustancialmente aprox. un 100%. El residuo urinario postmiccional, se reduce aproximadamante en más del 80%. El volumen prostático disminuye aproximadamente un 40%.

Las desventajas del procedimiento lo representa en primer lugar los costos en su aplicabilidad, los episodios de estrechez uretral posterior al procedimiento se ven en el 1 al 5% de los casos. La cicatrización concéntrica del cuello vesical se observa aprox. en un 4 a 15% de los casos. Un 10% de los pacientes requerirán ulteriormente cirugía de otro tipo, lo cual se considera como indice de fracaso. La extensa necrosis coagulativa producirá al final, una micción molesta disurica-dolorosa hasta pasadas 3 a 4 semanas del postoperatorio y los mejores resultados se verán al cabo de los cuatro meses. Los síntomas urinarios irritativos o síntomas de almacenamiento se observan en un 15% de los casos opera dos.

La sonda uretrovesical deberá dejarse, por lo minimo una semana o más si el paciente tuviera todavía molestias urinarias.

Los episodios de infección urinaria, se observará en más del 30% de los casos y en su incidencia tiene una gran importancia, la permanencia del cateter uretrovesical. La hematuria macroscópica es muy rara (2%) y la necesidad de realizar transfusiones sanguineas está por debajo del 0.5 % de los casos.

Las lesiones rectales o esfinterianas externos, así como los episodios de incontinencia y de impotencia, se verán en menos del 0.5% de los casos. La eyaculación retrógada se verá en un 2 a 3% de los casos, aun cuando trabajos de investigación, de diversas instituciones en todo el mundo, señalan cifras por arriba del 40%. Esta discrepancia afecta al final la credibilidad del método y de los analisis efectuados. Los epísodios de prostatitis postperatoria, se ven en el 5% de los pacientes. Se deben prescribir antibióticos por largo plazo, por la disuria, ocasionada por el edema del lecho prostático y por el uso de sonda uretrovesical, que en ocasiones deberemos usarla por varias semanas.

B) LASER-MODALIDAD DE NO-CONTACTO (VLAP, ELAP, LAP, Urolase®)

El procedimiento se conoce como ablación prostática endoscopica o visual con Laser. Se realiza bajo anestesia general y se ha efectuado tambien con anestesia peridural. Algunos investigadores la han realizado con infiltración periprostática con lidocaina /bupivacaina, con la suma de sedación endovenosa.

Se realiza con el paciente en posición de litotomia, cistoscopio Nº21 Fr, con lente de 30º, se usa un Nd:Yag Laser estandar como fuente y un reloj cronómetro para saber el tiempo de aplicación del Laser. Se utiliza una fibra de Laser en angulo recto con Nd:Yag, con transmisión a base de cuarzo y con la punta de oro para permitir el reflejo parabólico a través de un espejo en el extremo distal.

Sin embargo hay un aspecto que resulta significativo y es el número de fibras que hoy en día, se ofrecen comercialmente al urólogo y vemos por

ejemplo, como solamente en el procedimiento conocido como VLAP, hay más de 30 tipos diferentes de fibras en el comercio.

Hoy se utiliza guia de ultrasonido y trócares percutaneos, para el enfriamiento del parenquima prostático, con preservación de la uretra, usando balones tibios y con ésto se reducen de manera significativa las complicaciones postoperatorias, sobre todo los sintomas irritativos y la retención urinaria.

La mayor experiencia con ésta tecnica la tiene Kabalin, en Palo Alto (Universidad de Stanford-California) y gracias a ésta experiencia, podemos saber muchas caracteristicas del procedimiento.

Una de las ventajas del procedimiento es que no ocasiona perdidas sanguineas por lo cual no hay necesidad de transfusiónes sanguineas. Los pacientes no presentan absorción de fluidos o sindrome de Resección transuretral de prostata. No se observan episodios de incontinencia urinaria en el periodo postoperatorio. La cicatrización concéntrica del cuello vesical se presenta usualmente, en relación a los watts utilizados (60 watts es el más problemático). Los porcentajes de retratamiento por tejido residual, fueron muy pocos casos y tiene relación con la curva de aprendizaje. El nivel de satisfacción por el procedimiento supera el 80%.

La controversia se presenta, en relación a la electrovaporización (TVP) y a la vaporización por Laser, y donde autores como Madersbacher y Marberger (Urol.Int 4:18-19,1997) sentencian: *"Basado en los antecedentes y ventajas de la electrovaporización (TVP), es improbable o muy dificil que las prostatectomías usando tecnicas de Laser de contacto y de no contacto, en sus modalidades actuales, puedan sobrevivir como terapias standard para el tratamiento del crecimiento prostático benigno, en los próximos años"*.

Los reportes de Bailey y colaboradores y de McGregor y colaboradores, presentados en el meeting de la Asociación Británica de cirujanos-urólogos en 1996, revelaron porcentajes de fracaso del 19% y del 45%, respectivamente, cuando se hacía la prostatectomía con Laser en pacientes seguidos por 2 y 3 años... Esto es digno de mucha reflexión.

C) PROSTATECTOMIA CON KTP-LASER

Es una tecnica que se compara con la aplicación del Nd:YAG laser, con una excelente capacidad coagulativa, pero con mayor eficacia en la vaporización de los tejidos prostaticos, debido a la vascularización de la prostata y a su contenido de hemoglobina.

La manera de suministrar ésta variedad de Laser, es tambien a través de fibras flexibles de Laser, a través de aparatos endoscopicos con irrigación. Se usa en unión del Nd:YAG laser, para completar la coagulación del lecho prostático o para realizar incisiones sobre el cuello vesical. En el aspecto miccional, los resultados son similares, si comparamos la resección transuretral de prostata con la prostatectomía con KTP laser. La tecnica con Laser ocasiona menos complicaciones, que la RTUP (14% vs 22%).

El flujo pico (Qmax) de la uroflujometría, mejora en más del 200 % a los 12 meses. El volumen de orina residual, se reduce en más de un 30%. En cuanto al score o cuestionario de síntomas (AUAss,IPSS , SPSP), disminuye el

puntaje obtenido, en más de un 30% de los casos, en los primeros 12 meses (mejoría subjetiva).

Con relación a las presiones del músculo detrusor, hubo un 40% de disminución de dichas presiones en la cistometría de llenamiento (indice de cambio positivo)

D) RESECCION PROSTATICA CON HOLMIUN:YAG LASER (HoLRP)

Ha demostrado su eficacia en incindir la prostata y en vaporizar los tejidos glandulares prostaticos y ambos con alta capacidad hemostática. Se aplica a través de fibras flexibles con sistema de bajo contenido de liquido a través de equipos endoscopicos de consultorio (cistoscopio Nº17 Fr)

La HoLRP combina la mínima morbilidad de la prostatectomía con Nd: YAG laser y los resultados miccionales favorables inmediatos, que se pueden ver en las resecciones prostaticas transuretrales.

Una de las ventajas del procedimiento lo representa el hecho de que es un método seguro, de que no hay absorción de fluidos, por ende no se vé el sindrome de resección transuretral, ya que se pueden usar inclusive soluciones salinas normales. No hay pérdidas sanguineas significativas y por ende no se necesitan transfusiones sanguineas. Es útil para incindir vaporizar y para coagular la prostata.

El tiempo de cateterismo uretrovesical, es de 1 a 2 dias aprox.

Hay una mejoría inmediata en la calidad de micción, por arriba del 95% orinaron exitosamente el primer dia de operados...! Habrá una mejoría sustancial del flujo pico (Qmax) en la uroflujometria, así como un descenso sustancial en el puntaje de los scores o cuestionarios de sintomas urinarios prostáticos (IPSS,AUAss,SPSP) debido a una mejoría sintomática-subjetiva en el área urológica.

Se estima que el 75% del tejido prostatico es vaporizado durante la HoLRP y solamente el 25% es resecado.

Las desventajas del procedimiento lo representa el hecho de que es un procedimiento para prostata relativamente pequeñas (por debajo de 40 grs), si está por arriba de 40 gramos, será más efectiva la resección prostatica transuretral. Requiere tanta experiencia quirurgica, como la necesitada por el resectoscopista, en la resección prostática transuretral (curva de aprendizaje larga). El tiempo operatorio aproximado, es de 1 hora. La eyaculación retrogada, la veremos en un porcentaje alto de pacientes (50 al 75% de los casos) y es un procedimiento que se debe realizar con anestesia regional o anestesia general.

E) YAG LASER CON UBICACION POR ULTRASONIDO (TULIP)

Utiliza Yag Laser en combinación con una scanner de ultrasonido, para tratar el crecimiento prostático benigno obstructivo o sintomático.

Es un método bastante seguro y efectivo ya que no se han podido demostrar daños a órganos o estructuras vecinas.

Su aplicación comenzó en 1990, en Estados Unidos de Norteamérica, Japón y algunos paises de Europa.

La mayoría de los pacientes son sometidos a anestesia general o peridural. Muy pocos lo realizan con anestesia local, o sedación endovenosa. Se realiza efectuando una cistostomia suprapubica percutanea ya que antes que se instaurara la practica de la cistostomia percutanea, un sinnumero considerable de pacientes, sufrían retencion aguda de orina durante el periodo "edematoso", del postoperatorio. La frecuencia de complicaciones actualmente, es baja.

Según Babayan y colaboradores, el score de sintomas (AUAss) disminuye de 18 a 5 puntos en 1 año y a 5.6 puntos en 2 años, la Qmax, de la flujometria aumentó de 7 ml/seg a 11 ml/seg en 1 año y a 11 ml/seg en 2 años. Los resultados según dichos autores, se mantienen estables por 24 meses.

Sabemos que durante la curva de aprendizaje del procedimiento, es cuando el urólogo presente, los peores resultados de la tecnica.

Las ventajas del procedimiento lo representa un tiempo quirurgico breve y una corta estadía hospitalaria, por ende disminuye costos, no ocasiona sangramientos. No se vé sindrome de resección transuretral de prostata. Los parámetros urodinámicos en la flujometria urinaria, como la Qmax, mejora un 60%. En el score o cuestionario de síntomas prostáticos, hay una mejoría del 65%. El volumen de orina residual postmiccional se reducirá en casi un 50%

Las desventajas del procedimiento son las mismas que para otros procedimientos con Laser y existe la posibilidad de que la efectividad disminuya en relación a próstatas de gran volumen o con lòbulos medios voluminosos.

F) ULTRASONIDO DE ALTA INTENSIDAD FOCALIZADO (HIFU)

Es una modalidad no invasiva de tratamiento. Consiste en una tecnica que permite la producción de energía ultrasónica con calor resultante y destrucción del tejido prostático, en un punto focal determinado.

Es otra forma o modalidad de terapia termal, utilizando ultrasonido, en lugar de energía de microonda, para la generación de calor. Cuando la energia ultrasónica es absorbida se convierte en calor.

Recordemos que el ultrasonido es una onda acústica con puntos de baja y de alta presión, lo cual tiene como resultante una energía mecánica. El poder que se usa en modalidades diagnosticas del ultrasonido es bajo, en cambio cuando se quiere usar con propiedades terapeuticas, el poder es alto.

La primera utilización del procedimiento fué en la destrucción de cálculos, a través de la litotripsia, de contacto y de no contacto, a través ésta última de la litotripcia extracorporea, hito histórico en el mundo de la urología.

Pero una reciente aplicación es la destrucción de tejidos, ésta últi ma por necrosis coagulativa, obtenida por los siguientes efectos mecánicos, presión acústica, fuerza acústica, fuerza de torsión acústica, flujo acústico, cavitación acústica. Esta última es generalmente causada por presiones negativas de la onda ultrasónica o por el súbito cambio de la presión positiva a negativa y de todos, es el efecto mecánico, más impor tante sobre los tejidos utilizados.

Cuando el ultrasonido se utiliza con fines de destrucción de tejidos, el efecto de cavitación acústica, es con seguridad la que ocasiona la muerte celular. Es decir la presión negativa de la onda de choque sobre una area

precisa, origina el efecto de cavitación. El poder y la frecuencia de la onda de choque tienen una gran responsabilidad en la destrucción de los tejidos.

Sin embargo las propiedades físicas del ultrasonido, permiten una producción más precisa de energía al tejido apuntado, que las microondas u otras tecnologías generadoras de calor. El procedimiento HIFU, puede crear temperaturas en un determinado punto focal entre 80 ªy 90ºC, causando un área precisa de necrosis coagulativa.

Las ventajas del procedimiento en la disminución del puntaje en los score o cuestionario de síntomas prostáticos aliviando la sintomatologia urinaria molesta, en casi un 50%. Mejora la Qmax en la uroflujometria, en un 50% y disminuye el residuo urinario postmiccional tambien aprox. en un 50%. No se presentan infecciones urinarias significativas, posterior al procedimiento.

Una de las desventajas del procedimiento es que el antígeno prostático específico, aumenta significativamente, lo cual deberá tenerse en cuenta, a la hora de decidir cualquier procedimiento invasivo, tipo biopsia prostática, por dicha elevación. Se podría presentar tambien retención urinaria, en más de un 60% de los casos. Podríamos tener hematuria macroscópica o microscópica. En el sedimento urinario, veremos frecuentemente proteinuria y piuria.

Podríamos tener hematospermia, en un 45%, en el primer mes del periodo postoperatorio, sin relaciones con sindromes de prostatitis. Una de las mayores desventajas es que solamente una parte de la zona de transición (ZT), será sometida a ablación, siendo ésta la zona por excelencia de desarrollo del crecimiento prostático benigno, lo cual podría garantizar que en breve tiempo el paciente pudiera tener nuevamente los sintomas urinarios de vaciamiento o de llenamiento que tenía antes del procedimiento.

Solamente en un 20% de los pacientes, se obtendrán fosas prostáticas comparables a las que se obtienen, despues de una resección prostática transuretral. La manipulación uretral podría originar complicaciones como infecciones urinarias, estenosis uretral y cicatrización viciosa o concentrica del cuello vesical.

g) TERMOTERAPIA TRANSURETRAL POR MICROONDAS (TUMT)

La aplicación de calor en el tejido prostático se ha utilizado desde hace más de un siglo. Los efectos biológicos del calor, dependerán de su intensidad, de la duración y de los diferentes métodos de su aplicación.

Para el tratamiento de la glandula prostática, la tecnología de la termoterapia ha utilizado las vias endorectal y transuretral. La intensidad ha variado mucho con las mejoras tecnológicas de las compañias fabricantes, pero siempre por muy poca intensidad que se quiera usar, el procedimiento requerirá de anestesia bien sea general o peridural.

Los pacientes más adecuados para la TUMT son aquellos con prostatas de gran volumen y con obstrucción de la salida vesical moderada a severa.

Los tratamientos a través del calor, con microondas, para la próstata, han generado mucho interes, porque parecen coincidir con el criterio del "tratamiento ideal" para el crecimiento prostatico benigno que es: "Ser un tratamiento de

corta duración, que use solamente instrumentos flexibles y que pueda ser realizada ambulatoriamente y con anestesia local".

La Hipertermia es una terapia con microonda que resulta del uso de temperaturas más bajas que 45ºC y por lo cual causa poco o ningun cambio histologico a los tejidos.

La Termoterapia genera temperaturas que exceden los 45ºC produciendo cambios celulares irreversibles tales como necrosis coagulativa y trombosis de pequeños vasos. Cuando se dan temperaturas por encima de 60ºC, pueden conducir a la ablación termal (completa ruptura de la arquitectura celular) y en algunos casos a la formación de cavitación en el adenoma prostatico.

El procedimiento TUMT, mantiene temperaturas seguras en la uretra , en el esfinter externo (rabdoesfinter) y en el recto, mientras que dentro de la zona de transición de McNeal, se alcanzan temperaturas más ablativas.

El Prostatron®, es el instrumento más usado para realizar el procedimiento denominado TUMT. Su uso comenzó en Europa en 1990 y en USA en Marzo de 1991. En el estudio cooperativo que se realizó en USA el score de sintomas mejoró más del 60% en tres meses y el resultado se mantuvo por más de un año. El 80% de los pacientes, alcanzan una disminución o alivio de los sintomas, los parámetros urodinámicos tambien mejoran, la Qmax. de la uroflujometría mejoró un 40% en un año.

En la tecnica se tiene especial atención en evitar daños a la uretra, por los efectos nocivos del calor, por lo cual durante el tratamiento se hace circular agua a 20ºC a través del cateter y esto hace que se mantenga en la uretra, las temperaturas fisiológicas que no la dañarán. Esto hace que el paciente esté confortable y además protege el recto y el esfinter.

El cateter compuesto de una antena de microonda de 0.5 cm localizada 1 cm por debajo del balón de Foley. Una sonda rectal que contiene sensores termales fibroópticos, colocados a 80, 90 y 100 mm del ano y son utilizados como monitores de temperatura en la pared anterior del recto. El cateter es conectado al computer que regula el nivel de energía liberada por el microonda a la próstata. La aplicacion de la energia calórica, es inmediatamente interrumpida, si la temperatura uretral o rectal sobrepasara un rango terapeutico seguro predeterminado y la misma es restaurada cuando los niveles de seguridad son alcanzados de nuevo.

Solo pacientes con crecimiento prostatico benigno, bilobar o trilobar simétrica, pueden ser tratados con Termoterapia. Pacientes con un factor obstructivo prostático, representado por un lóbulo medio nada más, no son buenos candidatos para la aplicación de TUMT.

La Termoterapia mejorará las dificultades urinarias y la calidad de vida (QOL), siempre y cuando se seleccione adecuadamente al paciente. La necesidad de retratamiento posterior a éste procedimiento, TUMT es menor del 10%.

Las ventajas del procedimiento lo representa el ser un método eficaz y seguro, que mejora tanto los parámetros objetivos (Flujometrias y Residuo

urinario postmiccional) como los subjetivos miccionales (score o cuestionarios de sintomas).

Presentan una morbilidad muy baja. Es un procedimiento bien aceptado por el paciente en virtud de su corta duración (1 hora) y de que solamente consiste en una sola aplicación. Tiene menor morbilidad y menor disfunción sexual, que la demostrada por los pacientes sometidos a resección prostatica transuretral. El 80% de los pacientes encontrarán una mejoria significativa en relación a la calidad de vida, mejorando notablemente, siempre y cuando no se haya afectado la esfera sexual.

Los resultados del tratamiento dependerán del tamaño de la próstata y del grado de obstrucción de la salida vesical.

Es un método seguro y efectivo para los pacientes con prostatismo sintomático. Parecería útil, utilizar como coadjuvante terapeutico, los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenérgicos, si la próstata tratada es pequeña (por debajo de 30 grs) como el Teratozin, o el Doxazosin o el Tamsulosin y usar inhibidores de la 5-alfa reductasa, si las próstatas son de mayor volumen (por arriba de 30 grs), como el Finasteride.

No ocasiona desprendimiento de tejidos ni tampoco produce infección de la glándula prostática.

No hay afectación de la esfera sexual ni tampoco se producirá e-yaculación retrogada por el procedimiento.

Sólo menos del 10% de los pacientes deberán realizarse retratamiento y los que asi lo requieran tendrán en aprox. un 60% de los casos un resultado bastante exitoso.

Si el paciente tuviera que realizarse una resección prostática transuretral, el haberse sometido previamente al procedimiento TUMT reducirá sustancialmente el sangramientos que pudiera producirse.

Próstatas pequeñas con salida vesical ligeramente obstruidas, son mejor tratadas con Termoterapia de baja energia, mientras que en próstatas grandes con salida vesical moderada o severamente obstruidas, serán mejor tratadas con Termoterapia de alta energia.

Esta variabilidad se debe a dos factores, el primero, es la variabilidad o diferencia en la composición de los tejidos, es decir la relación estroma-epitelio, el cual será diferente en cada paciente y el segundo factor, es la vascularización del tejido prostático.

Por lo tanto resulta obvio pensar que en un futuro cercano, sabremos aplicar el tipo justo de terapia termal, cuando sepamos con seguridad, el tipo de composición del tejido prostático y cuando sepamos además la vascularización del mismo y podamos realizar un mapa térmico de la próstata.

Las desventajas del procedimiento lo representa el hecho de que la mayoría de pacientes tendrán un importante discomfort prostático-perineal, en las primeras 48 horas de haberse efectuado el procedimiento, con retención urinaria de diversos grados en un porcentaje del 10 al 40% de los casos.

En ocasiones es importante colocar al paciente una sonda uretrovesical (Foley) la cual deberá retirarse lo antes posible.

Este procedimiento no deberá utilizarse en pacientes con posibilidad de tener hijos, por cuanto no se conocen todavía, los efectos del calor, sobre las vias seminales y su repercusion en el espermograma.

La mayoría de lo spacientes tendrán una hematuria leve no complicada. El procedimiento causa elevación significativa del antigeno prostático especifico, el cual retorna a la normalidad, a las 4 a 6 semanas posterior al tratamiento.

Los síntomas podrían empeorar en las siguientes dos a tres semanas despues del procedimiento, producto del edema causado en la zona operatoria, hasta que se resuelva espontaneamente o a través de antiinflamatorios no esteroideos.

CRITERIOS DE SELECCIONABILIDAD PARA EL METODO

Pacientes con edades superiores a los 45 años, con uretras prostáticas de más de 2.5 cm y con un score o cuestionario de sintomas con puntajes altos (moderados o severos). Con una Qmax de menos de 15 ml /seg en la uroflujometría y con un residuo urinario postmiccional) significativo por arriba de 100 ml y con una vejiga de buena distensibilidad-complacencia.

CRITERIOS DE NO-SELECCIONABILIDAD PARA EL METODO

En pacientes que tengan sindromes de prostatitis aguda o infección del tracto urinario o en pacientes con cáncer prostático. En pacientes que tengan lóbulo prostático medio obstructivo, o que tengan diabetes mellitus, o que tengan patologías intravesicales propensas a tratamiento (cáncer vesical, calculos intravesicales, entre otros). En pacientes con enfermedades neurológicas o con vejiga neurogénica, o miogénica o que tengan alteracion del funcionalismo uretrovesical por farmacos.

4) MALLAS URETRALES EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Originalmente fueron designados para prevenir las reestenosis, despues de una angioplastia transluminal con balón. Se colocan bajo control endoscópico directo, para uso temporal o permanente, dentro de la uretra prostatica o peneana. Ayudan a aliviar la obstrucción de salida vesical, al mantener la uretra prostática abierta y facilitar entonces el flujo de orina. Están hechos de material inerte, con escasa reacción por parte de los tejidos corporales y la gran mayoría estarán completamente epitelizados despues de un periodo de tiempo apropiado.

En el campo urológico se han usado, en la uretra prostática y en la uretra peneana. Las mallas inicialmente eran temporales (Nissenkorn®, Prostakath®, Urospiral®, Memokath®, Prostacoil®).

Las mallas permanentes o epitelizantes (Urolume®,ASI®, titanium Titan®,Memotherm®, Ultraflex®), epitelizan rapidamente y se colocan de manera sencilla, con procedimientos endoscópicos efectuados bajo anestesia local y ambulatoriamente.

El tamaño de la malla es importante y no debe protruir a través de la uretra membranosa hacia la uretra bulbar, ni protruir mas allá del cuello vesical hacia el interior de la vejiga, ya que producirá sintomas irritativos severos que obligarán a extraer la malla. Por lo tanto es trascendental escoger el tamaño

apropiado de la malla y precisar muy bien la colocación justa en la uretra prostática. Al colocar las mallas correctamente, se aliviará eficazmente la salida vesical obstruida y no tendremos sino sólo un poco de molestias, producto de la habituación del paciente en los dias iniciales. Los resultados favorables, se verán inmediatamente.

Las desventajas del procedimiento lo representa la urgencia y la frecuencia urinaria que son comunes, pero desaparecerán en pocas semanas y en el peor de los casos despues de pocos meses.

Al ser un "cuerpo extraño", se favorecerán las calcificaciones y por supuesto, hará más propensas las infecciones. La hematuria transitoria, es bastante frecuente. Otras complicaciones fueron la migración de la malla, que se podrá observar en un 4 a 6% de los casos, sobre todo en el periodo de aprendizaje del cirujano-urólogo; tendremos además episodios de incontinencia urinaria en un 2 a 4% de los casos y tambien podremos ver crecimiento de tejido "polipoideo" dentro de la luz de la malla.

Las indicaciones formales de las mallas uretrales es para pacientes con alto riesgo anestésico, que tengan una expectativa de vida corta con altos riesgos anestesicos. Se indica tambien en pacientes jóvenes o viejos con enfermedad uretral crónica inflamatoria, muy frecuente en generaciones pasadas, donde veiamos uretras rígidas y con componente de fibrosis muy importante que rehusen la cirugía convencional uretral.

Se indica en aquellos casos donde ha habido resultados pésimos con los procedimientos endoscopicos (uretrotomia endoscopica de Sahze). Y por último son candidatos a mallas aquellos pacientes que por una u otra razón son candidatos a quedarse con una sonda uretrovesical a permanencia, lo cual hoy en día es muy criticable.

Las contraindicaciones de la utilización de mallas son la presencia de infección urinaria significativa (más de 10^5 UFC x cc) o con estrecheces uretrales multiples y en muchos segmentos uretrales diferentes, lo cual es incompatible con la realización del procedimiento. Tambien se contraindica en aquellos pacientes que tienen un gran lóbulo medio. Una contraindicación que resulta relativa lo representan aquellos pacientes con antecedentes de cirugia prostatica.

Las mallas producirán un aumento de la Qmax en la uroflujometría y disminuyen la orina residual postmiccional y tambien mejoran el score o cuestionario de sintomas prostáticos.

En ocasiones puede convertirse en un procedimiento difícil de llevar a cabo, lo cual ameritará anestesia general o peridural, a pesar que el procedimiento se postula como algo ambulatorio y de gran facilidad de colocación. Siempre es importante no subestimar el procedimiento y darle la importancia que todo acto quirurgico merece.

Hay que evitar realizar cateterismos uretrovesicales por 8 semanas despues de haber sido colocado. Uno de los modelos más utilizados es el Urolume-Wallstent®, el cual es autoexpandible, de variados tamaños con visualización directa y total que permite una colocación precisa.

El tejido epitelial cubrirá la malla en aproximadamente 12 meses, lo cual garantizará que se puedan realizar procedimiento diagnosticos o incluso terapeuticos sin ningun tipo de problema.

La remoción del cateter puede ser necesaria en más de una tercera parte de los pacientes debido a la persistencia o recurrencia de los sintomas o por migración de la malla.

5) DILATACION CON BALON INTRAURETRAL EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Se realiza con un balón de dilatación uretral. El procedimiento consiste en una sobrebredistensión de la uretra prostática, con un balón de alta presión, realizado con control radiológico, para la correcta colocación del cateter-balón.

Es menos efectivo que la cirugía, para obtener mejoría sintomatica. Tiene pocas complicaciones y las más frecuentes son el sangramiento uretral y la infección urinaria.

Los resultados favorables de la dilatación con balón intrauretral, son temporales durando como promedio 2 años.

Es una opción para pacientes con próstatas pequeñas y que no tengan crecimiento del lobulo medio, o para pacientes que no puedan ir a cirugía.

Hay tres tipos de balones intrauretrales utilizados: el Optilume®, Uroplasty System® y el Dowd Ballon®.

Con los tres, es importante mantener una suave tracción sobre el cateter-balòn, para prevenir la migración del balón dentro de la vejiga. Una vez que el balòn ha sido insuflado por determinados minutos, la capsula prostática debe dilatarse, requiriendo la introducción de más fluido para mantener el balón en 4 atmosferas. La dilatación de la capsula pros tática origina dolor por tener una inervación rica en fibras sensoriales del plexo pelvico, originandose una fuerte urgencia urinaria. Se han descrito diversas tecnicas para disminuir las molestias del paciente, entre ellas, el bloqueo sensitivo prostático a través de inyección perianal de lidocaina al 2% en inyección intrauretral, bloqueo espinal de corta acción o bien anestesia general.

Los peores resultados los tendremos en glandulas prostáticas de gran volumen y con grandes lobulos medios.

El mecanismo de acción de la dilatación con balón, se debe a que la glándula prostática es comprimida y a su vez deshidratada. Además la capsula prostática es estirada al máximo, perdiendose el tono muscular liso de la próstata (estroma prostatico) y lograriamos la mejoraría de los síntomas urinarios bajos. Los receptores alfa-adrenergicos de la uretra prostática y del cuello vesical se destruyen y las comisuras prostáticas se fracturan con lo cual se logrará mejorar ostensiblemente la salida vesical.

Los resultados de la tecnica con el balón de Dowd®, en más de un 40% son excelentes, es decir se obtiene una mejoría sintomática significativa. La flujometria urinaria, se mejora en más del 50% y el Qmax usualmente es superior a 10 cc/seg.

6) CRIOCIRUGIA PROSTATICA

Desde el año 1960, Gonder la aplicó a nivel prostático. En aquel mo mento no se obtuvieron grandes resultados. Sin embargo en la actualidad está retomando auge no solo para el tratamiento del crecimiento prostático benigno, sino tambien para el tratamiento del cáncer de próstata.

La tecnología asociada a la crioablación prostática, ha mejorado sustancialmente en los últimos años. En el capítulo dedicado al cáncer prostático desarrollaremos más a fondo, su mecanismo de acción.

El enfriamiento del parenquima prostático, se efectúa usando nitrógeno liquido, para llevar las temperaturas del tejido prostático a menos 180ºC.

Las complicaciones de la criocirugía son variadas, incluyendo: incontinencia por congelamiento esfinteriano (12%); congelamiento del trígono, con la consiguiente obstrucción ureteral y por lo tanto, repercusiones secundarias a nivel del arbol urinario superior; daño rectal; infección urinaria; estrechez uretral; formación de calculos uretrales y vesicales; hemorragia secundaria al procedimiento; obstrucción urinaria durante la caida de escaras o costras, producto de la necrosis por congelación a través de la uretra, a menudo con grandes fragmentos de tejido, separandose completamente de la prostata.

Por todo lo antes mencionado, el procedimiento no ha podido ganar adeptos, para el tratamiento del crecimiento prostatico benigno.

TRATAMIENTO QUIRURGICO EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Antes de entrar de lleno a explicar cada tipo de cirugía para el crecimiento prostático benigno es importante manifestar lo siguiente:

PREMISAS IMPORTANTES

'A PESAR DE QUE PODRÍA PENSARSE QUE LA CIRUGÍA PROSTÁTICA, OCASIONA PROBLEMAS IMPORTANTES PARA EL PACIENTE, LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES QUE SE SOMETEN A PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS, TIENEN EXCELENTES RESULTADOS'

'TENER UNA PRÓSTATA GRANDE, NO IMPLICA OBLIGATORIAMENTE, QUE EL PACIENTE NECESITE UNA CIRUGÍA PROSTÁTICA'

'TENER UNA PRÓSTATA PEQUEÑA, NO SIGNIFICA OBLIGATORIAMENTE, QUE EL PACIENTE NO NECESITE UNA CIRUGÍA PROSTÁTICA'

'HABERSE OPERADO DE LA PRÓSTATA NO IMPLICA QUE EL PACIENTE, YA NO DEBA EVALUARSE PERIODICAMENTE CON SU URÓLOGO, YA QUE, CUANDO ÉSTE REALIZA UNA PROSTATECTOMÍA, EN REALIDAD SE ESTÁ REALIZANDO UNA ADENOMECTOMÍA, ES DECIR, SOLAMENTE SE ESTÁN EXTRAYENDO LOS ADENOMAS PROSTÁTICOS (ZONA DE TRANSICIÓN), CAUSANTES ÉSTOS, DE LAS MOLESTIAS URINARIAS, DEJANDO LA PRÓSTATA EXTERNA INTACTA (ZONA PERIFÉRICA+ZONA CENTRAL), QUE ES LA ZONA MÁS AFECTADA POR EL CÁNCER DE LA PRÓSTATA Y ASIENTO TAMBIEN DE POSIBLES FOCOS DE INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES

(SINDROME DE PROSTATITIS)'. ESTO DEBERÁ SIEMPRE CLARO CON EL PACIENTE QUE SE SOMETE A CIRUGÍA PROSTATICA POR PATOLOGÍA BENIGNA.

INDICACIONES "ABSOLUTAS" DE CIRUGIA PROSTATICA PARA EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

1) Pacientes con próstatas mayores de 80 grs y con criterios de obstrucción de la salida vesical.

2) En pacientes que han tenido tratamientos previos tipo farmacológico, o tratamiento quirurgicos minimamente invasivos, los cuales no han dado buenos resultados.

3) En pacientes con imposibilidad de orinar, totalmente obstruidos, con episodios de retención aguda o cronica de orina con la necesidad de estar con un sondaje uretrovesical permanente

4) En pacientes con vias urinarias superiores dilatadas, ocasionando presiones elevadas y dañinas, transmitidas a los riñones, con cifras de creatinina serica elevadas, que estén ocasionadas, por obstrucción de la salida vesical, más aún si hay hiperactividad vesical

5) Infecciones urinarias recurrentes, altas (pielonefritis a repetición) y/o bajas, con residuo urinario alto por obstrucción de la salida vesical, o por sindromes de prostatitis a repetición que se unan a los criterios de obstrucción urinaria.

6) Cálculos (Litiasis) en la vejiga urinaria, coincidiendo con altos residuos urinarios, ocasionados por obstrucción de la salida vesical.

7) Sangramientos (Hematuria) recurrente a través de la uretra, causados por el crecimiento prostático benigno y que no cedan con tratamientos actuales para dicha circunstancia (Finasteride)

8) En pacientes que tengan transtornos urodinámicos demostrables y con una salida vesical objetivamente obstruida y que además tengan un músculo detrusor afectado por un cuadro obstructivo de larga data, o bien un sindrome de hiperactividad vesical o bien una descompensación vesical con una vejiga hipotonica.

9) En pacientes con fracasos de los tratamientos médicos o de los tratamientos minimamente invasivos

10) Pacientes con un residuo urinario postmiccional severamente elevado de mas de 250 ml

11) En pacientes con una vejiga de esfuerzo grado III/III (engrosamiento severo de la pared vesical) con diverticulos de variado tamaño y vejiga pequeña y rigida con escaso complacencia-distensibilidad.

12) Por exigencia del paciente. En ocasiones, llegan a la consulta urológica pidiendo cirugía prostática, sin querer pasar por otras opciones no quirurgicas, las cuales no les dan confianza.

Al final del presente capítulo, veremos el Diagrama de Decisión del autor en relación al tratamiento del crecimiento prostático benigno .

MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRURGICO EN EL CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Desde que se han introducido en el mundo de la terapeutica del crecimiento prostático benigno, modalidades como el tratamiento farmacológico o tratamientos minimamente invasivos, se ha reducido dramáticamente el número de intervenciones quirurgicas sobre la glándula prostática, al punto que en estadisticas de los paises industrializados del mundo, ésta caida ha sido del 50% aproximadamente.

1) RESECCION TRANSURETRAL DE PROSTATA o PROSTATECTOMIA ENDOSCOPICA

Procedimiento descrito por primera vez en 1926 por Stern (Resectotherm®) y luego Wappler, que desarrolló un oscilador complejo en 1931, que permitió usar corriente electrica para coagular y para cortar.

"Es el procedimiento con el que se comparan todas las otras alternativas quirurgicas y no quirurgicas, debido a sus excelentes resultados. Se le denomina "El estandar de oro de las cirugias prostáticas" .

Produce resultados excelentes en un 90% de los casos. Los parámetros del flujo urinario mejoran en un 100% de los casos y el cuestionario o score de sintomas prostáticos (IPSS,AUAss,SPSP) mejoran en un 50-75% y ésto último es en la actualidad, el punto de mayor consideración, entre los especialistas urológicos en el mundo entero.

No hay duda que la aparición de los cuestionarios o scores de síntomas, de la determinación del residuo urinario postmiccional, de la aceptación de los nuevos conceptos de obstrucción urinaria de la salida vesical y de las alternativas médicas para el tratamiento del crecimiento prostático benigno (medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos, medicamentos bloqueantes de la 5-alfa reductasa y de la Fitoterapia), han reducido drasticamente la cirugia prostatica en un 50% en los paises industrializados y desarrollados, e inclusive en paises en vias de desarrollo.

Una vez que todos ellos han fallado en darle al paciente una mejoría objetiva y subjetiva, pasaríamos a los tratamientos minimamente invasivos y/o a tratamientos quirurgicos clásicos como la resección transuretral de prostata o la prostatectomia abierta retropubica.

Pero en ésto ha habido un enfoque de McCullough en AUA News de Julio-Agosto 1999 que es compartido por numerosos urólogos del mundo entero y es el hecho de que la RTUP en éstos momentos podría ser considerada un procedimiento minimamente invasivo ya que el paciente se podría ir a su casa al primer dia de operado, sin complicaciones, sin necesidad de enfermeras que cuiden un sistema de irrigación, y con una seguridad en relación al procedimiento por parte del cirujano que ha hecho disminuir sustancialmente la morbilidad del mismo. Y no hay duda que su superioridad en relación a resultados logrados, en muy superior a cualquiera de los tratamientos minimamente invasivos.

Los pacientes deben sin embargo ser advertidos acerca de la posibilidad de presentar efectos adversos por la realización de la cirugía prostática transuretral, los cuales podrían alcanzar un 15 a 20% aproximadamente.

COMPLICACIONES DE LA RESECCION TRANSURETRAL DE PROSTATA

1) Sindrome de resección transuretral de próstata

Es una complicación intraoperatoria. A pesar de las numerosas modalidades de tratamiento que han emergido, para el tratamiento de la salida vesical obstruida, por aumento de volumen de la glandula prostática, sigue siendo la resección prostática transuretral, la modalidad preferida.

Por ésto, es muy importante conocer, con la mayor precision posible, todo lo concerniente al sindrome de resección prostática.

Aproximadamente el 2% de los pacientes operados por RTUP, pueden experimentar un sindrome de resección transuretral, la cual resulta de la absorción de fluidos irrigantes durante el procedimiento. Este sindrome comienza, o durante el propio periodo intraoperatorio o inmediatamente en las etapas tempranas del periodo postoperatorio.

Los signos iniciales son bradicardia, hipertensión, y cambios en el estado mental. El paciente puede referir, nauseas, vomitos, mareos y aprenhensión o inquietud.

En la medida que el sindrome progresa, las complicaciones neurologicas pueden sucederse y vemos como el paciente puede tener convulsiones, confusión, disturbios visuales, temblores y coma.

El paciente puede tener otras complicaciones cardiopulmonares severas, como hipotensión, disnea, cianosis, isquemia miocardica, oliguria y necrosis tubular aguda.

Se sabe de manera general, que la severidad de la sintomatología, en un sindrome de resección transuretral, será directamente proporcional al volumen de líquido irrigante absorbido durante la resección y por arriba de 2 litros existirá un aumento del riesgo para que el paciente presente, éste sindrome.

Si limitamos la absorción de irrigantes y reconocemos muy bien, a los pacientes con riesgo aumentado de enfermedad cardiopulmonar o renal, estaremos previniendo el sindrome de resección transuretral.

Este sindrome ocurre con más frecuencia en pacientes con glandulas prostáticas mayores de 45 grs y cuando la resección prostática, sobrepasa los 90 minutos.

Por lo tanto hay que limitar la resección a un máximo de 60 minutos y por ende se deberían operar por via transuretral, próstatas con un volumen menor a 45 grs .

Hay que disminuir la presión hidrostática del fluido irrigante. El recipiente del fluido irrigante, no deberá colocarse a más de 50 cm por arriba del nivel del paciente (mesa operatoria).

Para disminuir la ocurrencia de éste sindrome, son útiles los resectoscopios de succión continua (Iglesias®), o el uso del sistema de drenaje a través de tubos suprapubicos intraoperatorios (Reiter®), por cuanto favorecerán,

una cirugía a baja presión y por ende con menor riesgo de ocasionar el sindrome.

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, en relación a la se veridad de sus sintomatología y a la presencia o no de condiciones médicas preexistentes.

Si el paciente presenta complicaciones neurológicas, deberá ser tratado diferente, de aquellos pacientes que presentan complicaciones cardiopulmonares.

En pacientes con complicaciones neurológicas, la terapia deberá estar dirigida a la reducción de la hipervolemia, con diuréticos y corrigiendo los disturbios electroliticos. Las complicaciones cardiopulmonares, deberán ser monitoreadas preferentemente, en una unidad de cuidados intensivos.

En la fisiología de la irrigación de la fosa prostática y de la vejiga durante una resección prostática transuretral, se generan dos presiones diferentes, una presión dinámica en la punta del resectoscopio y una presión estática en la vejiga y en la fosa prostática.

La presión dinámica es causada por el flujo del fluido irrigante den tro de la fosa prostática y dependerá de la velocidad de dicho flujo, determinado por el gradiente de presión, en concordancia con la altura del fluido irrigante en relación a la mesa operatoria. Son responsabilidad de ésta presión la extravasación de liquido de irrigación que podría estar ubicado en áreas paravesicales.

La presión estática en la vejiga y en la fosa prostática aumentará con el volumen intravesical, y dependerá de la tensión que podrá generar en respuesta el músculo detrusor vesical y de la presión intraabdominal.

La presión estática deberá permanecer tan baja como sea posible, durante la resección endoscopica, por lo tanto se recomienda que el reservorio de fluido irrigante esté 30 cm por arriba del nivel de la vejiga urinaria con un volumen vesical siempre mínimo (por debajo de 50 ml).

Cuando éstas recomendaciones se respeten, estaremos evitando el sindrome de la resección transuretral de próstata.

Por lo tanto la irrigación se aconseja que esté siempre a baja presión, con una vejiga siempre lo más vacía posible, es decir con aspiración continua del fluido irrigante.

2) Obstrucción urinaria por coágulos intravesicales

Es una complicación del periodo postoperatorio, que se presenta en el 3% de los casos, inmediatamente despues de la operación y en muchas ocasiones ya cuando el paciente está en su hogar, sobre todo, si el paciente, se vá del hospital, con sonda uretrovesical.

3) Sangramientos urinarios que requieran transfusiones

Ocurre en el periodo intraoperatorio en un 2 a 5% de los casos y/o en el postoperatorio en un 4 a 6% de los casos.

4) Estrecheces uretrales peno-bulbares) y contractura del cuello vesical (cicatrización concentrica de cuello vesical)

La cicatrización o esclerosis concentrica del cuello vesical postoperatoria, se produce en un 3 a 5% de los pacientes sometidos a resección endoscopica de próstata y si ésta se hace en presencia de ciertos factores desfavorables, como por ejemplo, la presencia de bacteriuria significativa, es decir infección urinaria, o asas de resección dañadas o electrocauterio con corrientes altas de coagulación, podría alcanzarse hasta un 10 a 15% de incidencia.

Es una complicación postoperatoria, producida tambien por efectos tardios de la corriente electrica utilizada en el procedimiento, como ya previamente mencionamos, sobre todo cuando la electrocoagulación se ha usado demasiado y a un nivel muy alto, así como cuando se tiene un asa que está dañada (rota) y produce chispas a nivel de la resección, por lo cual siempre se deben controlar las asas y descartar las que están en mal estado y ambas situaciones se podrían hacer más propensas, con la presencia de infección urinaria, al momento de la cirugía, o despues de la misma, por lo cual es fundamental la realización de cultivos urinarios preoperatorios y de tratamientos con fluorquinolonas en el periodo postoperatorio, durante 4 semanas como mínimo.

Otra de las causas que originan cicatrización concentrica del cuello vesical es la manipulación tosca de los tejidos, y al respecto, la ocurrencia de estenosis o estrecheces uretrales en el postoperatorio de un resección prostatica transuretral, se debe al uso de instrumental endoscopico más grueso que lo aconsejado por la distensibilidad de la uretra y el mismo razonamiento es utilizado para el uso de la sondas uretrovesicales de Foley en el periodo postoperatorio inmediato, la cual no deberá ser gruesa, por cuanto ocasionará lesiones de isquemia uretral y posteriormente estenosis uretral, en areas penobulbares y en areas de meato uretral.

Por lo cual se aconseja utilizar siempre, camisas de resectoscopio y sondas que sean más delgadas que la uretra y que no se sientan forzadas al utilizarlas (usualmente 22Fr). En muchas ocasiones un procedimiento endoscopico puede generar el denominado Sindrome de Manipulación uretral que ocasionará curvatura de pene consecutiva al procedimiento, lo cual no es infrecuente verlo en las consultas urologicas.

Muchos son los urologos en el mundo entero, que se cuidan de las lesiones por fricción-isquemia de la uretra utilizando las camisas del resectosocopio embadurnadas por vaselina, lo cual dará un mayor tiempo de lubricación que la que nos dán los geles lubricantes hidrosolubles, y por lo tanto protegeremos más al paciente, de cualquier consecuencia estenotica uretral tardía.

En lo referente a la presencia de infecciones urinarias, deberemos hacer mucho hincapié en el periodo postoperatorio inmediato del cuidado de la sonda uretral en relación a los cuidados higienicos y en relación a la no abertura del sistema cerrado de drenaje urinario, mientras el paciente tenga la sonda uretrovesical en los 3 a 5 primeros dias del postoperatorio inmediato, que usualmente esta al cuidado de sus familiares.

Esto se logrará con la limpieza adecuada de las gleras uretrales con solución fisiológica y con cremas antibioticas tipo Betadine o cremas de antibioticos con esteroides.

5) Eyaculación retrógada

Es una complicación postoperatoria muy frecuente, que se presenta en el 60 a 100% de los casos, despues de una resección transuretral de prostata.

Llamada tambien eyaculación seca. Debe aclararsele al paciente, que más que una complicación, es una consecuencia directa de la operación y es incluso un indicio de que la operación, desde el punto de vista tecnico, ha sido bien efectuada, ya que se ha eliminado o resecado el tejido prostatico que estaba creando obstrucción de la salida vesical, por lo cual queda ésta mas expedita y abierta.

Es un punto álgido para muchos pacientes, por cuanto la sexualidad tiene una trascendencia variable para cada paciente y lo que para unos no tendría importancia, para otros, es motivo más que suficiente, de buscar otras alternativas terapeuticas, aun cuando 'a priori' se sepa , que no se alcanzarán, posiblemente, los mismos resultados. Hay que aclararle al paciente que éste problema no irá ligado a transtornos o alteraciones de la calidad de su climax, ni de su erección.

Es digno de mencionar que cuando un paciente que presentaba eyaculación retrógada o seca, en el postoperatorio (posterior a la resección transuretral prostática), comienza a mostrar de nuevo eyaculaciones normales, es indicio, casi seguro, de estenosis del cuello vesical o cicatrización concentrica del mismo, o inclusive de estenosis uretral que podría pasar desapercibido tanto para el paciente como para el medico.

6) Disfunción erectil

La incidencia reportada de disfunción erectil, para la resección prostática transuretral, en el tratamiento del crecimiento prostático benigno, es del 5 al 10% y en la prostatectomia suprapúbica o retropubica, utilizada en el tratamiento del crecimiento prostático benigno sintomático, se describe como del 10 al 20% aproximadamente.

Es una complicación postoperatoria y a pesar de que la RTUP y las prostatectomías retropubicas o suprapubicas simples, teoricamente, no deberían tener implicaciones en la esfera sexual del paciente, se le debe advertir que desde el punto de vista estadistico, si se pueden presentar. Esta complicación cuando ocurre, es alarmante y significativa, sobre todo cuando no ha sido previamente mencionada al paciente.

Hasta ahora, nunca se le había dado importancia, a ésta eventualidad, en operaciones para el tratamiento del crecimiento prostático benigno, al punto, de que en numerosos casos, el médico, insistía en que debían ser otros factores etiologicos los responsables de la disfunción erectil.

Se han postulado diversas teorias, del por qué de su aparición y una de las más probables,es la de perforaciones capsulares, que se producirían, con la

resección en sí, que posteriormente con el fluido de irrigación podrían irritar los haces neurovasculares, que controlan la capacidad erectiva del pene.

Otras teorias han sido durante la prostatectomia abierta, las arterias accesorias pudendas y las arterias cavernosas, podrían ser maltratadas directamente llevando a una insuficiencia arterial peneana.

Tambien se incrimina a las uretrotomias internas y a las instrumentaciones, tipo dilataciones de uretra, las cuales en ocasiones podrian traumatizar el cuerpo espongioso y el cuerpo cavernoso, resultando en fuga venosa del cuerpo cavernoso al cuerpo esponjoso durante la erección.

Otra teoria, es el daño causado por las altas temperaturas, los cuales se podrían deber al uso inapropiado del electrocorte o de la electrocoagulación, durante la resección transuretral de prostata, la cual podría conducir a daño de los nervios cavernosos, cerca del apex prostático o en el hilio del pene. Se podría producir trombosis de las arterias cavernosas o fibrosis del tejido cavernoso erectil la cual a su vez causaría impotencia venogenica.

Por otra parte, tenemos las causas psicológicas que ocasionan disfunción erectil, como la depresión y la ansiedad, las cuales 'per sé', podrían causar incapacidad de mantener una erección, aun cuando no haya ocurrido ningun daño durante la prostatectomía, aparte de las medicaciones antidepresivas y ansiolíticas, que podrían tener repercusiones en la esfera erectiva.

En muchos casos, se ha visto el agravamiento de la erección, en pacientes con diabetes o con disfunciones parciales de la erección, al someterse a cirugias prostáticas. En este tipo de pacientes, aun un traumatismo o daño menor, podría ocasionar una disfuncion erectil significativa.

Por todo lo antes mencionado, es de gran utilidad mencionar ésta complicación en las entrevistas preoperatorias que se tengan con el paciente y su pareja.

7) Incontinencia urinaria

Esta última ocasionada principalmente por presentar el paciente, una inestabilidad o hiperactividad vesical, lo cual clinicamente ocasionaría perdidas urinarias, pero relacionadas con episodios de urgencia miccional, frecuencia y nocturia, que nada tienen que ver con daños esfinte-rianos, que en raras ocasiones se podrían producir.

La incontinencia urinaria se podría presentar en el 3% de los casos operados por RTUP. Otro factor que ocasionarìa perdidas involuntarias de orina, sería la ocurrencia de infecciones urinarias. Por supuesto, tambien se podrían producir episodios de incontinencia, cuando ha ocurrido iatrogenia quirurgica, a nivel del aparato esfinteriano externo, tanto en los procedimientos endoscopicos como en los procedimientos abiertos (prostatectomia retropubica o suprapubica), menos frecuente en éstos últimos abordajes.

8) Secundarismos infecciosos-inflamatorios

En ocasiones tanto los procedimientos endoscópicos, como los procedimientos abiertos, sobre la salida vesical obstructiva, podrían ocasionar, en

areas seminales, capsula prostática, vesiculas seminales, deferente, epididimos y testiculos, inflamaciones de las mismas (fositis prostática, vesiculitis seminal, deferentitis, epididimitis y orquitis), que usualmente tienen como substrato, la presencia de bacteriuria significativa, dentro de las vias urinarias, que se complicaría con las entidades inflamatorias-infecciosas, señaladas previamente.

Esto deberá tenerse presente, sobre todo, cuando operamos pacientes con factores predisponentes a éstas situaciones (diabeticos, minusválidos, pacientes con SIDA, pacientes con sindromes depresivos severos o con cualquier otra entidad nosológica, que debilite los sistemas de defensa de nuestro organismo.

Las infecciones urinarias son una complicación postoperatoria, producida muchas veces por la salida al sistema urinario, de bacterias que estaban dentro del parenquima prostático y al momento de la resección, salen a la circulación urinaria, y cuando su número y virulencia son significativos, pueden inclusive invadir el torrente circulatorio y ocasionar cuadros de bacteriemia o inclusive sepsis. Ocurre en el 2 al 3% de los casos, pero cuando no se hace profilaxis postoperatoria, alcanzará una porcentaje más elevado.

9) Urosepsis

Se produce en menos del 1%. Es una entidad rara, en relación a la cirugia endoscópica de la próstata, sobre todo por la utilización de la antibioticoterapia profilactica pre y transoperatoria.

10) Infarto de miocardio

Se produce en menos del 0.5%, desde un punto de vista quirurgico general. Se observa en menos del 1.5%, durante el periodo intraoperatorio.

11) Imposibilidad de orinar

Es una complicación postoperatoria, al momento de retirar la sonda y dejar que el paciente orine espontaneamente. Ocurre en el 3% de los casos aproximadamente. Desde el punto de vista etiológico, en un 95% de las veces, estará asociado a coagulos intravesicales, que ocluyen la salida vesical.

Otra de las causas es que se haya dejado tejido prostatico residual obstructivo, por razones tecnicas, al haber tenido que suspender la operación por motivos cardiovasculares o de otra indole de importancia.

Sin embargo, en la practica diaria, la causa más frecuente, es que el paciente tenga una hipocontractilidad del músculo detrusor de la vejiga (musculo vesical sin fuerza contráctil propulsora) y no nos hayamos dado cuenta, por lo cual en éste paciente, le resultará sumamente dificil orinar, por cuanto no tendrá la suficiente fuerza para ello.

Cuando ésta condición se une a una resección incompleta sobre todo de areas del techo prostatico y sobre todo del apex prostatico, podría pasar que al resecar los lobulos laterales y el cuello vesical en su labio posterior, las estructuras glandulares prostaticas del techo y del apex superior caen a la luz uretral y ocluyen completamente la misma, siendo ésto un motivo de

reintervención del paciente, terminando de resecar las zonas no tocadas en la cirugia inicial.

12) Estenosis del meato uretral

Ocurre en menos del 1%. Es una complicación del periodo postoperatorio, que se produce usualmente dentro de los primeros quince dias de haberse efectuado la operación.

Se debe usualmente a la no realización de meatotomias de desahogo, cuando el paciente tiene meatos uretrales límites o estrechos y se somete a una cirugía endoscopica con paso de aparatos y sondas, que con su fricción, ocasionan edema, isquemia e infección local de dicho meato, el cual posteriormente ayudado, con un mal cuidado del mismo (falta de cremas antibioticas y falta de higiene local), se producirá coalescencia de sus paredes, con la consiguiente estenosis o estrechez del meato.

Su manejo es sencillo y se resuelve con dilataciones simples en el consultorio.

INDICACIONES PARA LA RESECCION TRANSURETRAL PROSTATICA EN PACIENTES CON CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

1) Las mismas que se indicaron previamente con las indicaciones de cirugia prostatica, de las cuales a mi parecer la más importante es la demostración clínica (sintomática-cuestionarios), estudios urodinámicos (flujometría, determinacion de residuo urinario postmiccional, cistometría y estudios de flujo-presión), ecográfica (prostática endorrectal, renal, vesical), imageneológica (urográfica, tomográfica, resonancia magneica nuclear) y videoendoscópica (obstruccion endoscopica de la salida vesical), de que el paciente presenta criterios indudables de obstruccion de la salida vesical.

2) Retención urinaria de grados diferentes, con afectación importante de la calidad de vida del paciente (QOL).

3) Insuficiencia renal producida por obstrucción de la salida vesical, por una glándula prostática obstructiva, que ocasionaría presiones transmitidas de la vejiga, hacia las vias urinarias superiores, dañando paulatinamente la función de los mismos, sobre todo en pacientes que presenten contracciones no inhibidas del detrusor, como parte de un sindrome de hiperactividad vesical.

4) Presencia de hematuria recurrente, que no ceda con los tratamientos habituales, como Finasteride (bloqueantes de la 5-alfa reductasa) antibioticos, antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antihemorrágicos comunes.

5) Infecciones urinarias recurrentes, que se demuestren sean secundarias al crecimiento prostático benigno, que entorpezca la salida vesical y ocasiones residuos urinarios postmiccionales altos

Actualmente, la RTUP, requiere de una estadía hospitalaria de 1 a 2 dias aproximadamente. Sin embargo hay grupos de trabajo que la están haciendo de manera ambulatoria y/o con 1 dia de hospitalización.

Klimberg y colaboradores de Ocala-Florida, tienen una gran experiencia al respecto, con más de 416 pacientes y han demostrado la eficacia absoluta del procedimiento ambulatorio.

Para ello es indispensable impartir al paciente y a los familiares, unas indicaciones precisas, en caso de requerir lavados vesicales o inclusive el traslado al centro médico, donde se operó al paciente, ya que para éste grupo de trabajo ser extremadamente explicativos y tener enfermeras graduadas, preparadas para cualquier eventualidad en la casa del paciente, son los requisitos fundamentales para el exito del procedimiento, en unión de una exhaustiva hemostasia durante la cirugia endoscópica.

Es extremadamente raro, el reingreso del paciente al centro hospitalario (menos del 2% de los casos). El paciente permanecerá con una sonda uretrovesical (Foley) por 1 a 4 dias.

A pesar de que la resección transuretral de prostata, es una modalidad quirurgica efectiva, aproximadamente, el 15 al 20% de los pacientes, tendrán persistencia de los síntomas urinarios y estarán insatisfechos y/o un poco desilucionados del procedimiento, por cuanto los logros obtenidos no cubren en muchas ocasiones las expectativas creadas.

Es por eso que se debe realizar, sólo cuando tengamos todos los parámetros a nuestro favor y estemos seguros de lograr una respuesta muy satisfactoria.

Recientemente el Departamento de Urología del Hospital Karolinska de Estocolmo-Suecia asomaron una conclusión que resulta útil tenerla en mente, sobre todo porque personalmente he podido constatar con mis propios pacientes operados de RTUP por crecimiento prostático benigno sintomático y obstructivo, que al determinar el volumen de la próstata global y a su vez determinar el volumen de la zona de transición, que es la zona adenomatosa por excelencia y ser éste último un volumen superior a los 20 gramos, los resultados de la cirugía endoscopica prostatica serán mejores.

Es obvio que cuando al paciente se le demuestra una obstrucción franca, con un score de sintomas (SPSP, AUAss, IPSS) clasificado como severo, una flujometria urinaria con una Qmax. de menos de 10 ml/seg y una ecosonografía prostática o una videoendoscopia, que revelen una franca obstrucción de salida vesical, así como un volumen de orina residual elevado, éstos pacientes demostrarán, sin duda alguna, resultados altamente satisfactorios, en los procedimientos quirurgicos endoscópicos y son considerados los pacientes ideales para ser operados por los resultados altamente exitosos.

En cambio cuando operamos un paciente"borderline", con flujometría urinaria entre 10 y 15 ml/seg, con un sore de síntomas gradado como leve, un residuo urinario postmiccional no significativo y una salida vesical no claramente obstructiva, vista a través de ecosonografia prostática y de la videoendoscopia, nos darán resultados ambiguos, es decir, a veces buenos y a veces malos, en lo referente a la cirugía de la salida vesical, bien sea endoscópica o abierta.

Debemos recordar las palabras de Lepor, ‘La RTUP, no es un procedimiento simple o inocuo…’. Estas palabras se podrían aplicar a todo tipo de cirugia.

2) PROSTATECTOMIA RETROPUBICA y SUPRAPUBICA EN CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Procedimiento de cirugía clasíca, que es utilizado cuando la próstata es lo suficientemente grande, como para durar más de 1 hora, si se operara por via endoscópica, ésto es por arriba de 30 grs.

Hay desde el punto de vista de cirugía abierta, otras variantes, como la cirugía suprapúbica (transvesical), la cual se utiliza en casos de grandes crecimientos prostáticos intravesicales, donde además, hay patologías intravesicales asociadas, como por ejemplo grandes diverticulos, propensos a tratamientos quirurgicos,o calculos vesicales o cancer de vejiga, candidatos a cirugía de cistectomia parcial.

Es un procedimiento excelente cuando tenemos otros factores concomitantes, además del simple volumen elevado de la glandula prostática, como por ejemplo, la presencia de patologias quirurgicas intravesicales (calculos vesicales, tumores vesicales de la pared anterolateral, diverticulos vesicales quirurgicos), o por la presencia de lobulos medios prostaticos muy grandes y que ocasionan una deformidad importante de la anatomía del cuello vesical, o cuando se tengan que realizar otras cirugias de la zona, como por ejemplo hernias inguinales.

Es una tecnica segura y rápida, donde se procede a realizar una incisión abdominal baja, bien sea vertical u horizontal, posteriormente se procede a realizar la extracción de los adenomas prostáticos y la reconstrucción de la salida vesical, cierre de la capsula prostática y drenaje de la herida.

Requiere 2 a 3 días de hospitalización. Se deberá dejar una sonda uretrovesical por espacio de 1 a 4 dias. Es una tecnica segura y confiable, que se lleva alrededor de 45 a 90 minutos de tiempo quirurgico. A pesar de que es una tecnica que se realiza poco, es la que mejores resultados urodinámicos obtiene, en terminos de disminución de la resistencia uretral, mejoria de la Q.max. y mejoría sintomática evidenciado por los scores o cuestionarios de sintomas urinarios prostáticos que utilicemos.

Complicaciones de la cirugía prostática abierta

Las usuales de todo procedimiento quirurgico abierto, es decir, hemorragias tanto del área urológica como de areas anexas, infecciones, bien sea urinarias o del area quirurgica (perivesical, pared abdominal), tromboflebitis, flebotrombosis, tromboembolismo pulmonar, neumonias, eyaculación retrogada, disfunción erectil (impotencia), estrecheces uretrales, por el sondaje utilizado durante la intervención, o por estenosis preexistentes, que al momento de la cirugía abierta, no fueron tratadas y con el sondaje uretrovesical obligatorio se agravan y se vuelven francamente molestas y sintomáticas.

Tambien se puede ver estenosis concentrica del cuello vesical (cicatrización concentrica del cuello vesical), como respuesta al sondaje utilizado,

aunado a la presencia de infecciones urinarias preexistentes, tanto a nivel prostatico como a nivel propiamente urinario, asi como a una cierta predisposición personal, así como a una manipulación inadecuada de los tejidos.Todas éstas complicaciones han sido desarrolladas en la sección de la resección transuretral de prostata.

En ocasiones se pueden producir debilidades de la pared abdominal (eventraciones, hernias), bien sea por no haber tratados éstos problemas, cuando ya existían, o porque se hizo un inadecuado cierre de la pared abdominal.

3) INCISIONES TRANSURETRALES DE PROSTATA (TUIP)

Es un procedimiento que se conoce desde el año 1961, cuando Kreitzer lo describió por primera vez. Sin embargo fué Orandi en 1973, el que la popularizó al ser el primero que publica una casuistica de 40 pacientes sometidos a éste tipo de procedimiento. Inicialmente lo indicó para pacientes jóvenes con próstatas obstructivas pequeñas.

Consiste en incisiones que se hacen, con el resectoscopio y con electrodos en forma de cuchilla, desde el piso vesical, a nivel premeatal ureteral, hasta el verumontanun, en la uretra prostática distal, involucrando en dicho corte, el piso vesical, cuello vesical, el piso de la uretra prostática y los lobulos prostáticos laterales de Lowsley, llegando inclusive hasta la capsula prostática propiamente dicha, y a la grasa periprostática.

Hoy en día se han definido tres tipos de incisiones transuretrales de próstata, una a nivel del cuello vesical, otra a nivel de la uretra prostática y otra a nivel del cuello vesical y la próstata. En la practica diaria, las modalidades más utilizadas son las dos últimas.

Es una cirugía que está indicada, cuando el crecimiento prostático benigno es pequeño, es decir de Iº grado, por debajo de 30 grs de volumen prostático y cuando existe una salida vesical obstructiva, tipo Orandi I ó II, con componente de cuello vesical predominante, circularmente obstructivo y con esclerosis del mismo.

Se indica además en pacientes de alto riesgo debido a patologias coincidentes, además de la obstruccion de salida vesical. En pacientes jovenes debido a la baja incidencia de eyaculación retrogada y a la baja incidencia de impotencia.

Debemos recordar que se ha demostrado, que el 80% de las resecciones endoscópicas prostáticas, resecan menos de 30 grs, por lo cual serían, potenciales candidatos para la TUIP.

Estos cortes ocasionarán una reducción en la presión de la uretra prostática, haciendo más fácil el acto de orinar.

Es una tecnica sencilla segura y rápida. Se puede realizar incision unilateral a la hora 6 de la visión endoscopica, y si las incisiones son bilaterales, se realizarán a la hora 5 y 7, de la visión endoscopica circunferencial, teniendo mucho cuidado de no ocasionar daño en la región rectal, especialmente cuando se hace una sola incision en hora 6.

Es un procedimiento ambulatorio, el cual puede ser realizado con anestesia local, pero podría tener una estadía hospitalaria corta de 1 dia, si el paciente así lo requiriera, o si se presentaran indicaciones para ello (sangramiento intraoperatorio). Es una tecnica de bajo costo, produce menos incidencia de eyaculación retrogada, y tiene un corto tiempo quirurgico y la posibilidad, de usar anestesia local. La sonda uretrovesical debe permanecer de 1 a 3 dias.

Los efectos adversos, podrían ser practicamente los mismos que en los procedimientos endoscópicos prostaticos, tipo resección transuretral de próstasta, pero por supuesto con una menor incidencia, tanto en lo que respecta a los sangramientos, como en las cicatrizaciones concentricas del cuello vesical y en las estenosis uretrales (2-4%), asi como tiene una incidencia practicamente nula de sindrome de absorción de liquidos, vista en las RTUP.

Tiene menor incidencia de eyaculación retrógada (6-50%), que la resección transuretral prostática, en la cual existe una incidencia de más del 70% de los casos.

El grado de mejoría sintomática (porcentaje de reducción en el score de síntomas fué del 70%. Desde el punto de vista de mejoría en los parámetros urodinámicos, el flujo pico(Q.max), mejora en más de un 80% de los casos.

Despues de 1 año de haberse tratado, más del 90% de los pacientes sometidos a TUIP, estarán satisfechos con el tratamiento.

El porcentaje de disfunción erectil, vá del 4 al 24%, en comparación con la RTUP, que vá del 3 al 30%, en algunas series.

El porcentaje de reintervenciones es mayor en la TUIP que en las RTUP. La incidencia de incontinencia urinaria en las incisiones de prostata van del 0.1 al 1%, en comparación con el 0.5 al 1.5% de las incontinen cias "de novo", vistas en las resecciones prostaticas transuretrales.

Uno de los aspectos que suscitaron más polémicas en los últimos años fue la publicación que destacaba la mortalidad inherente al periodo postoperatorio de los pacientes sometidos a RTUP, sin tener que ver con el procedimiento y el cual fué del 0.5 al 3%. En cambio para pacientes sometidos a las incisiones de prostata (TUIP) fué del 0.2 al 1.5%.

La tasa de fracasos a los 5 años es alrededor del 10%, en segundo lugar, solo detrás de los excelentes resultados y del menor porcentaje de fracasos, que le corresponde a la cirugia abierta.

Es nuy util para ‘completar’ una cirugia de la salida vesical cuando despues de una resección transuretral de prostata tenemos una distancia importante del cuello vesical en su labio posterior al piso de la vejiga por lo cual nosotros aconsejamos llevar ese labio posterior de cuello hasta el mismo nivel del piso vesical (emparejarlos) con incisiones de cuello vesical. Esto dara sin duda alguna una mejoria mas evidente en la calidad de micción.

La clave del éxito, radica en seleccionar apropiadamente los pacientes, combinado con el hecho de realizar incisiones profundas y adecuadas (hasta la cápsula prostática y la grasa periprostática).

4) VAPORIZACION PROSTATICA (TVP) (vaportrode®)

Es una tecnica que une las ventajas vaporizantes de los procedimientos con Laser así como la obtención de necrosis coagulativa, con la facilidad y aplicabilidad de la resección prostática transuretral, en la cual utilizamos el mismo equipo.

"Cualquier paciente que sea candidato a resección endoscopica de próstata, es decir a prostatectomia endoscopica, será tambien candidatos a someterse a cirugia de vaporización de próstata "

Esta tecnica es llamada electrovaporización transuretral de prostata,TVP y combina vaporización electroquirurgica y coagulación, para remover o mejor dicho vaporizar el tejido prostático hiperplásico obstructivo.

EL OBJETIVO DE LA TVP, ASÍ COMO EL DE LA RTUP, NO ES SÓLO REDUCIR EL VOLUMEN DE LA GLÁNDULA PROSTÁTICA, SINO EL DE ESCULPIR O MOLDEAR, LA CAVIDAD O FOSA PROSTÁTICA, PARA LOGRAR OBJETIVOS DE DESOBSTRUCCIÓN DE LA SALIDA VESICAL Y CON ELLO MEJORAR SINTOMÁTICAMENTE A LOS PACIENTES.

Se realiza como si fuera una prostatectomía endoscópica, pero en lugar de usar un asa de resección, que extrae pequeños cilindros de tejido, se usa o un asa en forma de rodillo, o un asa un poco más ancha de lo normal, para combinar los procedimientos de electrocorte con la electrovaporización.

Sus resultados han sido bastante entusiasmantes. Se han logrado por ejemplo, resultados estadisticamente significativos, en relación al score de síntomas prostáticos, con puntaje decreciente a lo largo de los 18 meses subsiguientes al procedimiento. Hay una mejoría o descenso del 30% de los sintomas urinarios molestos.

Los sintomas irritativos se reducirán aproximadamente un 10% al mejorar la tecnica.

Los parámetros urodinámicos como la Qmax en la uroflujometría, aumenta significativamente, en los primeros 2 años postratamiento.

Se calcula un 200% de mejoría en lo que respecta al flujo maximo (Qmax) en la uroflujometria. El residuo urinario postmiccional, mejora significativamente.

Los efectos colaterales más importantes fueron: hematuria post-operatoria intermitente, en más del 50% de los casos, que podrían inclusive originar coagulos, que ocasionen retencion urinaria.

No hubo complicaciones como retenciones postoperatorias, ya que más del 90% de los pacientes orinan espontaneamente. El cateter uretrovesical, se mantiene aproximadamente por 1 dia, por la escasa perdida de sangre durante el acto quirurgico. Pero a su vez como se usa el mismo procedimiento de electrocauterio que se usa en las resecciones prostaticas corrientes, puede suceder que en las primeras 4 semanas del postoperatorio y relacionado con actividad física intensa, el paciente puede sangrar nuevamente, que inclusive en ocasiones, debe volver a hospitalizarse con sondaje e irrigación.

El tiempo operatorio irá en relación directa al volumen de la glandula, y como promedio es de unos 45 minutos. Es muy util para las próstatas de bajo volumen.

La función sexual, en lo que concierne a la potencia sexual, parece que no es modificada, por éste procedimiento, según los estudios revisados, pero

podemos agregar que faltan por realizar más estudios al respecto y sobre todo darle al procedimiento la prueba del tiempo, pero sin embargo, en un estudio inglés de Hammadeh y colaboradores (J.Urol 157 329,1997), se mencionan tasas altas de impotencia, siguiendo a la electrovaporización con un 15 a 20% de incidencia de impotencia (que es el doble de la incidencia, que internacionalmente se reporta en relación a la impotencia, vistas en el procedimiento de la RTUP y más del 80% de los pacientes, reportaron eyaculación retrógada.

En relación a los costos del procedimiento, más del 20% de los pacientes, fueron dados de alta, el mismo dia de la operación y un 75%, fueron dados de alta, al dia siguiente de la misma.

Es un procedimiento que permite un rápido reintegro a las actividades normales del paciente. Así pues, el 75% de los pacientes podrían regresar a sus actividades normales, inclusive a la semana de ser operados.

Hay pocas posibilidades que se produzca el sindrome de resección prostática transuretral, ya que hay una mínima absorción de fluidos.

Los beneficios de la vaporización prostática en comparación con la resección prostática endoscopica, radica en los indices de morbilidad intraoperatoria los cuales son más bajos.

Otra diferencia de los 2 procedimientos, fué la menor perdida de sangre y la menor incidencia de inestabilidad cardiovascular.

Igualmente es importante decir que tanto la prostatectomía abierta, como la prostatectomía endoscópica, extraen material prostático, que servirá para el analisis anatomopatológico (biopsia), pero las incisiones transuretrales de próstata, como la vaporización de próstata, no extraen ningún tejido prostático, por lo cual, de-beríamos dejarlo, para aquellos casos en los cuales se tenga la certeza de estar tratando patologías prostáticas de caracter benigno y donde no exista la sombra de una posible enfermedad maligna.

Ya que es un procedimiento que se realiza con el mismo resectoscopio de las RTUP se pueden producir, las mismas complicaciones inherentes al uso del equipo, como son: estrecheces uretrales, estrecheces meatales y las contracturas del cuello vesical o cicatrizacion concentrica del cuello vesical.

5) INCISIONES DEL CUELLO VESICAL

Se indica preferentemente en pacientes con problemas de obs-trucción urinaria ocasionados por un factor cervical predominante (cuello vesical alto y obstructivo, sin un componente prostático significativo o dominante).

Es importante advertirle a éstos pacientes, sobre todo cuando son jóvenes, que la eyaculación retrógada, podría ser un efecto colateral o adverso, de ésta cirugía, por lo cual, personalmente no lo recomiendo en pacientes jóvenes, en edad sexual activa y con posibilidades de querer tener hijos.

Es un procedimiento aún más sencillo, que las incisiones de próstata (TUIP), puesto que solamente se debe incindir sobre el orificio cervical a nivel de hora 5 y hora 7 y en ocasiones, se deberá incindir tambien a nivel de hora 11 y hora 1 hasta llegar al piso vesical.

Es un procedimiento quirurgico ambulatorio, por lo tanto, es de costos más reducidos, por cuanto no lleva hospitalización.

La sonda uretrovesical se deja por 24-48 horas. Los resultados postoperatorios son excelentes, con una franca mejoría sintomática.

El uso de electrocoagulación y electrocorte, hace que éste procedimiento, tenga los mismos efectos adversos de los procedimientos tipo TURP y TUIP, entre los que se cuentan las estrecheces de uretra, cicatrización concentrica del cuello vesical, la cual es de rara aparición y en muy contadas ocasiones las incisiones de cuello producirán sangramientos urinarios, por lo cual recomiendo hacer las incisiones con la utilización de la modalidad de corte y no de coagulación y posteriormente si hay un punto sangrante, coagularlo con la máxima precisión y con el mínimo tiempo posible, puesto que sabemos que los efectos indeseables del uso de la corriente, son por efectos de la coagulación y no por el uso del corte.

La ocurrencia de infecciones urinarias, podrían ser, otra probable complicación de éste tipo de cirugía, por lo cual es importante administrarle antibióticos al paciente.

En ciertos casos muy particulares, se podría indicar incisiones de cuello vesical aunado a la resección transuretral de prostata, con lo cual se conseguiría un mejor resultado clínico. Se podría tambien realizar con cuchillo en frío (cold knife).

6) HIPERTERMIA PROSTATICA

Es un tratamiento menos invasivo y tambien menos efectivo. Puede ser definido como la administración de calor controlada, dirigida y definida hacia un sitio requerido, protegiendo los tejidos sanos circundantes de daños irreversibles.

Se reserva para aquellos pacientes que desean evitar un tratamiento quirurgico, o en pacientes de alto riesgo, por patologias asociadas, que lo hacen un mal candidato para terapias quirurgicas. Puede ser administrada por via transuretral o por via transrectal.

El paciente ideal es el que tiene un crecimiento prostático leve-moderado y un crecimiento minimo o mejor aún, ausente del lóbulo prostático medio intravesical.

Los resultados a corto plazo son entusiasmantes y la terapia se puede repetir, pero los resultados a largo plazo, hasta ahora, no son muy buenos. Se están estudiando y mejorando las especificaciones, para hacer que ésta tecnica sea más efectiva.

Los resultados en lo referente al estudio urodinámico son bastante discretos con una Qmax (flujo pico) mejorando 2-3 cc/seg y el score de sintomas (IPSS,AUAss,SPSP) mejorando aproximadamente 3 puntos. Usualmente no se observarán cambios significativos en el residuo urinario postmiccional, aspecto éste bastante curioso y que sin duda deberá ser aclarado con las investigaciones que se están llevando a cabo.

La complicación más frecuente, fué la necesidad de realizar cateterismos por retención aguda de orina, ésto se vé, aproximadamente en un tercio de los

pacientes sometidos a éste tipo de tratamiento. No hubo cicatrización concéntrica de cuello vesical, ni estrecheces de uretra frecuentes en las modalidades endoscópicas de tratamiento.

No encontramos trabajos de investigación, que reporten tasas de éxito a largo plazo o que reporten la tasa de retratamientos.

Es un procedimiento costoso, por lo cual es dificil de implementar masivamente y se podría prestar a utilizarlo más de la cuenta y en contra de las indicaciones precisas, para poder con ello sacar el costo de la inversión. Esto ha sido uno de los principales inconvenientes, con los consiguientes malos resultados de la tecnica.

Hemos observado, en los pacientes que se han tenido que someter a cirugia prostáticas, tipo RTUP o prostatectomia retropubica, que el hecho de haber sido sometidos previamente a procedimientos tipo hipertermia, provocará un endurecimiento de la glandula, así como un cambio del aspecto macroscópico(endoscopico) y tambien, desde el punto de vista, macroscopico y microscopico, que podría prestarse a confusión, no sólo para el urólogo, sino tambien para el anatomopatólogo que está evaluando el caso y además tendríamos que preguntarnos, si podría la hipertermia prostatica, a largo plazo, ocasionar una mala evolución de la cirugía prostática.

Todas éstas interrogantes, así como muchas otras, se dilucidarán con el tiempo, a través de estudios de investigación bien ideados.

El autor recomendará un algoritmo de comportamiento, para la conducción de los casos con crecimiento prostático benigno.

CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

Comentario final

Es indudable, que en lo referente al tema de la hiperplasia prostática, o como lo hemos querido denominar en éste libro, crecimiento prostatico benigno, casi todo ha cambiado.

Empezando por su nombre, el cual, como sabemos, es un termino histopatológico y por ende inapropiado, por lo que se ha sugerido cambiarlo por el de crecimiento benigno de la glandula prostática, dandole, un enfoque más actualizado del problema. Este crecimiento podría ser deominado crecimiento prostatico benigno sintomatico si ocasionara transtornos del vaciamiento y del llenamiento vesical.

Los sintomas que antes se denominaban genericamente como sintomas de prostatismo, ahora se denominan sintomas de vaciamiento vesical a los síntomas obstructivos y sintomas de llenamiento vesical a los síntomas irritativos.

Los que antes eran criterios de obstrucción urinaria, supuestamente de etiología prostática, ahora sabemos, que pueden tambien ser de origen vesical (por transtornos del musculo detrusor de la vejiga urinaria).

Lo que estudios como la uroflujometria, la videoendoscopia o inclusive los sintomas urinarios, y el tacto rectal, indicaban, la "necesidad" de someter a un paciente a cirugía prostática, por cuanto exhibían parámetros considerados como "obstructivos" hoy en día ya no es así.

Vemos como un paciente con videoendoscopia obstructiva, mejora llamativamente con tratamientos médicos (no quirurgicos) y vemos como una uroflujometria, supuestamente obstructiva, puede no significar obstrucción.

Aquella actitud del urologo, que con sólo los sintomas urinarios y un tacto prostático indicaba cirugía, pasó a la historia de la urología.

Hoy en día, gracias a la profunda investigación uroneurologica e histopatologica se han delineado mucho mejor, los parámetros a considerar como obstructivos y sobre todo se han descubierto, factores ajenos a la prostata, que se responsabilizan, como causantes de sintomas urinarios, que hasta hace menos de 10 años, eran señalados, inequivocamente, como de exclusiva responsabilidad prostática.

Se ha profundizado en el tema de la obstrucción urinaria de la salida vesical, gracias a estudios de microscopía electrónica sobre la vejiga, haciendonos entender, las graves repercusiones histológicas que tiene la fibra muscular lisa vesical, luego de años de estar sometida al esfuerzo de contraerse a pesar de un obstáculo, que lo representa la salida vesical obstructiva y con ello, nos ha dado la explicación de muchos casos, que no obtenían la respuesta que deseabamos con la cirugía "fracasos quirurgicos", que hoy sabemos que en un alto porcentaje, no se debían al acto quirurgico en sí, sino a factores vesicales (detrusor) o a factores uretrales, no considerados.

Por aspectos económicos, comerciales y tambien de investigación, han popularizado, tecnicas llamadas, "minimamente invasivas", que junto a los tratamientos farmacológicos con medicamentos que alteran el "tono" muscular de la glándula prostática (alfa-1 bloqueantes), y otros que alteran la fisiologia hormonal de la próstata, como los bloqueantes de la 5-alfa reductasa, como el Finasteride, se ha alterado, a mi entender, definitivamente, la linea de pensamiento habitual del urólogo, en lo que corresponde a enfermedades obstructivas de la glandula prostática.

Los algoritmos de comportamiento, han cambiado para siempre, por cuanto, debemos darle una gran importancia, a la opinion subjetiva del paciente, y además debemos ofrecerle de inicio, un tratamiento médico (no quirurgico), que pueda, en un momento dado, evitar ulteriores tratamientos, incluso más agresivos e invasivos.

No hay duda, que la época de mayor volumen de las resecciones prostáticas transuretrales, ha terminado, pero sin duda alguna seguirá siendo considerado un método terapeutico extraordinario cuando esté debidamente indicado.

Esto como en todo, debido quizás a un exceso de indicación quirurgica, que en muchas ocasiones, en un momento inapropiado, eran llevados a

quirofano, pacientes que en realidad no cumplian con todos los requisitos preoperastorios necesarios para precisar la indicación quirurgica, por lo menos en ése momento, llevando todo ésto a unos resultados en ocasiones no tan buenos, y en otras ocasiones verdaderamente malos, que reforzaron la tendencia de buscar otros "caminos" para los tratamientos de pacientes con obstrucción de la salida vesical, de etiologia prostatica, y colaborando para que el público en general, e inclusive el propio gremio médico, empezara a ver con desconfianza, los tratamientos médicos ofrecidos hasta ése entonces.

Es útil decir en éste punto que en la actualidad se están aclarando numerosos aspectos de la fisiologia y fisiopatologia del vaciamiento urinario asi como otras entidades o circunstancias que originan sintomat-logia urinaria, derrumbando el mito que decia que la prostata era practicamente la unica causante de los sintomas urinarios bajos bien sea irritativo (de llenamiento vesical) u obstructivos (de vaciamiento vesical)

Este conjunto de aspectos, junto con los altos costos que le ocasionaban al sistema de salud de los Estados Unidos de Norteamerica, dió un impulso mayúsculo y determinante, a las opciones "no quirurgicas" y entre ellas a las opciones farmacológicas. Hoy en día se habla de más de un 50% de disminución, en la casuistica quirurgica en los últimos 5 años, en referencia a prostatectomias endoscópicas y en relación a prostatectomias abiertas, en todo el mundo y en especial en los principales paises industrializados.

Este auge de los procedimientos "minimamente invasivos" para el tratamiento del crecimiento prostático benigno, incluyen aproximadamente 14 modalidades, pero nunca deberemos olvidar, que hay un incentivo económico evidente, que no debemos pasar por alto. Existe sin duda alguna, un gran interés comercial, lo que le resta significación.

Estos procedimientos no han sido desarrollados para superar en efectividad a los "optimos standard", como la resección transuretral de próstata. Se desarrollaron para disminuir la morbilidad de los procedimientos standart, con la esperanza de alcanzar resultados clínicos, por lo menos similares a la RTUP.

La conclusión más probable, es que los urólogos, deberán usar la tecnica o la combinación de tecnicas que se consideren más apropiadas, para lograr los mejores resultados con cada paciente en particular.

En cuanto a las opciones farmacológicas como los alfa-1 bloqueantes adrenergicos, asi como los inhibidores de la 5-alfa reductasa tipo el finasteride, son argumentos de primera linea, para comenzar un tratamiento, que podría ser el único, en casos de obstrucción sintomática de la salida vesical.

Es muy raro el caso, que vá directamente a cirugia prostática, sin pasar previamente de 6 a 12 meses, y a veces más, por los diferentes esquemas de la amplia gama de fármacos, que hoy en dia tenemos a disposición, entre los que se agregan, los fármacos antiandrogénicos, usados hasta hace poco, para casos de cáncer prostático y a fármacos de origen vegetal, englobados dentro de la denominada Fitoterapia, a la cual, se le había negado su aceptabilidad e ingreso a los mercados occidentales (norte-centro y sudamerica), pero que se está abriendo paso, como una opción más, no quirurgica. En regiones como Europa y Asia, tienen miles de años utilizandose.

Se está profundizando cada día más, en la historia natural de la enfermedad prostatica benigna, en sus factores etiologicos y en la posibilidad de detener, la evolución natural de la enfermedad, aspecto éste que se está logrando con los medicamentos como el Finasteride, e inclusive con los medicamentos que alteran el tono muscular de la próstata (alfa-1 bloqueantes adrenergicos).

Lo que si, es importante dejar bien claro, con el paciente, es que dichos medicamentos, hacen "sentir mejor al paciente", sin eliminar, en la mayoria de las casos, la obstrucción urinaria propiamente dicha, por lo cual, debemos advertirle al paciente, que las alternativas no quirurgicas, podrían retardar, el momento quirurgico ideal, haciendo que al retardarnos varios años, en realizar el tratamiento definitivo, podríamos hacer más propicio, la aparición de sintomas que ya no se deban exclusivamente a la próstata, sino a una vejiga miogenica, afectada de manera definitiva y que será muy dificil de recuperar.

Los aspectos constitucionales de la glandula prostática, en relación a la distribución "estroma-epitelio", luce a corto plazo, como algo trascendental, en lo que respecta al tipo de tratamiento que se deberá aplicar a la glandula prostatica, para poder obtener los mejores resultados, con el mejor pronostico e inclusive para poder obtener más confiabilidad en la interpretación de los resultados del antigeno prostatico especifico, en lo que se refiere a los programas de detección precoz del cáncer de próstata.

El aspecto calidad de vida, ha alcanzado a los pacientes afectados de crecimiento prostatico benigno sintomatico. Es éste, quizás, el aspecto, de cambio más trascendental, en lo referente, al manejo diario de los pacientes con sintomas urinarios molestos, ubicando muchas veces la "subjetividad" del paciente, por arriba de la "objetividad" del médico-urólogo y de sus exámenes específicos.

Esto, creo, sufrirá modificaciones y finalmente se ubicará en el sitio adecuado que deba tener, que no es otro, que aquel que no perjudique al final, el status urinario y general del paciente.

No nos olvidemos del aspecto psicológico de los pacientes afectados con proble mas prostáticos, que de una u otra manera, "evitan" en su gran mayoría, el enfrentarse a una posible terapia invasiva, por lo cual, estarán perjudicandose y afectando el "momento ideal de la terapia", para aliviar su salida vesical obstructiva.

Somos nosotros los urólogos, con nuestra constante actualización y con nuestra experiencia, los que deberemos asumir la actitud correcta.

Debemos esperar con tranquilidad a que pase éste "auge comercial", de las alternativas "no clásicas", para saber cuáles son efectivamente útiles y cuales no.

Aspectos como el residuo urinario postmiccional, son pruebas sencillas, pero de una gran significación, que nos traducirán si hay o no, eficacia miccional, en el paciente bajo estudio, en conjunto con los scores de sintomas y con las pruebas uroflujometricas.

En conclusión, hoy en día, debemos, tener en mente, que hay una mayor y más difundida información, de todos y cada uno de los problemas urinarios,

entre ellos el prostático y que debemos inicialmente, utilizar alternativas médicas, pero con un gran criterio, sin perder de vista al paciente, con controles periodicos sistemáticos y con una gran consideración, hacia los aspectos subjetivos, sin que éstos afecten la salud final de nuestros enfermos.

BIBLIOGRAFIAS
CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO

1.Steven A.Kaplan,John H.Wasson,Roger S.Kirby and H.Logan Holtgrewe. BPH: Where are we in 1996? Proceedings of a Seminar held in Orlando,Florida in conjunction with the 1996 AUA Annual Meeting. AUA News-September/October 1996,pags 25-27.

2.Steven A. Kaplan and Norman M.Kaplan Alpha-Blockade: Monotherapy for Hypertension and Benign Prostatic Hyperplasia.Urology 48(4),541-550 October 1996

3.Jeffrey M.Monda,Joseph E. Oesterling.Medical Management of Benign Prostatic Hyperplasia:An Update. Mayo Clinic and Mayo Foundation. Medscape-Web Si-tes.

4.James W.Cooper, Robert W.Piepho. Cost-Effective Management of Benign Prostatic Hyperplasia.Drug BenefitTrends 7(8):10-12,15,19-22,32-33,48, 1995. Medline Search-Web Sites.

5. Arrighi HM. Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. Prostate, 16:253-261,1990

6.Shapiro E. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Journal of Urology 147: 1293-1297,1992.

7.Abrams PH. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. British Journal of Urology 51:129-134,1979.

8.Hinman F Jr. Overview-Basis for clinical management in: Benign Prostatic Hyperplasia. Vol II. A workshop sponsored by the division of Kidney, urology, and hematology diseases of the National Institute of Arthritis, Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, Md, National Institutes of Health, 1985 pp 201-209

9.Caine M. Alpha-adrenergic mechanisms in dynamics of benign prostatic hypertrophy Urology. 32 (suppl): S16-S20,1988.

10. Chapple CR A 3-month double-blind placebo-controlled trial of doxazosin as a treatment for benign prostatic hyperplasia obstruction. Neurourol Urodynamics 10:298-299,1991.

11.Whitfield HN. The effect of adrenergic blocking drugs on out-flow resistence. British Journal Urol 47: 823-827, 1976.

12.Gormley GJ. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. New England Journal Of Medicine, 327: 1186-1191,1992.

13.Kirby RS. Finasteride in the management of benign prostatic hyperplasia. A urodynamic study. British Journal of Medicine 70-65-72,1992.

14.Kirby RS. A urodynamic study of a 5-alpha-reductase inhibitor in the treatment of intravesical obstruction due to BPH. Neurourology-Urodynamics, 10:300-301,1991.

15. Bosch RJ.Treatment of Benign prostatic hyperplasia by androgen deprivation. Effects on prostate size and urodynamics parameters. Journal of Urology 141:68-72,1989.

16. Barry MJ. Watchful waiting vs.immediate transurethral resection for symptomatic prostatism: The importance of patient preference. JAMA 259 259: 3010-3017,1988.

17.Flood AB.Assesing symptom improvement after elective prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. Arch Intern Med 152: 1507-1512, 1992

18. Mebust WK .Transurethral prostatectomy: Immediate and postoperative complications: A study of 13 participating institutions evaluating 38.885 patients. Journal of Urology 141:243 247, 1989.

19. Weis KA.The costs of prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. Prostate 22:325-334, 1993

20.Lepor H. Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. Journal of Urology 141: 1283-1289, 1989

21.Monda JM Medical treatment of BPH: 5-alpha reductase inhibitors and adrenergic antagonist.Mayo Clinic Proceeding 68:670-679 ,1993

22. Roehrborn CG. Rationale for non-surgical methods of BPH treatment: Assessment of therapeutic response. 1992 International Symposium on Biology of Prostate Growth, pp 1-6

23. Brawer M. Efficacy and safety of teratozin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia: A new double-blind study. Journal Urology 147 (sup A): 365A,1992

24. Lepor H. Long-term safety and efficacy of teratosin, a selective alpha-1 blocker, in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) .AUA Podium Presen-tation. Washington DC May 1992.

25. Lepor H . A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Journal Urology 148:1-8,1992.

26.Te Alexis E,Reis R,Kaplan SA.TVP: A new modification of TURP. Contemporary Urology. May 1995.Vol 7 #5 74-83.

27. Holtgrewe HL How to use the new federal guideline for BPH. Contemporary Urology. Nov 1994 Vol 6#11 58-62

28. Elbadawi A. What role for the prostate in BPH-associated voiding dysfunction? Contemporary Urology. Aug 1994. Vol 6# 8 29-40.

29.Elbadawi A. BPH-associated voiding dysfunction: Detrusor is pivotal. Contemporary Urology. Sep 1994. Vol 6 #9 21-38

30.McConnel JD, Godwasser B, Marberger M.BPH: what really works? Contemporary Urology. April 1995.Vol 7 #4 76-90.

31. Razvi H,Densted JD. Lasers in Urology: A broad spectrum of Uses. Contemporary Urology. Feb 1996, Vol 8 #2, 32-46

32. Carlin BC,Kessler JI,Seftel AD,Krane RJ. Reducing the complications of TUR syndrome. Contemporary Urology. Feb 1996.Vol 8#2 13-20.

33. Somers WJ, Badalament RA. When do symptoms add up to PBH? Contemporary Urology, May 1994,Vol 5#5 34-40.

34. Rifkin MD.Ultrasound of the Prostate. Raven Press 1988. Prostate and seminal vesicle size determination 93-100. Sonographic approach to the diagnosis of prostatic disease. 101-112.

35. O´Leary MP. What is the AUA symptom index for BPH, and how is it used? Contemporary Urology. Feb 1994. Vol 6#2 17-23.

36. Oesterling JE,Monda JM. A new reality for urology: Drugs that alleviate BPH symptoms. Contemporary Urology. Jan 1994. Vol 6#1 46-60.

37.Lepor H.Practical cases in urology. Non surgical treatment of Benign Pros-tatic Hyperplasia. Series XV .Office of Education. American Urological Associa-tion.

38. Ezz El Din K,Kou WF, de Wildt M, Kilmeney L, Debruyne FM,de la Rosette JJ. Reliability of the International Prostate Symptom Score in the Assessment of patients with lower urinary tract symptoms and/or benign prostatic hyperplasia. J Urol Vol 155#6 1959-1964. June 1996.

39.Hunter DJW,Berra-Unamuno A, Martin-Gordo A. Prevalence of Urinary symptoms and other urological conditions in spanish men 50 years old or older. J Urol Vol 155#6, 1965-1970. Jun 1996.

40. Kaplan SA, Olsson CA,Te AE.The American Urological Association Symptom Score in the evaluation of men with lower urinary tract symptoms: at 2 years of followup, does it work? J Urol Vol 155#6 1971-1974 June 1996.

41. Editorial:The American Urological Association Symptom Index-Concerns and Confirmation. JUrol Vol 155 #6 1975-1976 Jun 1996.

42. Detrusor Contractility and Compliance.Characteristics in adult male patients with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. JUrol Vol 155#6 1995-2000, June 1996.

43.Van Venrooij GE,Boon TA. The value of symptom score quality of life score, maximal urinary flow rate, residual volume and prostate size for the diagnosis of obstructive benign prostatic hyperplasia: A urodynamic analysis. J Urol Vol 155 #6 June 1996,2014-2018.

44. Resnick MI,Goldman SM. Urological Ultrasonography 91 st Annual Meeting AUA. Orlando 1996.

45. Kaplan SA,Holtgrewe HL, Kirby RS,Wasson JH BPH: Where are we in 1996. 91 st Annual Meeting AUA. Orlando 1996.

46. Chute CG,Panser LA,Girman CJ,Oesterling JE,Guess HA,Jacobsen SJ, Lieber MM. The Prevalence of Prostatism: A population-based survey of urinary symptoms. JUrol Vol 150 ,85-89 July 1993.

47.Girman CJ,Jacobsen SJ,Guess HA, Oesterling JE,Chute CG,Panser LA, Lieber MM. Natural history of Prostatism:Relationship among symptoms. Prostate volume and peak urinary flow rate. J Urol. Vol 153 May 1995 1510-1515.

48. Lepor H. Counseling patients on BPH progression and appropiate management techniques.The Role of medical therapy in preventing or delaying BPH progression. 91st Annual.Meeting AUA Orlando 1996.

49. Tsukamoto T,Kumamoto Y,Masumori N,Miyake H,Rhodes T,Girman CJ,Guess HA,Jacobsen SJ,Lieber MM. Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar american study. J Urol Vol 154. 391-395 Aug 1995.

50. Schafer W. Bladder outflow obstruction: Urodynamic Measurement and data analysis. AUA 91st Annual Meeting Orlando 1996.

51. McConnell JD.Advanced Imaging Course Office of Education AUA. Resnick MI. Oct 15, 1994 Las Vegas, Nevada. Prostate Cancer Detection.Screening for Prostatic Carcinoma.

52.Coffey DS,Walsh PC.Clinical and experimental studies of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am .Vol 17 #3 461-475,Aug 1990.

53.McNeal J. Pathology of Benign Prostatic Hyperplasia. Insight into etiology. Urol Clin North Am. Vol 17#3,477-486, Aug 1990.

54. Shapiro E. Embriologic development of the Prostate.Urol Clin North Am. Vol 17 #3 ,487-493, Aug 1990.

55.Barry MJ. Epidemiology and Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia.Urol Clin North Am Vol 17#3 ,495-507,Aug 1990.

56.Christensen MM,Bruskewitz RC. Clinical Manifestations of Benign Prostatic Hyperplasia and indications for therapeutic intervention. Urol. Clin North Am. Vol 17 #3 517-535,Aug 1990.

57. McClennan BL. Diagnosis Imaging evaluation of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am, Vol 17#3, 517-535,Aug 1990.

58. Siroky MB. Interpretation of Urinary Flow Rates. Urol Clin North Am. Vol 17#3, 537-542,Aug 1990.

59. Multichannel Urodynamic Studies in men with Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. Vol 17#3,543-552,Aug 1990.

60.Schafer W. Principles and Clinical Application of advanced urodynamic analysis of voiding function. Urol Clin North Am. Vol 17 #3 553-566 Aug 1990.

61. Mebust WK.Transurethral Prostatectomy. Urol Clin North Am. Vol 17 #3,575-585,Aug 1990.

62.Holtgrewe HL. American Urological Association Survey of Transurethral Prostatectomy and the Impact of changing Medicare Reimbursement. Urol Clin North Am. Vol 17#3, 587-593, Aug 1990.

63.Hofer DR, Schaeffer AJ. Use of antimicrobials for Patients undergoing Prostatectomy. Urol Clin North Am. Vol 17 #3, 595-600 Aug 1990.

64. Orandi A. Transurethral resection vs transurethral incision of the Prostate. Urol Clin North Am. Vol 17#3 601-612, Aug 1990.

65. Lue TF. Impotence after Prostatectomy.Urol. Clin of North Am Vol 17#3 613-620, Aug 1990.

66.Christensen MM,Aagaard J, Madsen PO.Transurethral Resection vs transurethral Incision of the Prostate. A prospective randomized study. Urol Clin North Am Vol 17#3, 621-630, Aug 1990.

67.Wein AJ. Evaluation of treatment response to drugs in Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. Vol 17#3 631-640. Aug 1990.

68.Caine M. Alpha-Adrenergic Blokers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. Vol 17#3 ,641-649,Aug 1990.

69.Lepor H. Role of Long-acting Selective Alpha-1 Blokers in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. Vol 17#3, 651-659, Aug 1990.

70.McConnell JD. Androgen Ablation and Blockade in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. Vol 17#3, 661-670, Aug 1990.

71. Dowd JB, Smith III JJ. Balloon dilatation of the Prostate. Urol Clin North Am. Vol 17#3 671677, Aug 1990.

72. Jaule P, Jemkins SA, West C, Parsons KF. Quantification of voiding dysfunction in patients awaiting transurethral Prostatectomy. J Urol Vol 156, 1014-1019. Sept 1996.

73. Win Witjes PJ,de Wildt MJ, Rosier PFW, Caris CTM, Bebruyne FMJ, De la Rosette JMCH. Variability of Clinical and Pressure-flow study variables after 6 months of watchful waiting inpatients with lower urinary tract symptoms and Benign Prostatic Enlargement. J Urol Vol 156, 10261034 Sep 1996.

74.Bruskewitz R Kaplan SA, Mc Connell JD,Roehrborn CG, Treiger B. BPH: Patient Evaluation. AUA Annual Meeting San Francisco 1994.

75.Cooner WH.Various methods of Volume Determinations by Trus.Prostate Cancer-Diagnosing it and assessing its significance. AUA 89th Annual Meeting 1994-San Francisco.

76. Smith J Jr. Lasers in Prostate Surgery.89th Annual Meeting AUA 1994-San Francisco.

77.Cockett ATK, Aso Y,ChatelainC, Denis L, Griffiths K, Khoury S, Murphy G The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Proceedings. World Health Organization 1991.

78. Kirby R, Christmas T. Benign Prostatic Hyperplasia Gower Medical Publishing 1993.

79. Rosier PF,de Wildt MJAM,Debruyne FMJ,Wijkstra H,De la Rosette JJMCH. Evaluation of Detrusor activity during micturition in patients with benign prostatic enlargement with a clinical nomogram.J Urol Vol 156,473-479 Aug 1996.

80. Padley RJ,Olson PJ,Wankegan IL,Oesterling JE, Roehrborn CG. Education and socio-economic status influence patterns of response to therapy with the Alpha adrenergic receptor blocker teratosin and placebo in men with clinical benign pros-tatic hyperplasia (BPH) Hycat Investigator Group. J Urol. Vol 157 #4 April 1997.

81. Witjes WPJ,De la Rosette JMC, Denovan JL,Peters TJ,Abrams P,Kay HE,Hofner K,Kinn AC, Walter S. The ICS-BPH study: International differences in lower urinary tract symptoms and related bother. J Urol Vol 157 #4 April 1997.

82.Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P,Bartsch G,Jardin A. Cultural differences in perception of benign prostatic hyperplasia(PBH) symptoms and impact in the pros-pective European doxazosin and combination therapy trial (predict).J Urol Vol 157 #4 April 1997

83. Bernier P,Montoya JD,Sech SA,Barnboym E,Brown S,Gregory A,Roehrborn CG, "Placebo effects" regarding peak flow rates and symptom scores in BPH trials are partially artefacts due to exclusion criteria. J Urol Vol 157 #4 April 1997.

84. Nitti VW,Combs AJ. Voiding dysfunction in young men, J Urol Vol 157 #4April 1997.

85. Barry M,Lepor H. Filling and voiding subscores of the AUA symptom index in a trial of tamsulozin for benign prostatic hyperplasia (BPH). J Urol Vol 157#4 April 1997.

86.Ramsdell J,Anderson K,Hanson K,Paulik V,Kusek J,Zorn B, Rochan J. Relationship of symptom scores to health status in benign prostatic hyperplasia: analysis of the medical treatment of prostatic symptoms trial. MTOPS Research Group. J Urol Vol 157 #4 April 1997.

87.Overland GB, Vada K,Vatten L. Prostate volume peak urinary flow rate, residual urine, urinary symptoms and benign hyperplasia of the prostate in a popu-lation based study in Norway. J Urol Vol 157 #4 April 1997.

88.Luckacs B,Comet D,Doublet JD, Gattegno B.Correlation between patients perceived sexuality and symptom severity (IPSS) 2.829 BPH symptomatic French men treated with alfuzosin during 12 months. J Urol Vol 157 #4 April 1997.

89.Roehrborn CG,Sech SM, Girman CJ,Rhodes T,Bell B, Hanson KA,Jacobsen SJ,Lieber MM,Collins GN,Garraway M. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination (DRE) and measured by transrectal ultrasonography (TRUS). J Urol Vol 157 #4 April 1997.

90.Lukacs B,Doublet JD, Comet D,Gattegno. One-year assessment of symptoms (IPSS) and health related quality of life (HRQL)(9-item BPH specific questio-nnaire)(BPHQoL9) in 2.829 symptomatic BPH-patients treated with alfuzosin (General Practice). J Urol Vol 157 #4 April 1997.

91.Meares Jr EM, Sant GR. Differential Diagnosis of Prostate Disorders Merckttuman Health Division. Gower Medical Publishing.

92. Schaeffer AJ. Diagnostic Decisions-Prostatitis Vol 1#2 Special Guest Editor.

93.Kirby R,Garraway M,Holtgrewe HL,Lieber MM,Rasmusson GH,Tueter K. BPH: A medical priority higlights of Symposium Management of BPH. Annual Meeting Argentine Society of Urology.Buenos Aires May 1995.

94.BPH:Where are we in 1996. AUA 1996 Annual Meeting-Convention Highlights. Orlando Florida 1996.

95.Chapple CR,Crowe R,Gilpin SA,Gosling J, Burnstock G. The innervation of the Human Prostate Gland: The Changes associated with benign enlargement J Urol 146: 1637-1644,1991.

96.Garraway WM,Collins GN, Lee RJ. High Prevalence of Benign Prostatic Hypertrophy in the Community Lancet 338:469-471,1991.

97.Evans JWH,Singer M,Chapple CR,McCartney N,Coppinger SWV, Milroy EJG. Haemodynamic Evidence for Preoperative Cardiac Stress during transurethral Prostatectomy: Preliminary Communication. Br J Urol 67:376-380,1991.

98. Lepor H,Henry D, Laddu AR. The Efficacy and Safety of Teratozin for the treatment of symptomatic BPH. Prostate 18:345-355,1991.

99.Rosenkilde P, Pedersen JF,Meyhoff HH. Late Complications of Prosrtakath Treatment for Benign Prostatic Hypertrophy.Br J Urol 68:387-389,1991.

100.Baert L,Willemen P, Ameye F, Petrovich Z.Treatment Response with transurethral microwave hyperthermia in different forms of Benign Prostatic Hyperplasia: A preliminary Report. Prostate 18:315-320,1991.

101.Stawarz B, Szmigielski S, Ogrodnik J, Astrahan M, Petrovitch Z. A comparison of Transurethral and Transrectal Microwavw hyperthermia in poor sur-gical risk Benign Prostatic Hyperplasia patients. J Urol 146:353-357,1991.

102.Aguilera RS, Espina GR, Aldora RR,Lopez JP, de Castro AF. Local Hyperthermia in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: Assessment of 100 pa-tients Eur Urol 20:9-11,1991.

103. Malloy TR,Carpiniello VL, Wein AJ,Payne C,Wuchinich D. Bladder outlet obstruction treated with transurethral ultrasonic aspiation: One-Year Followup on 59 patients. Urolohy 37:512515,1991.

104. Smith Jr JA,Stein BS,Benson Jr RC. Lasers in Urology Surgery. Chapter 7.Benign Prostatic Hypertrophy. Smith Jr JA. pags 83-101. Mosby 1994.

105.Clinical Practice Guideline-Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). U.S Department of Health and Human Services. Agency for Healt Care Policy and Research (AHCPR)

106.Speakman M,Davidson J. Prostatic Disease-When to refer. Science Press-London, Merck-Sharp & Dohme.

107. Griffiths K.Prostate Disease-Observer. Vol 1#5 Complit Systems Ltd. Guest Editor. Merck Co USA.

108.Labasky RF. Practical urodynamics for evaluating neurogenic bladder. Contemporary Urology. Vol 7#1,17-29. Jan 1995.

109. Fuchs G,Gutierrez-Aceves J. Efficiency of Prostate tissue removal comparison of regular loop resection (TURP) vs transurethral electrovaporization (TUEVAP). Urotrends-Current Developments. Spring 1997 Vol 2#2.

110.Blute Ml, deWildt M. Transurethral microwave thermotherapy for BPH. Contemporary Urology. Vol 8 #10, 66-80.Oct 96.

111. Cross CA, Cepedes RD,McGuire EJ. Individualizing the approach to the unstable bladder. Contemporary Urology. Vol 8#6 June 1996.

112. Rabin JM,Badlani GH. Detecting detrusor instability with the vesicova-ginal holter. Contemporary Urology. Vol 8#8, 36-48.Aug 96.

113. Chan AS,Ouslander JG. The problem of incontinence in the elderly. Problems in Urology. Vol 4 #1, 138-155. March 1990.

114. Move JW. The problem of postprostatectomy Incontinence. Problems in Urology. Vol 4#1, 108123. March 1990.

115. Stone AR.The management of detrusor instability. Problems in Urology. Vol 4 # 1, 24-36. March 1990.

116. Lepor H. Medical Therapy for benign prostatic hyperplasia. Urology Vol 42 #5, 483-501. Nov 1993.

117. Oesterling JE. Drug Therapy. Benign Prostatic Hyperplasia. N Eng J of Medicine. Vol 332#2, 99 109. Jan 1995.

118. Garraway WM, Kirby RS. Benign Prostatic Hyperplasia: Effects on quality of life and impact on treatment decisions. Urology Vol 44#5, 629-636. Nov 1994.

119. Ahmad S, Khan NZ. Medical Management of Prostatic Hyperplasia. Pharmacy Times. Feb 1995.

120. Kaplan SA, Soldo KA, Olsson CA.Effect of dosing regimen on efficacy and safety of Doxazosin in normotensive men with symptomatic prostatism: A pilot study. Urology Vol 44 #3, 348-352, Sep 1994.

121. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC,Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. N Eng J of Medicine, Jan 1995

122. Kirby RS, Chrisholm G, Chapple C, Hudd C, Swallow M, Shore D. Shared care between general practitioners and urologist in the management of Benign Prostatic Hyperplasia: A survey of attitudes among clinicians. J Royal Society of Medicine Vol 88 284-288 May 1995.

123. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Panser LA, Chute CG, Oesterling JE, Lieber MM. Do prostate size and urinary flow rates predict Health Care-seeking behavior for urinary symptoms in men? Urology Vol 45 #1, 64-70. Jan 1995.

124. Jacobsen SJ, Guess HA, Panser L, Girman CJ, Chute CG, Oesterling JE, Lieber MM A population-based study of Health care-seeking behavior for treatment of urinary symptoms. The Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status among men. Arch Fam. Med 2: 729-735, 1993.

125. Yamada S, Tanaka C, Ohkura T, Mori R, Kimura R, Inagaki O, Honda K, Kawabe K. High-affinity specific [3H] tamsulosin binding to alfa 1 adrenoceptores in human prostates with benign prostatic hypertrophy. Urol Res22:273-278. 1994.

126. Gann PH, Hennekens CH, Longcope C, Verhoek-Oftedahl W, Grodstein F, Stampfer MJ. A prospective study of Plasma Hormone level´s, nonhormonal factors and development of Benign Prostatic Hyperplasia.The Prostate 26:40-49(1995).

127.Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Icek,Norma DIAS, Multicenter StudyGroup. Doxazosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. J Urol Vol 154,110-115 Jul 1995.

128. Janknegt RA,Chappel Cr, Doxazosin Study Group. Efficacy and Safety of the Alpha-1 Blocker Prostatic Hyperplasia. Analysis of 5 studies. EUR Urol 1993. 24:319-326

129. Altwein JE. Treating the whole patient: BPH and beyond.Eur Urol Vol 29(Suppl 1) 49-50,March 1996.

130. Altwein JE. Individualization of Treatment in Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol 29(suppl 1) 2-6, March 1996.

131. Boyle P, Nafralov P. Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia: Current Perspectives. Eur Urol 29(Suppl 1) 7-11, March 1996.

132. Riehmann M, Bruskewitz RC. Focus on Surgery. Transurethral Incisions of the Prostate. Urology Int. Vol 1 #1 Jan 1994.

133.Chodak GW. Special Feature. The role of Laparoscopic Lymphadenectomy in the management of Carcinoma of the Prostate. Urology Int. Vol 1 #1 Jan 1994.

134. Kirby RS.Clinical Trials: Impact on Urology Practice. Benign Prostatic Hyperplasia. Urology International Vol 1#1 Jan 1994.

135.Schulman CS, Zlotta A. Transurethral Needle ablation of the Prostate (TUNA): A new anaesthesia-free office Procedure for Treatment of Benign Pros-tatic Hyperplasia using radiofrequency Energy. Urology International Vol 1 #1 July 1994.

136. International Society of Urology. Prostate Disease: A medical Priority. Highlights. Sydney, Australia Sep 18,1994.

137. Stephenson TP. The interpretation of conventional urodynamics. Urodynamics,Principles, practice and application. Ch 9,111-132.Churchill Livingstone.

138. Chapple C,Turner Warwick R Bladder outflow obstruction in the male.Ch 17,233-256, Urodynamics, Principles, practice and application.

139. Kirby R, Fitzpatrick J, Kirby M, Fitzpatrick A. Shared Care for Prostatic Diseases. ISIS Medical Media. Merck Frosst Canada Inc.

140. Hall JC. Antimicrobial Prophylaxis for Patients undergoing transurethral Resection of the Prostate. Clinical Drug Investigation Supplement Vol 9 Supp 1; 1-47,1995.

141.Klimberg IW,Locke R, Dersch AW, Taub HC .TURP as same-day-surgery. Contemporary Urology Vol 8 #1 Nov 1996.

142. Lepor H, Williford WO,Barry MJ,Brawer MK,Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. La eficacia del Teratozin, la finas-terida o ambos en la Hiperplasia Prostatica Benigna. N Eng J of Med. Vol 335 #8, 533-539, Ago 1996.

143. Einhorn C. Diagnosing and treating benign Prostatic Hyperplasia. Innovations in Urology Nursing. Benigns Prostatic Hyperplasia. Vol 5#4, 1995

144. Fitzpatrick JM. High Intensity Focused Ultrasound. Urology International. Vol 3 #2 April 1996.

145. Abrams P.Winds of Change, BPH,BPE,BPO or BOO? Be specific. Urol International. Vol 3#2 April 1996.

146. Mebust WC.The real impact of the AUA practice parameters. Contemporary Urology. Vol 8#9 Sept. 1996.

147. Gottfried HW, Hautmann RE. European Experience of Laser Treatment of BPH. Urology International Vol 3 #1 Jan 1996.

148. Kaplan SA, Meade-D´Alisera P,Quiñones S, Soldo KA. Doxazosin in phy-siologically and Pharmacologically normotensive men with benign prostatic hyper-plasia. Urology 46(4) 512-518, 1995.

149. Kirby RS. Doxazosin in Benign prostatic Hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. Urology 46(2), 182-187, 1995.

150. Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM. Doxazosin. An Update of its Clinical Pharmacology and Therapeutic applications in Hypertension and Benigns Prostatic Hyperplasia. Drugs 49(2) 295-320 (1995).

151. McNicholas TA. Lasers for Prostatic Surgery: A Reviwe. Urology International. Vol 4 #1 Jan 1997.

152. Marks LS,Partin AW, Gormley GJ, Dorey FJ, Shery ED, Garris JB, Subong ENP, Stoner E, De Kernion JB. Prostate Tissue composition and response to Finasteride in men with symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. Journal of Uro-logy Vol 157,2171-2178 June 1997.

153. Luttwak Z, Lask D, Abarbanel J, Manes A, Paz A, Mukamel E. Transvesical Prostatectomy in elderly patients.J Urol Vol 157,2210-2211 June 1997.

154. Madsen FA, Bruskewitz R, Kabalin JN. Laser Prostatectomy or TUIP for BPH? Contemporary Urology. Vol 8#1,56-68. Jan 1996.

155. Ortega AM, Cunha BA. The perplexing nature of Prostatitis. Contemporary Urology.Vol 9#5 ,73-80. May 1997.

156. Smith Jr JA. Practical Cases in Urology. Lasers in Urology AUA. Series XVI #1. Wein A.

157. Finkbeiner AE, BarbourGL, Bissada NK. Pharmacology of the Urinary Tract and the Male Reproductive System. Appleton Centory-Crofts. New York.

158. Seidmon EJ, Hanno PM. Current Urologic Therapy #3. W.B Saunders Co, 1994.

159. Harrison-Gittes-Perlmutter-Stamey-Walsh. Campbell´s Urology. Fifth Ed. Vol I,II,III. Saunders Company 1979.

160. Walsh PC, Retik AB, Darracott Vaugh E, AJ Wein. Campbell´s Urology. 7th Ed. Vol I,II,III. Saunders Company 1994.

161. Jacobsen SJ,Girman CJ,Guess HA, Rhodes T,Oesterling JE, Lieber MM. Natural History of Prostatism. Longitudinal changes in voiding symptoms in Commu-nity men. J Urol Vol 155,595-600 Feb 1996.

162. Coleman BG. Igaku-Shoin . Genitourinary Ultrasound: A Text Atlas. New York Ed. 1988.

163. Third Ed. Resnick MI, Rifkin MD. Ultrasonography of the Urinary tract. Williams&Wilkins Chapter 10.

164. Mc Laughlin TC. Advanced Prostate Ultrasonography. Course IC #72 AUA. Annual Meeting San Antonio Texas 1993.

165. McLeary RD Transrectal US of the prostate: Normal anatomy, variants, cancer&biopsy. Applied Radiology. Feb 1992.

166. Darracott Vaughan E Jr Seminars in Urology. Ed. Vol 12#4 Nov 1994. Urologic Ultrasonography Resnick MI. Guest Editor.

167. Resnick MI. Prostatic Ultrasonography. 1990. B.C Decker Incorporated.

168. Fornage BD. Ultrasound of the Prostate. Wiley J and Sons Ed. 1988.

169. Advances in Benign Prostatic Hyperplasia Urologic Clinics of North America. Vol 22#2 May 1995.

170. Geriatric Urology. Urologic Clinics of North America. Vol 23 #1 Feb 1996.

171. Urodynamics I. Urologic Clinics of North America. Vol 23 #2 May 1996.

172. Urodynamics II. Urologic Clinics of North America Vol 23 #3 Aug 1996.

173. De Kernion JB, Howards SS. Prostate and Benign Prostatic Hyperplasia. Ch 20. 161-191. Year Book of Urology 1996. Mosby Ed.

174. De Kernion JB, Howards SS .Prostate and Benign Prostatic Hyperplasia Ch 15. 141-161. Year Book of Urology 1995. . Mosby Ed.

175. Gillenwater JY,Howards SS. Prostate and Benign Prostatic Hyperplasia Ch 17, 135-162. Year Book of Urology 1994. Mosby Ed.

176. Gillenwater JY, Howards SS. Prostate and Benign Prostatic Hyperplasia Ch. 18, 137-167. Year Book of Urology, 1993. Mosby Ed.

177. Gillenwater JY, Howards SS.Prostate and Benign Prostatic Hyperplasia Ch 20 131-144. Year Book of Urology 1992. Mosby Ed.

178. Rohrmann D, Levin RM, Duckett JW, Zderic SA. The decompensated detrusor I: The effects of Bladder outlet obstruction on the use of intracellular calcium stores. J Urol Vol 156,578-581, Aug 1996.

179. Klinger HC, Schatzl G, Stulnig T, Scmidbauer CP, Marberger M. Age re-lated urodynamic changes in patients with Benign Prostatic Hyperplasia. Madersba-cher. J Urol Vol 156, 1662-1667. Nov 1996.

180. El Din KE, Wildt MJAM, Rosier PFW, Wijkstra H, Debruyne FMJ, La Rosette JJ MC. The correlation between urodynamic and cystoscopic finding in el-derley men with voiding complaints. J Urol Vol 155, 1018-1022 March 1996.

181. Boyle P, Gould L, Roehrborn CG. Prostate Volume predicts outcome of Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia with Finasteride: metaanalysis of ran-domized clinical Trials.Urology. 48(3) 398-405. Sept 1996.

182. Ekengren J, Hahn RG. Complications during transurethral vaporization of the Prostate. Urology Vol 48 #3 424-427. Sept. 1996.

183. Waalwijk ESC,Ambergen AW,Janknegt RA. Detrusor activity index: Quantification of Detrusor overactivity by ambulatory monitoring. J Urol. Vol 157 #2 531-533. Feb 1997.

184. Cherrie RJ, Young RA, Cattolica EV.The safety of overnight hospitalization for transurethral prostatectomy: A prospective study of 200 patients. J Urol Vol 157#2 531-533 Feb 1997.

185. Report of a unique meeting between the alpha-blocker subcommittee and the pharmaceutical industry. Urology Vol 48#5 665-667 Nov 1996.

186. Gerber GS. The role of urodynamic study in the evaluation and management of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hy-perplasia Urology Vol 48 #5 668-675 Nov 1996.

187. Advances in Urologic Ultrasound. Urologic Clinics of North America Vol 16#4 Nov 1989.

188. De la Rosette JJMCH, de Wildt MJAM, Hefner K, Carter SSt.C, Debruyne FMJ, Tubaro A. High Energy Thermotherapy in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of theEuropean Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. J Urol Vol 156 #1 97-102 July 1996.

189. Lowe FC, Ku JC. Phytotherapy in treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A critical review. Urology Vol 48 #1 12-20 July 1996.

190. Issa MM. Transurethral Needle ablation of the Prostate: Report of initial United States Clinical Trial. J Urol Vol 156 # 2 part 1/2 413-419. Aug 1996.

191. Sanda MG, Doehring CB, Binkowitz B, Beaty TH, Partin AW, Hale E, Stoner E, Walsh PC. Clinical and Biological characteristics of familial benign prostatic Hyperplasia. J Urol Vol 157 #3. 876-879 March 1997.

192. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, De la Rosette JJMCH, Porru D, Thuroff JW and The International Continence Society "Benign Prostatic Hyper-plasia"Study Group. The International Continence Society Benign Prostatic Hyper-plasia Study: The Bothersomeness of Urinary Symptoms. J Urol 1997 Vol 157 #3 885-889 March 1997.

193. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, Girman CJ, Chute CG, Guess HA, Oesterling JE, Lieber MM, Jacobsen S. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a poulation-based study. J.Amer J Epidemiol 142:965-1995.

194. Barry MJ, Fowler Jr FJ, Bin L, Pitss JC, Harris CJ, Mulley Jr AG. The natural history of patients with benign prostatic Hyperplasia as diagnosed by North American Urologist. J Urol Vol 157 #1 10-15 Jan 1997.

195. Van de Beek C, Stoevelaar HJ, McDonnell J, Nijs HGT, Casparie Af, Janknegt RA.. Interpretation of uroflowmetry curves by urologists. J Urol Vol 157 #1 164-168 Jan 1997.

196. Patel A, Fuchs GJ, Gutierrez-Aceves J, Ryan TP. Prostate Heating patterns comparing electrosurgical transurethral resection and vaporization: A pros-pective randomized study. J Urol Vol 157, 169-172. Jan 1997.

197. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of teratozin, Finas-teride, or both in Benign Prostatic Hyperplasia. New England J Med. 335:533-539, 1996.

198. Kaplan SA,Santarosa RP, Te AE.Transurethral Electrovaporization of the Prostate: One-Year Experience. Urology Vol 48 #6 876-881 Dec 1996.

199. Ekengren J, Hahn RG. Complications during transurethral vaporization of the Prostate. Urology Vol 48 #3 424-427 Sept 1996.

200. McGuire EJ. In Rodgers CH, Coffey DS, Cunha G et al Detrusor respon-se to obstruction .Eds Benign Prostatic Hyperplasia Vol II Bethesda Md: USPHS: NIH Publication # 87-2881, 1987: 227-230.

201. Lepor H, Slawin K, Dixon C, Steiner M. BPH-A Glimpse into the Future. Evening Seminar 92nd. Annual Meeting AUA 1997. New Orleans

202. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz R, Kaplan SA. Pharmacologic Mana-gement of BPH.AUA 92 Annual Meeting New Orleans 1997.

203. McConnell JD, Bruskewitz RC, Lepor H, Lieber M. Counseling patients on BPH progression and appropiate management techniques. AUA 91Annual Meeting Or-lando 1996.

204. Kaplan SA, Ikeguchi EF, Santarosa RP, Meade D´Alisera P, Hendricks J, Miller M, Te AE. Etiology of voiding dysfunction in men less than 50 years of age. Urology Vol 47 #6 Junio 1996.

205. Gerber GS, Kim JH, Contreras BA, Steinberg GD, Rukstalis DB. An observational urodynamic evaluation of men with lower urinary tract symptoms treated with doxazosin.Urology Vol 47 #6 840-844 Junio 1996.

206. Bazinet M, Peloquin F, Dessurlault J, Goyal M, Begin LR, Elhilali MM. Reassessment of nonplanimetric transrectal ultrasound prostate volume estima-tes.Urology Vol 47#6, 857 Junio 1996.

207. Luttwak Z, Lask D, Abarbanel J, Manes A, Paz A, Mukamel E. Transvesical Prostatectomy in elderly patients. J Urol Vol 157 #6, 2210-2211 Jun 1997.

208. Kaplan SA, Santarosa RP, Meade D´Alisera P, Fay BJ, Ikeguchi EF, Hendricks J, Klein L, Te AE. Pseudodyssynergia (contraction of external sphinter during voiding) misdiagnosed as chronic nonbacterial prostatitis and the role of biofeedback as Therapeutic option. J Urol Vol 157 #6, 2234-2237.Jun 1997.

209. Monda JF, Oeterling JE. Medical Management of Benign Prostatic Hyperplasia: An update. Medscape-World Wide Web.

210. Cooper JW, Piepho RW. MedScape World Wide Web. Cost Effective Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Drug Benefit Trends 7(8):10-12,15,19-22,32-33,48. 1995.

211. The relative proportion of stromal and epithelial Hyperplasia is related to the development of symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol 147:1293-1297, 1992.

212. Abrams PH. The assessment of Prostatic Obstruction from Urodynamic measurements and from residual urine. Br J Urol 51:129-134, 1979.

213. Hynnman F Jr.,Overview-Basis for clinical management in Benign Prostatic Hyperplasia. Vol II. A workshops sponsored by the division of Kidney,Urology and hematology diseases of the National Institute of Arthritis, Diabetes and Di-gestive and Kidney Diseases. Bethesda MD. National Institutes of Health 1985 pp 201-209.

214. Caine M. Alpha-adrenergic mechanisms in dynamics of Benign Prostatic Hypertrophy. Urology 32 (supp) S16-S20, 1988.

215. Chapple CR. A 3 month double-blind placebo-controlled trial of Doxazosin as a treatment for Benign Prostatic Hyperplasia obstruction. Neurourol Urody-namics 10:298-299, 1991.

216. Whitfield HN.The effect of adrenergic blocking drugs on outflow resistance. Br J Urol 47:823827, 1976.

217. Gormley GJ. The effect of Finasteride in men with Benign Prostatic Hyperplasia.N Eng J Med 327:1186-1191, 1992.

218. Kirby RS. Finasteride in the management of Benign Prostatic Hyperplasia. A urodynamic study. Br J Urol 70:65-72, 1992.

219.Kirby RS. A urodynamic study of a 5 alpha reductase inhibitor in the treatment of infravesical obstruction due to BPH. Neurourol Urodynamics,10:300-301, 1991.

220.Barry MJ. Watchful-waiting vs inmediate transurethral resection for symptomatic prostatism: The importance of patient preference. Jama 259: 3010-3017, 1988.

221.Flood AB. Assessing symptom improvement after elective prostatectomy for Banign Prostatic Hyperplasia. Arch Intern Med. 152:1507-1512, 1992.

222. Mebust WK.Transurethral prostatectomy: Inmediate and post-operative complications: A study of 13 partici pating institutions evaluating 38.885 patients. J Urol 141: 243-247, 1989.

223. Bosch RJ.Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by androgen deprivations. Effects on Prostate size and urodynamics parameters. J Urol 141:68-72, 1989.

224. Singer AJ, Starr A. Outpatient Transurethral Resection of the Prostate. Infect Urol 8(2):37-38, 61, 1995.

225. De la Rosette JJMCH, D´Ancona FCH, Debruyne FMJ. Current Status of Thermotherapy of the Prostate. J Urol 157: 430-438 Feb 1997.

226. Stein BS, Bihrle R, Issa MM, Lynch JH. Minimally Invasive Surgeries for BPH. 92 Annual Meeting AUA New Orleans 1997.

227. Roehrborn CG. Razones para incluir los bloqueadores alfa adrenergicos en las guias para el tratamiento de la hiperplasia prostatica benigna. European Urology 29 (suppl 1): 40-481996.

228. Peeling WB, Griffiths GJ. Imaging of the Prostate by ultrasound. J Urol 132:217-224 Aug 1984.

229. Henneberry M, carter MF, Neiman HL. Estimation of prostatic size by suprapubic ultrasonography. J Urol 121, 615-616. May 1979.

230. Miller SS, Garvie HH, Christie A. The evaluation of Prostate size by ultrasonic scanning: a preliminary report. Brit J Urol 35:187-191. 1973.

231. Blute ML.Transurethral Microwave thermotherapy: Minimally Invasive Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. Urology 50 #2:163-166. Aug 1997.

232. Naslund MJ.Transurethral Needle Ablation of the Prostate. Urology 50 #2: 167-172. Aug 1997.

233. Blomquist P,Ekbom A, Carlsson P, Ahlstrand C, Johansson JE. Benign Prostatic Hyperplasia in Sweden 1987 to 1994: Changing Patterns of Tretament, Changing patterns of Costs. Urology 50 #2: 214-220. Aug 1997.

234. Witjes WPJ, Wijkstra H, Debruyne FMJ, de la Rosette JMCH. Quantitative assessment of Uroflow: Is there a circadian rhythm? Urology 50 # 2: 221-228. Aug 1997.

235. Gerber GS,Contreras BA,Zagaja GP,Kim JH,Steinberg GD,Rukstalis DB. Doxazosin in men with Lower urinary tract symptoms: Urodynamic evaluation at 15 months. Urology 50 #2: 229-233, Aug 1997.

236. Chen SS, Chiu AW, Lin ATL,Chen KK,Chang LS. Clinical outcome at 3 months after transurethral vaporization of prostate for benign prostatic hyperpla-sia. Urology 50 # 2: 235-238, Aug 1997.

237. Kirby RS. Alpha-1 Adrenoceptor subtypes and the Prostate-The issue of "Uroselectivity". Urology International Vol 4 #4, 13-14 Oct 1997.

238. Lepor H, Tang R,Kobayashi S, Shapiro E, Forray C, Wetzel J, Gluchowski C. Localization of the alpha 1A-adrenoceptor in the human prostate. J Urol 154, 2096-2099. Dec 1995.

239. Rosier PFWM, de Wildt MJAM, de la Rosette JJMCH, Debruyne FMJ, Wijkstra H. Analysis of Maximun Detrusor Contraction power in relation to Bladder emptying in patients with lower urinary tract symptoms and Benign Prostatic En-largement. J Urol 154,2137-2142 Dec 19995.

240. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DF, Padley RJ, Hycat Investigator group .The Hytrin Community assessment trial study: A one-year study of Teratozin vs placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 47,2;159-168 Feb 1996.

241. Witjes WPJ, Robertson A, Rosier PFWM, Neal DE, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. Urodynamic and clinical effects of noninvasive and minimally inva-sive treatments in elderly men with lower urinary tract symptoms stratified according to the grade of obstruction.Urology 50 #1, 55-61, Jul 1997 .

242. Roberts RO, Jacobsen SJ, Rhodes T, Girman CJ, Guess HA, Lieber MM. Natural History of Prostatism: Impaired Health States in men with lower urinary tract symptoms. J Urol 157 #5, May 1997.

243. Masumori N,Tsukamoto T, Kumamoto Y,Miyake H, Rhodes T, Girman C, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM.Age-related differences in internal prostatic aschitecture on transrectal ultrasonography: Results of a community based survey in Japan. J Urol 157 # 5 1718-1722 May 1997.

244. Hailemariam S, Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural Basis of Geriatric Voiding dysfunction V. Standardized protocols for routine ultrastructural study and diagnosis of endoscopic detrusor biopsies. J Urol 157 #5 , 1783-1801. May 1997.

245. Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM. Structural Basis of Geriatric Voiding Dysfunction VI. Validation and Update of diagnostic criteria in 71 detrusor biopsies. J Urol 157 # 5, 1802-1813, May 1997.

246. Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM. Structural Basis of Geriatric Voiding Dysfunction VII. Prospective ultrastructural/Urodynamicevaluation of its natural evolution. J Urol 157 #5 ,1814 -1822, May 1997.

247. Goldman HB, Dmochowski RR. Lower urinary tract dysfunction in patients with gastroparesis. J Urol 157 # 5 1823-1825. May 1997.

248. Yokoyama O, Ishiura Y, Nakamura Y, Kunimi K, Mita E, Nakimi M. Urodynamic Effects of intravesical instilation of Lidocaine in patients with over-active detrusor. J Urol 157 # 5 1826-1830 May 1997.

249. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette JJMCH, Porru D, Thuroff JW, The International Continence Society"Benign Prostatic Hyperplasia" Study Group. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia"Study: The Bothersomeness of Urinary symptoms. J Urol 157 #3 885-889, March 1997.

250. Zlotta AR, Peny MO, Noel JC,Haot J, Schulman CC. Possible mechanisms of action of transurethral needle ablation of the prostate on Benign Prostatic Hyperplasia symptoms: A Neurohistochemical study. J Urol 157 # 3 894-899. March 1997.

251.Barry MJ, Cherkin DC, Chan YC,Fowler FJ, Skates S. A Randomized Trial of a Multimedia Shared Decision-Making Program for men facing aTreatment Deci-sion for Benign Prostatic Hyperplasia. Disease Management and Clinical Outcomes Vol 1 #1: 5-14 Jan-Feb 1997.

252.Wennberg JE. Shared Decision Making and the Future of Managed Care. Disease Management and Clinical Outcomes Vol 1# 1: 15-16 Jan-Feb 1997.

253. Jacobsen SJ, Jaconson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM.Natural history of Prostatism: Risk Factors for Acute Urinary Reten-tion. J Urol 158 #2 481-487 Aug 1997

254. Diagnostic Imaging Evaluation of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin Of North Am. Vol 17, #3: 517-536 Aug 1990.

255. Bosh JLHR, Kranse R, van Mastrigt R, Schroder FH. Dependence of Male Voiding Efficiency on Age, Bladder contractility and Urethral resistance: Develop-ment of a Voiding Efficiency Nomogram. J Urol 154:190-194, 1995.

256. DeKernion J, Stuart Howards. Prostate and Benign Prostatic Hyperplasia. Ch 20 Year Book of Urology 1996 .p 161-191.

257. McConnell JD. Benign Prostatic Hyperplasia. Editorial Comment. Current Opinion in Urology. Vol 7 # 1: 1-2 Jan 1997.

258. Zimmerm PE. Urodynamic Evaluation.Current Opinion in Urology.Vol 7 # 1: 3-7 Jan 1997.

259. Chapple CR. Alpha-blocker update-prostate-selective blockade.Current Opinion in Urology.Vol 7 # 1: 8-14 Jan 1997.

260. Bernier PA, Roehrborn. Thermal Therapy in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Current Opinion in Urology. Vol 7# 1: 15-20. Jan 1997.

261. Perlmutter AP. Advances in electrosurgical techniques. Current Opinion in Urology.Vol 7 # 1: 21-24. Jan 1997.

262. Te AE, Kaplan SA. Transurethral electrovaporization of the prostate: the year in review. Current Opinion in Urology.Vol 7 # 1: 25-36 Jan 1997.

263. Kabalin JN. Laser Prostatectomy. Current Opinion in Urology.Vol 7 # 1: 37-43 Jan 1997.

264. Schulman CC, Zlotta AR. Transurethral Needle Ablation (TUNA): an overview and update of latest results of interstitial radiofrequency therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia. European Urology Today. Vol 7 # 1 March 1997.

265.Yokoyama O, Mita E, Ishiura Y, Nakamura Y, nagano KI, Namiki M. Bladder Compliance in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. Neurourology and Urodynamics 16(1) :19-27 (1997).

266. Frankel S. Measures of Proscar, Hytrin and Cardura Side Effects. Neurourology and Urodynamics 16(1) :63-66 (1997).

267. Maver A.Terapeutica Medicamentosa de la Hipertrofia fibroadenomatosa de la prostata, mediante una nueva substancia vegetal. Minerva Medica 63, 2126-2136 (1972).

268. Camponovo F, Maranta D. Adenoma Prostatico Benigno. El Lugar que les corresponde en el tratamiento a los preparados Fitoterapeuticos. Dia-GM 8:90,783-784.

269. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM, Grupo de Estudio Prospect. Eficacia y seguridad de la terapia con Finasteride en la Hiperplasia Prostatica Benigna: resultados de una prueba de 2 años, al azar, controlada (Prospect). Can Med Assoc J. 155(9) 1251- 1259, Nov 1996.

270. Simforoosh N, Dadkhah F, Hosseini SY, Asgari MA, Nasseri A, Safarinejad MR. Accuracy of Residual Urine Measurement in men: Comparison between real-time ultrasonography and catheterization. J Urol 158(1) 59-61, July 1997.

271. Lepor H, Nieder A, Feser J, O´Connell C, Dixon C. Total Prostate and Transition Zone Volumes, and Transition zone Index are poorly correlated with objective measures of Clinical Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol 158 (1) 85-88, Nov 1997.

272. Kojima M, Inui E, Ochiai A, Naya Y, Kamoi K, Ukimura O, Watanabe H. Reversible Change of Bledder Hypertrphy due to Benign Prostatic Hyperplasia after surgical relief of Obstruction. J Urol 158(1) 89-93 July 1997.

273. Hakenberg OW, Pinnock CB, Marshall VR, Does evaluation with the International Prostate symptom Score predict the outcome of transurethral resection of the prostate. J Urol 158(1) 94-99 July1997.

274. Cattolica EV, Sidney S, Sadler MC. The safety of transurethral prostatectomy: A cohort study of mortality in 9.416 men. J Urol 158(1) 102-104. July 1997.

275. Schatzl G, Madersbacher S, Lang T, Marberger M. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of 4 minimally in-vasive treatment alternatives. J Urol 158 (1) 105-11, July 1997.

276. A novel Transurethral Microwave Thermal ablation system to treat Benign Prostatic Hyperplasia: results of a prospective multicenter clinical trial. J Urol 158(1)112-119, July 1997.

277. D´Ancona FCH,Witjes FWPJ, Welling L, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. High Energy Thermotherapy vs Transurethral Resection in the treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of a Prospective randomized study with 1 year of follow up. J Urol 158(1) 120-125, July 1997.

278. Reynard J, Lim C, Abrams P. Significance of Intermittency in men with lower urinary tract symptoms.Urology 47(4) : 491-496, 1996.

279. Boyle P, Napalkov P. Epidemiologia de la Hiperplasia Prostatica Benigna: Perspectivas Actuales. European Urology 29(1):7-11, 1996.

280. Harmon WJ, Barrett DM, Qian J, Lauvetz RW, Bostwick DG, Gocken M. Transurethral enzymatic ablation of the prostate: canine model. Urology 48(2): 229-233, 1996.

281. Cox RL, Crawford D. Cryosurgical ablation of the prostate: The con side in 1996. Urology 48(2) 181-183, 1996.

282. de Wildt MJAM, D´Ancona FCH, Hubregtse M, Carter SSC, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH.Three year followup of patients treated with lower energy microwave thermotherapy. J Urol 156(6), 1959-1963. Dec 1996.

283. Wagg AS, Lieu PK, Ding YY, Malone-Lee JG. A Urodynamic analysis of age associated changes in urethral function in women with lower urinary tract symptoms. J Urol 156 #6: 1984-1988. Dec 1996.

284. Griffiths DJ, Harrison G, Moore K, McCracken P. Variability of PostVoid Residual Urine Volume in the elderly. Urol Res. 24:23-26, 1996.

285. Roylance P, Gibelin B, Espié J. Current treatment of BPH. Biomed & Pharmacoter (1995)49:332-338.

286. Holtgrewe HL. The Office Assessment of Benign Prostatic Hypertrophy using the New Federal Guidelines of Patient Care. 89th Annual Meeting AUA. San Francisco 1994.

287. O´Leary MP, Barry MJ, Fowler Jr FJ. Hard Measures of Subjective outcomes: Validating Symptom Indexes in Urology. J Urol 148, 1546-1548, Nov 1992.

288. Barry MJ Fowler Jr FJ, O´Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett ATK, The Measurement Committee of The American Urological Association. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol 148, 1549-1557. Nov 1992.

289. Barry MJ, Fowler Jr FJ, O´Leary MP, Brskewitz RC, Holtgrewe HL, MebustWK. The Measurement Committee of The American urological Association. Correlation of the American Urological Association Symptom Index with Self-Administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assess-ment Program Symptom Indexes. J Urol vol 148,1558-1563, Nov 1992.

290. Lepor H,Bruskewitz RC, Dixon C, Naslund M.Treatment Options for BPH. 90th Annual Meeting AUA . Las Vegas 1995.

291. Kaplan SA, Kirby RS, Narayan P,Vaughan Jr ED. BPH-Options for Care. 90th Annual Meeting AUA. Las Vegas 1995.

292. Smith Jr JA, Milam D, Watson GM, Shanberg A. Lasers in Urologic Practice. 90th Annual Meeting AUA. Las Vegas 1995.

293. Plante M, Corcos J, Gregoire I, Belanger MF, Brock G, Rossingol M. The International Prostate Symptom Score: Phisician versus self-administration in the Quantifiation of Symptomatology. Urology 47(3) 326-328, March 1996.

294. Zlotta AR, Sattar AA, Wespes E, Noel JC, Schulman CC. Is one single prostate biopsy helpful for choosing a medical treatment of benign prostatic hy-perplasia? A quantitative computerized morphometric study. Urology 47(3) 329-334, March 1996.

295. Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J, Casey RW, Boake RC, Beland G, Fra-det I, Trachtenberg J, Orovan WL, Schick E, Klotz LH. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo controlled study to evaluate the Safety and Efficacy of Te-ratozin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia.Urology 47(3) 335-342 March 1996.

296. Management of BPH and Prostate Cancer. Editorial. Urology Intntl. Vol 2#2 April 1995.

297. Nakamura S, Kobayashi Y, To zuka K, Tokue A, Kimura A, Hamada C. Circadian Changes in Urine volume and Frequency in elderly men. J Urol 156(4), 1275-1279. Oct 1996

298. Matthiesen TB, Rittig S, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Nocturnal Polyuria and Natriuresis in Male patients with Nocturia and Lower Urinary Tract Symptoms. J Urol 156(4) : 1292-1299, Oct 1996.

299. Rodriguez Netto N, Lopes de Lima M. The influence of patient education level on the International Prostatic Symptom Score. J Urol 154 #1, 97-99, Jul 1995.

300. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Norma Dias for The Multicenter Study Group. Doxazosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Normotensive patients: A Multicenter Study. J Urol 154(1) 105-109 Jul 1995.

301. Gillenwater JY, Conn R, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K , Norma Dias for the Multicenter Study Group. Doxazosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: A double-blind, placebo-controlled, Dose-response Multicenter Study. J Urol 154(1) 110-115 Jul 1995 .

302. Jonler M, Bruskewitz RC. Prostatic Histology in Secondary Transure-thral Resection of The Prostate. J Urol 154(1) 119-122, Jul 1995.

303. Marks LS, Shery ED, Garrin JB, Subong ENP, Stoner E, De Kernion JB. Prostate tissue composition and response to Finasteride in men with symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. J. Urology Vol 157, 2171-2178. June 1997.

304. Lepor H. Selectividad Prostatica de los Bloqueadores alfa: De la biología del receptor a la medicina clinica. European Urology 1996:29(1):12-16.

305.Altwein JE. Individualización del Tratamiento de la Hiperplasia Prostatica benigna.European Urology 1996;29(1): 2-6.

306. Roylance P, Gibelin B, Espié J. Current treatment of BPH. Biomed & Pharmacother (1995) 49 , 332-338.

307.Ruud Bosch JHL . Urodynamic effects of various treatment modalities for benign prostatic hyperplasia. J Urol 158,2034-2044.Dec 1997.

308. Urology 50, 700-703. Nov 1997.Urinary symptomatology in younger men.

309. Hammadeh M, Fowlis G, Singh M, Philp T. Transurethral vaporization of the Prostate (TVP) is as effective as standard TURP in treatment of moderate sized benign prostatic hypertrophy (BPH). J Urol 157(supp)329,1997.

310. Bailey MJ, Lynch MJ, Boustead GB. Endoscopic laser ablation of the Prostate-2 year follow-up of 105 patients treated at one institute(abstract). Br. J.Urol 77 (supplm): 33,1996.

311. Mc Gregor R, Dawkins G, Thilazarazah R, Anson K, Miller R: Laser Prostatectomy: 3 years follow up, a cause for concern (abstract). Br.J.Urol 77 (supp 1) :34,1996.

312. Madersbacher S, Marberger M: Is Laser Prostatectomy, the future treatment of choice for BPH? Urol Int. 4:18-19,1997.

313. Busch IM, Garlovsky IS, Quint R, Busch J, Malters E: The evolution of transurethral vaporization of the Prostate (TVP): a 120 year history of progress (abstract) J Urol 155:445 A,1996.

314. Abrams P, Schafer W, Tammela TLJ, Barrett DM, Hedlund H, Rollema HJ, Matos-Ferreira A,Nordling J, Bruskewitz R, Andersen JT, Hald T, Miller P, Kirby R, Mustonen S, Cannon A, Jacobsen CA, Gormley GJ, Malice MP, Bach MA, The Finas-teride Urodynamics Study Group. J Urol 161,1513-1517, May 1999.

315. Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Kojima M. Comparative morphometric study of bladder detrusor between patients with benign prostatic hyperplasia and controls. J Urol 161, 827-830, March 1999.

316. Lowe FC, Dreikorn K, Borkowski A: review of recent placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. Prostate 37:187-193, 1998

317. Wilt TJ, Ishani A, Stark G. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia. A systematic review. JAMA 280:1604-1609,1998

318. Marks LS, Tyler VE. Saw Palmetto extract: Newest (and oldest) treat-ment alternative for men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 53: 457-461,March 1999.

319. Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, Gormley GJ, Epstein JI, Garris JB, Macairan ML, Shery ED, Santos PB, Stoner E, de Kernion JB. Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. Urology 53(3),574-580,March 1999.

320. Sensibar JA, Griswold MD, Sylvester SR, Buttryan R, Bardin CW, Cheng CY, Dudek S, Lee C. Prostatic ductal system in rats: Regional variation in localisa-tion of an androgen-repressed gene product, sulfated glycoprotein-2. Endocrinology 128,2091-2102, 1991.

321. Lee C, Sensibar JA, Dudek SM, Hiipakka RA, Liao S. Prostatic ductal system in rats: Regional variation in morphological and functional activities. Biol. Reprod 43, 1079-1086, 1990.

322. Pretl K Zur frage der endocrine der menschlichen vorsteherdruse. Vir-chows Arch 312,392-404, 1944.

323. Isaacs JT. Control of cell proliferation and cell death in the normal and neoplastic prostate: A stem cell model. In "Benign Prostatic Hyperplasia" Vol II Rodgers CH, Coffey DS, Cunha GR, Grauhack JT, Hinman F & Horton R (eds) NIH Publ N´87-2881, Bethesda MD 85-94, 1987.

324. Isaacs JT & Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate (Suppl 2) 33-50,1989.

325. Kyprianou N, Litvak JP, Alexander RB, Borkowski A, Jacobs SC. Induc-tion of prostate apoptpsos by doxazosin in benign prostatic hyperplasia. J Clin Invest. in press.(1997)

326. Doehring CB, Sanda MG, Partin AW, Sauvageot J, Juo H, Beaty TH, Epstein JL, Hill G, Walsh PC. Histopathologic characterization of hereditary benign prostatic hyperplasia. Urol 48,650-653. 1996.

327. Walsh PC: Treatment of benign prostatic hyperplasia. New England J. Med 335:586-587,1996

328. Lowe FC,Fagelman E. Phytotherapy and complementary medications in the treatment of BPH and LUTS. Contemporary Urology,Vol 11 #7 July 1999.

329. Kirshner B,Guyatt G: A methodological framework for assesing health indices. Journal of Chronic Diseases 38:27,1985.

330.Bergdahl S, Aus G, Lodding P, Norlen L, Hugosson J. Transrectal ultra-sound with separate measurement of the transition zone volumen predicts the short-term outcomeafter transurethral resection of the prostate. Urology 53(5)926-939,May 1999.

331.Tornblom M, Norming U, Adolfsson J, Becker C, Abrahamsson PA, Lilja H, Gustafsson O. Diagnostic value of percent free prostate-specific antigen: retrospective analysis of a population-based screening study with emphasis on men with PSA levels less than 3.0 ng/ml. Urology 53(5)945-950, May 1999.

332.Schuster GA, Schuster TG. The relative amount of epithelium, muscle, connective tissue and lumen in prostatic hyperplasia as a function of the mass of tissue resected. J Urol 161(4),1168-1173, April 1999.

333. Kyprianou N,Benning C, Chon JK, Rowely DR. Doxazosin regulates growth of human prostate smooth muscle and prostate cancer cells by inducing apoptosis. J Urol 161(4) 132, April 1999.

334. Glassman DT, Chon JK, Borkowski A, Isaacs JT, Jacobs SC, Kyprianou N. Effectof finasteride and teratozin on apoptotic and proliferative indices in benign prostatic hyperplasia.J Urol 161(4) 226, April 1999.

335. Jeon SS, Kang IM, Bae EK, Chai SE, Choi HY. Can prostatic apoptosis be induced with low dose teratozin in benign prostate hyperplasia.J Urol 161(4) 232, April 1999.

336. Yang XJ, Lecksell K, Epstein JI. Does long-term finasteride affect the histology of benign prostate tissue and prostate cancer on needle biopsy? J Urol 161(4) 363, April 1999.

337.Epstein JI, Partin AW, Simon I, Kyprianou N, Hess DL,Prins G, Marks LS, Dorey FJ, Macairan ML, Bryan P, Santos C. Prostate tissue effects of saw palmetto extract in men with symptomatic BPH.J Urol 161(4) 362, April 1999.

338.Vacherot F, Azzouz M, Gil Diez de Medina S, Raynaud JP, Abbou CC, Cho-pin DK. Effect of Permixon on apoptosis and proliferation in the prostate of pa-tients with BPH.J Urol 161(4) 362, April 1999.

339. Ziada A, Rosemblum M, Crawford ED. Benign Prostatic Hyperplasia: An overview. Urology 53 #3A,1-6,March 1999.

340. Cooper KL, McKiernan JM, Kaplan SA. alfa-adrenoceptor antagonist in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Drugs 1999 Jan 57(1)9-17

341. Tewari A, Narayan P. Alpha-adrenergic blocking drugs in the management of benign prostatic hyperplasia: Interactions with antihypertensive therapy. Urolo-gy 53(3A) 14-20 March 1999.

342. Harada K, Ohmori M, Kitoh Y,Sugimoto K, Fujimura A. A Comparison of the antagonist activities of tamsulosin and Terazosin against human vascular alfa-1 adrenoceptors. Jpn J Pharmacology 80,209-215,1999.

343. Schulman CC, Citvriend J, Jonas U, Lock TM, Vaage S, Speakman MJ, European Tamsulosin Study Group. Tamsulosin:3 year long term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: Analysis of a european multinational, multicenter, open-Label Study.Eur Urol 1999;36:609-620.

344. Djavan B, Marberger M. A Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alfa-1 adrenoceptor antagonist in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999;36:1-13

345. Hofner K, Claes H, De Reijke TM, Folkestad B, Speakman MJ, European Tamsulosin study group. Tamsulosin 0.4mg once daily: Effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999;36:335-341.

CAPITULO II

**EL FIN DE LOS ESTUDIOS DEBE SER, DAR AL ESPIRITU O LA MENTE,
UNA DIRECCION QUE LE PERMITA FORMULAR JUICIOS SOLIDOS
Y VERDADEROS SOBRE TODO LO QUE SE PRESENTE A EL.**
Descartes 1626

CANCER DE PROSTATA

GENERALIDADES

El cáncer de próstata en los momentos actuales, es el cáncer mas común entre los hombres y es la segunda causa de todas las muertes por cáncer. Por lo tanto no hay duda que el cáncer prostático está considerado un problema de salud pública.

Su incidencia clínica, sobrepasa al cáncer de la glandula mamaria en la mujer. Solamente en los Estados Unidos de Norteamérica, en el año 1996 se estimaba que serían diagnosticados 244.000 casos nuevos de cáncer prostático con 38.000 muertes por dicha causa. Pero en realidad las cifras fueron más alarmantes todavía, con 317.000 casos nuevos y 41.000 muertes por dicho concepto.

Desde 1990 hasta nuestros días, ha habido más de un 200% de incremento, en los casos de cáncer de próstata, solamente en los Estados Unidos de Norteamerica.

Las cifras del año 1998 muestran un ligero descenso en las cifras previamente mencionadas, donde el cáncer prostático fué diagnosticado en 184.500 hombres aproximadamente y de ellos aprox. 39.200 murieron.

Segun la American Cancer Society (ACS), en los Estados Unidos de Norteamerica se diagnostican anualmente 1 millón de casos de cáncer y las cifras demuestran que alrededor de 8 millones de norteamericanos tienen cancer en la actualidad, en diferentes etapas de su tratamiento.

En Venezuela está en segundo lugar en mortalidad detras del cáncer broncogénico y de pulmón. Según la División de sistemas estadisticos del MSAS (División de Oncología) año 1994.

La incidencia aumenta bruscamente a partir de los 55 años de edad con una tasa cruda de 10.07 x 100.000 varones y un 1.70 de riesgo porcentual de morir por cáncer si se alcanzaran los 74 años de edad y el porcentaje del cáncer prostatico en Venezuela es del 16.95%.

En los últimos 5 años ha habido un desarrollo importante en lo que a diagnostico se refiere, hecho que se ha extendido al todo el mundo, por lo cual tambien el cáncer de próstata ha tenido un incremento tanto en su diagnostico como en los tratamientos ofrecidos.

En el segundo Congreso Internacional de dolor por cancer en 1988 se determinó que 1 de cada 10 muertes en todo el mundo se debe a cancer.

Debido a que la prevalencia de ésta enfermedad, es mucho mayor que su expresión clínica o incidencia, se ha suscitado en el mundo entero, una gran preocupación a lo que podría ocasionar el diagnostico de un cáncer prostático, del tipo biologicamente insignificante. Esta es la razón por lo que se ha suscitado

una gran polémica en torno a la utilidad o no de los programas nacionales de detección precoz y despistaje del cáncer prostático, ya que muchos investigadores aducen, que al diagnosticar indiscriminadamente "cualquier tipo de cáncer prostático", se podría al final, estar tratando innecesariamente, pacientes con cáncer prostático no significativo desde el punto de vista biológico.

El gran dilema en la detección del cáncer prostático, es que tanto su prevalencia como su incidencia, aumentarán con la edad. Es por ésto que los urólogos deben precisar muy bien, a qué pacientes se les deberá realizar un programa de detección precoz y de ser necesario, proceder al tratamiento ulterior.

Por otro lado, otro aspecto criticable de los programas de detección precoz, es que no hay todavía pruebas cientificas convincentes, que hayan comprobado que la detección precoz de pacientes con cáncer prostático, disminuya de manera notable, la tasa de muerte por dicha enfermedad.

El cáncer de próstata es un tumor maligno que comienza muy a menudo en la parte externa o periférica de la glandula prostática (zona periférica+zona central) y como otros canceres, puede extenderse, en éste caso a la parte interna de la glandula (zona de transición) o más allá de los límites prostáticos, a estructuras cercanas (vejiga, vesiculas seminales, región periprostática, ganglios), o a otras partes del organismo (metastasis a distancia) como por ejemplo el sistema óseo y a órganos en general.

Usualmente en etapas tempranas, el cáncer prostático, no causa síntomas. Sólo los ocasionará, cuando al alcanzar un volumen determinado, comenzará a producir obstrucción de la salida vesical y el paciente tendrá síntomas de vaciamiento urinario, o cuando coincidencialmente tenga inflamación de la glandula prostatica (prostatitis) dando por ello sintomas irritativos o de llenamiento vesical.

El cáncer prostático será curable, siempre que se detecte precozmente. No hace mucho tiempo, 5 a 10 años atrás, muchos casos de cáncer prostático eran diagnosticados, cuando la enfermedad estaba en estadios o etapas avanzadas (T3-T4) .

‘EN LA ERA PRE-ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA), 3 DE CADA 4 HOMBRES QUE ACUDÍAN AL CONSULTORIO DEL URÓLOGO, CON DIAGNOSTICO DE CÁNCER PROSTÁTICO, ERAN PACIENTES "INCURABLES".

ESTO TAMBIEN SE EXPLICABA, POR LA AUSENCIA DE SÍNTOMAS URINARIOS MOLESTOS, QUE HACÍA QUE EL PACIENTE NO TUVIERA NINGUNA NECESIDAD DE ACUDIR AL URÓLOGO.

HOY GRACIAS AL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO, 3 DE CADA 4 HOMBRES SON CURABLES, POR LO TANTO PODEMOS NOTAR QUE HA HABIDO UN CAMBIO SUSTANCIAL EN EL DIAGNOSTICO Y SOBRE TODO, EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER PROSTÁTICO’

Muchos hombres piensan que al no tener sintomas, no necesitan cumplir con sus chequeos urológicos semestrales o anuales. No saben que el examen rectal o digital de la próstata, sigue teniendo una gran importancia y vigencia, en la detección precoz del cáncer prostático, junto a la determinación del antigeno

prostático especifico y a la ecosonografía prostática endorrectal, con transductores de 6.5 o 7.5 MHz.

Es sumamente importante, que todo hombre a partir de los 50 años tenga una revisión prostática cada año y más aún si es un paciente de alto riesgo, por su raza o por sus antecedentes familiares, cuando ha tenido un padre, hermano, tio o abuelo, por linea paterna, con cáncer de próstata, porque entonces, la revisión anual deberá comenzar a partir de los 35 ó de los 40 años, si es de raza negra o caucásico, respectivamente.

El cáncer prostático es un tumor predominantemente de hombres viejos, que puede ser curado cuando el tumor prostatico está localizado intraglandular y que usualmente responde bien al tratamiento médico cuando el cancer prostatico está fuera de sus margenes (cáncer metastásico).

La velocidad del crecimiento tumoral es variable, por lo tanto aun en pacientes con enfermedad metastásica, como por ejemplo a hueso, podrían sobrevivir 5 años o más con buena calidad de sobrevida inclusive. El enfoque que se haga del tratamiento dependerá de la ubicación del cancer prostatico al momento del diagnostico (estadio), de la histología del tumor, de la edad del paciente, aspecto éste, que cada dia tiene menos peso con los adelantos médicos y con la expectativa de vida "in crescendo" de la población en general y dependen de otros problemas médicos, que podría tener el paciente, al momento del diagnostico del tumor prostatico, así como tambien, a los efectos colaterales, que dichos tratamientos pudieran ocasionar en el paciente.

A pesar del aumento importante en la incidencia del cancer de prós tata existe todavía una gran controversia con relación al valor que pueda tener la detección precoz y el despistaje, con relación a la evaluación más apropiada para determinar el estadiamiento o ubicación del tumor y tambien con relación al tratamiento optimo de cada estadio de la enfermedad.

La sobrevida y el pronóstico de los pacientes con cáncer prostático, no solo estará relacionado con la extensión del tumor (es decir, si está localizado dentro de la glandula prostática, o si está localmente avanzado, o si el cancer se ha podido diseminar a órganos distantes), sino que tambien estará relacionado con el grado histologico del tumor, con la edad del paciente, con la presencia o no de enfermedades asociadas, con los niveles del antigeno prostatico especifico, con la ploidía del ADN nuclear, determinado por citometria de flujo, donde los tumores diploides, tienen un resultado y un pronostico más favorable, que los tumores tetraploides o aneuploides.

En un excelente trabajo de investigación aparecido en Urology en enero de 1999, un grupo de investigadores entre los que destaca Hanks, mencionan otro factor, que pudiera tener verdadera trascendencia en lo que respecta a predecir la sobrevida y el pronostico de pacientes afectados de cancer de prostata y es el estado de oxigenación del cáncer prostatico, el cual podrá correlacionarse con los otros factores arriba mencionados.

La hipoxia de las celulas tumorales de un cáncer prostático podría promover u ocasionar una mayor agresividad tumoral así como una mayor posibilidad de metastasis de dicho tumor. Este ùltimo factor pronostico está en estudio, pero parece alentador los resultados preliminares con su utilización.

El tratamiento definitivo o curativo, se ofrecerá a los pacientes con enfermedad localizada, es decir, dentro de los limites de la glandula, que no tenga enfermedades asociadas y que sea joven, ya que ésta cualidad, haría más probable, que éstos pacientes pudieran morir de su cancer prostatico, cosa que no ocurriría en hombres de edad avanzada, cuya muerte, podría deberse a otros motivos no relacionados con su enfermedad maligna prostática.

SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS DEL CANCER PROSTATICO

El cancer prostático en sus etapas iniciales usualmente es silente si lo vemos, desde el punto de vista de sus manisfestaciones clínicas. Esto tiene su explicación en el hecho de que aproximadamente el 70% de los canceres prostaticos, se originan en la zona periferica de McNeal (ZP), lo que se ubica alejado de las zonas que desencadenan más sintomatología, como son la uretra y el cuello vesical.

Tendría entonces el paciente que tener la "suerte" de presentar al mismo tiempo, sindromes de prostatitis, o crecimiento prostatico sintomático, que obliguen al médico a realizar examenes urológicos, donde de manera “fortuita” nos daríamos cuenta de la presencia simultanea del cancer prostatico.

Ya cuando el tumor prostatico avanza hacia zonas anatomotopo-gráficas más sintomaticas (zona central o zona de transición) o inicialmente el paciente lo presenta en la zona de transición (15 a 20% de incidencia), podría tener la suerte de presentar precozmente síntomas obstructivos de la salida vesical, que lo lleven a la consulta médica y quizas a un diagnostico precoz del cancer prostatico.

POR LO TANTO AL CANCER PROSTATICO HAY QUE PESQUISARLO CON TACTO PROSTATICO, DETERMINACION DE ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO Y LA POSIBLE REALIZACION DE ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL Y NO PRETENDER QUE SEAN LOS SINTOMAS LOS QUE NOS LLEVEN A EL, YA QUE DE ESA MANERA LO QUE PODEMOS LOGRAR ES DIAGNOSTICARLO TARDIAMENTE.

La prevalencia histológica del cáncer de próstata es 8 veces la prevalencia clínica. Tanto es así, que en los estadios precoces del cáncer prostático (estadios T1-T2), el tacto prostático, que en el estadio A-T1-T2 , no proyecta ninguna sospecha tardará aproximadamente de 4 a 5 años, en convertirse en un estadio capaz de ser detectado al tacto prostático (estadio T2-T3-T4), por lo cual se confirma la aseveración anterior.

Los sintomas irritativos (de llenamiento vesical) y obstructivos (de vaciamiento vesical), como disuria, frecuencia urinaria, disminución del grosor y de la fuerza del chorro urinario, urgencia urinaria, episodios de retención aguda o crónica de orina, sensación de vaciamiento urinario incompleto, chorro urinario entrecortado o intermitente, nocturia y pujo o esfuerzo al comenzar a orinar o durante la micción demostrarán trans tornos de diferentes grados en el vaciamiento urinario, es decir obstruc ción de la salida vesical, más que demostrar la presencia de un cáncer de prostata.

Por lo que podemos inferir, que tanto las patologias benignas, como las patologias malignas prostaticas, pueden tener exactamente los mis-mos

sintomas, lo que complicaría aún más, la labor de pesquisa y detec-ción precoz del cancer de prostata. Es precisamente aquí donde el PSA juega un papel determinante.

En un 75 a 80% de los casos, el cáncer prostático, se desarrollará en la región externa de la glandula: zona externa= zona periférica + zona central, en la clasificación anatomotopográfica de McNeal y usualmente en forma multifocal, aspecto éste, de gran importancia a la hora de obtener resultados falsamente negativos, en las biopsias prostáticas con pistola de biopsia, en pacientes con PSA sérico elevado en repetidas ocasiones.

Sin embargo el cancer de próstata, puede tambien desarrollarse, en un 15 a 20% de los casos, en la zona de transición, ubicada en la región periuretral.

Son precisamente éstos últimos, los canceres ubicados en la zona de transición, los que se diagnostican de manera accidental, en una resección transuretral endoscópica de prostata, realizada para el tratamiento del crecimiento prostático benigno. No debemos olvidar, que es en la zona de transición, donde se desarrollará de manera preferente, el crecimiento benigno de la glandula prostatica. Son éstos pacientes, los denominados como estadio A o T1.

Solamente el 10% de los pacientes con sintomas miccionales molestos, tendrán en realidad un cancer prostático silente o tambien llamado carcinoma oculto. La hematuria, es un sintoma poco especifico, para el cancer prostatico, al punto que aparece en menos del 15% de los pacientes afectados de cancer de prostata. En cambio la hematospermia, de primoaparición en los hombres seniles, podría tener una connotación de malignidad prostática.

Se han hecho consideraciones, acerca de los sintomas, en relación al estadio respectivo del cancer prostatico y se ha establecido que en casi un 50% de los casos de pacientes con estadio T1, existen sintomas irritativo-obstructivos o de llenamiento y vaciamiento vesical respectivamente, segun la nueva nomenclatura internacional y en un 45% aproximadamente de los estadios T2. Inclusive cuando un paciente con cáncer de próstata, tiene como presentación inicial, sintomatología irritativa-obstructiva, tendrán un peor porcentaje de sobrevida libre de enfermedad.

Otros síntomas bastante inespecificos, se refieren a los sitios de diseminación del cancer prostático y por lo tanto son síntomas de poca importancia, desde el punto de vista clinico y además poco vistos en la practica clínica diaria, como por ejemplo el priapismo, ocasionado por diseminación del cancer a los cuerpos cavernosos, o los sangramientos rectales, o constipación o dolor abdominal y diarrea intermitente, en el caso de diseminación a la pared rectal.

Lo que se observaba, con cierta frecuencia y que gracias al PSA, cada día vemos menos, era el compromiso de los ureteres distales por diseminación del cancer prostatico a nivel del trígono vesical, su prevalencia era del 2 al 10% y por supuesto era indicativo de enfermedad avanzada. Las manifestaciones clínicas serán tardías y estarán reflejadas, en el área del funcionalismo renal (insuficiencia renal-uremia, anuria, oliguria y edema).

En muy raras ocasiones veremos en la practica clínica, pacientes con edema de escroto y de miembros inferiores, sobre todo unilateral, por

compromiso del retorno venoso por obstrucción ganglionar-venosa, y/o enfermedad tumoral masiva ganglionar retroperitoneal.

Otro hallazgo clínico, visto en pacientes con enfermedad prostatica metastásica, son los transtornos hematologicos, como anemia clínica severa, sin evidencia de ningún sangramiento, que presentan un tacto rectal caracteristico de cancer prostatico y niveles elevadisimos de PSA y en los cuales hay una casi completa sustitución medular ósea, por el cancer prostático, siendo éste un verdadero reto, tanto para el urólogo, como para el hemato-oncólogo, tambien puede presentarse como coagulación intravascular sistémica, por alcance de la médula ósea y sustitución tumoral de la misma.

Con bastante frecuencia,vemos en nuestro quehacer diario, pacientes afectados de dolores óseos generalizados, con lesiones radiologicas en diversos puntos, inclusive, con transtornos neurologicos, por los daños óseos mencionados, sobre todo cuando están a nivel de las vertebras toraco-lumbo-sacras, que representan el alcance metastásico de la enfermedad prostática, a nivel del sistema esqueletico.

El dolor se produce por multiples factores, activación de receptores nociceptivos locales, compromiso de fibras nerviosas de la región de la metastasis, factores de osteoporosis coincidentes con la metastasis, asi como fracturas espontaneas que se puedan producir en el sitio metastasico y la más grave de las complicaciones que causan dolor severo, es las metastasis a nivel epidural, con compresión aguda y/o cronica de la medula.

Por arriba del 20% de todos los pacientes con cancer de prostata, tendrán sintomas neurológicos y el 37% de los pacientes con estadio T3-T4. Podriamos tener compresión epidural de la médula espinal, metastasis intracraneal, parálisis de los nervios craneales, con la presentación clinica de sindromes neurológicos, vistos muchas veces por internistas o neurológos.

Cuando hay compresión aguda de la medula espinal, por metastasis epidurales, estaremos en presencia de una emergencia neurologica, que deberá ser rapídamente enfocada desde el punto de vista neurológico, asi como desde el punto de vista urologico, suministrando, tratamientos con bloqueo androgénico total (BAT), con lo cual se obtiene, no sólo mejoría clínica, al disminuir la sintomatología dolorosa, sino que se obtiene reducción del volumen de la masa metastásica, llevando ésto, a una mejoría sustancial del paciente, desde el punto de vista neurológico.

Los sitios más propensos de metástasis vertebral del cancer de próstata son la columna torácica (T1-T6) y la columna lumbar, diseminación que se obtiene a través de la venas de Batson, en el retroperitoneo y en casos avanzados puede extenderse a otras ubicaciones, como craneo, articulación del hombro, cadera, huesos de las extremidades inferiores, y metastasis a nivel del hueso temporal. Los sitios más frecuentes son la columna toraco-lumbar en un 75%, costillas en un 70%, pelvis ósea en un 60%, femur en un 45% y hombros en un 40%.

Otros sitios probables de diseminación metastásica del cáncer de próstata podríamos verlo a nivel de órganos como el pulmón, higado, suprarenales, organos gastrointestinales y gónadas. Puede presentarse tambien como

sindrome paraneoplásico, como un sindrome de Cushing, ocasionado por secreción ectópica de ACTH, sindrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, hipercalcemia e hipocalcemia.

Podría afectar las glandulas parótidas, la orbita ocular, ganglios supraclaviculares y cervicales.

Podría tener metastasis en la musculatura esquelética, inclusive en el cuero cabelludo, en la fosa inguinal, en las fosas iliacas, en las tetillas y en los tejidos blandos.

Todos hemos tenido, pacientes con cancer de próstata, que se han podido presentar con cualquiera de la localizaciones arriba mencionadas y se han convertido en verdaderos retos diagnosticos.

Las manifestaciones sistémicas del cáncer de prostata, podrían ser, en muchas ocasiones, las primeras en entrar en escena.

Son los ganglios linfáticos ileopelvicos y los huesos de la pelvis y de la columna, los lugares más frecuentes y comunes de extensión y diseminación extraglandular (metastásica).

Solamente el alcance óseo, podría producir sintomatologia significativa. Para ser detectado a nivel óseo, el tumor prostatico deberá reemplazar más del 50% del tejido óseo normal.

La columna lumbar, la columna torácica y las caderas son las regiones que más presentan dolores persistentes, en un paciente con estadio T4 de un cancer de próstata.

Sin embargo, más del 30% de los pacientes con metastasis esqueleticas, podrían estar asintomáticos, sobre todo en etapas iniciales.

La gran importancia de la sintomatologia en la enfermedad a distancia del cáncer de prostata, es que tiene la significación de estar en presencia de una enfermedad cancerosa avanzada y por lo tanto nos orientará en aspectos concernientes a la sobrevida y a los posibles tratamientos especificos, siempre y cuando, tengamos un cancer prostatico con una población tumoral hormono-sensible.

La respuesta objetiva que tenga el paciente, en relación a la desaparición o no del dolor óseo, será de suma importancia para los controles y seguimientos de éstos pacientes, aquejados de cancer prostatico, en estadios o etapas avanzadas.

Así como ésto, se tomarán en cuenta los niveles de testosterona sérica, los niveles de antígeno prostático especifico, y por supuesto el estado general del paciente y su status psicológico.

Por lo tanto es obvio, que los sintomas y signos más sugestivos de cancer prostático, son aquellos que nos confirmarán una enfermedad avanzada, metastásica e incurable de la glandula prostática.

En relación a los estadios precoces del cáncer de próstata, nunca nos darán sintomas o signos sugestivos de su presencia, por lo cual se están haciendo investigaciones en todo el mundo, para poder reconocer y diagnosticar clinicamente la enfermedad microscopica a distancia (diseminación metastásica), a través de pruebas de laboratorio, como por ejemplo el RT-PCR-

PSA, donde el grupo de la Universidad de Columbia-New York (Olsson), está bastante adelantado.

Por supuesto con los adelantos en la biología molecular, podremos detectar más precozmente, el cancer prostático, sobre todo en poblaciones de alto riesgo.

TACTO PROSTATICO EN CANCER DE PROSTATA

A pesar de los avances de la tecnología en el mundo urologico, no se ha podido eliminar el tacto prostático, de la sistemática de estudio en los pacientes con enfermedades prostáticas o en aquellos pacientes que se quieren someter a pruebas de chequeo prostático, o a Programas de Detección precoz y Despistaje del cancer prostático.

Fueron Young y Davis, en el año 1926, los primeros en resaltar la utilidad del tacto rectal, para pacientes afectados de cancer prostático y sus sugerencias tuvieron, tienen y tendrán vigencia por muchos años.

Sabemos que el valor predictivo del tacto prostático, es de un 40%. Sabemos tambien que el cáncer prostático, podría ser detectado por medio del tacto prostático, solamente cuando alcanza un volumen por arriba de 0.5 cc.

SIGNOS CARACTERISTICOS AL TACTO PROSTATICO, ASOCIADO CON CANCER PROSTATICO

1) Cambios en la consistencia de la glandula, en zonas aisladas de los lóbulos o en areas completas de uno a mabos lobulos, especificamente induración parcial o total de la glandula prostática y no como siempre se ha dicho en la era pre-PSA, con la caracteristica de glándula prostatica leñosa o petrea, hallazgo muy común en los tiempos en que no existía el antigeno prostatico especifico (PSA), ya que éste ha cambiado radicalmente el momento del diagnostico en el hombre con cáncer prostático.

Hoy en día es muy ocasional el caso que llega con cáncer avanzado (T3-T4) de prostata, por lo cual debemos estar muy pendientes incluso de los minimos cambios de consistencia de la gándula prostatica, en combinación con los valores alterados del PSA y los hallazgos en la ecosonografía prostática endorrectal.

2) Alteracion de la superficie de la glandula, la cual debería ser lisa, pero en caso de cáncer, podría presentar nódulos únicos o multiples, de consistencia dura y ocasionando poco dolor.

3) Obliteraciones de las marcas habituales prostáticas, surco medio, bordes laterales, ápice y base prostática.

4) Asimetría de la glándula, en relación al volumen de cada lóbulo lateral de Lowsley, o de la zona de transición en la nomenclatura anatomotopografica de McNeal.

5) Fijación y rigidez de la glándula prostática, a las estructuras vecinas, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad (T3-T4).

6) Glandula prostática de volumen variable y con la posible presencia de componente inflamatorio (prostatitis).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL CANCER PROSTATICO en el TACTO PROSTATICO

El diagnostico diferencial, al tacto prostático cuando obtengamos una percepción de posible cáncer prostático, lo debemos realizar con la hiperplasia prostática benigna, mencionado en nuestro libro como crecimiento prostático benigno, con los sindromes de prostatitis, con los cálculos prostáticos, con el infarto prostático, con los cambios postquirurgicos de la glándula prostática,con la tuberculosis prostática, de muy rara ocurrencia en la medicina actual y con cambios posteriores a la realización de biopsias sistemáticas prostáticas en seis sextantes de uso frecuente en la practica clínica urologica actual, bien sea por los ade-lantos de las pistolas de biopsia, como del propio procedimiento, dirigido por la ecosonografìa prostática, como tambien por el profundo entendimiento, que cada día tenemos acerca de la significación y valoración del antigeno prostatico especifico.

El tacto prostático, subestimará tanto el volumen tumoral, como la extensión de la enfermedad porque debemos siempre recordar, que al realizar un tacto prostático, estamos en realidad, tocando solamente la mitad posterior de la próstata, es decir los 180º posteriores y la mitad anterior se queda sin evaluar tactilmente, por lo cual, debemos realizar otros métodos que nos den la información que el tacto no nos puede dar.

En el 40 a 60% de los casos, en que existe diseminación extraglandular microscópica del tumor, no lo podremos detectar a través del tacto prostático y en ésos casos, se creerá, que son canceres clinicamente localizados.

Hay ocasiones en las cuales, podríamos cometer el error de supra-estimar el estadio tumoral de un cáncer prostatico y ésta situación podría generarse en casos de reacción tisular inflamatoria posterior a biopsias prostáticas,tambien podría originarse en casos de reaccion desmoplásica del tumor y por cambios patologicos preexistentes.

Otro factor a considerar donde podríamos supraestimar el estadio tumoral, sería por la poca experiencia del examinador.

Las limitaciones del tacto prostático serán compensadas con los resultados del antígeno prostático específico y la combinación de ambos, aumentará significativamente la sensibilidad y especificidad, de las valoraciones que se hagan, en cuanto a la presencia o no de un posible tumor de prostata, así como de los estadiamientos lo más precisos posible de un cáncer de próstata ya comprobado.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER PROSTATICO

Concepto de epidemiología = Es el estudio de la distribución, frecuencia y causas de una determinada enfermedad en la población humana.

En relación al cáncer prostático, los aspectos epidemiologicos, tienen sustanciales cambios, con la profundización de los estudios de investigación, que dia a dia, determinan variables epidemiologicas, de suma importancia, a tener en cuenta en pacientes portadores de cancer de la glandula prostática.

En todo el mundo el cancer prostático es el cuarto tumor más comunmente diagnosticado, pero tanto su incidencia como la tasa de mortalidad variarán bastante en relación a la raza y a la etnia a que pertenezca el paciente.

Es un tumor que se vé mas frecuentemente en paises occidentales desarrollados, que en paises orientales y/o en vias de desarrollo.

La tasa de mortalidad más alta la tienen los norteamericanos de origen afroamericano. En ése pais, es el segundo cancer más diagnosticado, superado solamente por el cancer de piel.

Lo que es motivo de debate mundial es, si de verdad ha habido un aumento real en el número de canceres prostáticos, que podrían comprometer la vida del paciente.

Al contrario de lo que se creía, en relación a la benevolencia en la sobrevida de pacientes portadores de cancer prostático, éste tiene frecuentemente un comportamiento biologico impredecible y a menudo bastante agresivo.

Por otro lado, los adelantos tecnológicos e interpretativos en relación al cancer prostático, están haciendo diagnosticar tumores prostaticos indolentes y asintomaticos que no comprometerían para nada, la vida del paciente, lo cual los ubicaría como tumores clinicamente y epidemiologicamente "insignificantes".

"LA PERICIA TECNOLOGICA Y DIAGNOSTICA, ES SUPERIOR A LA CAPACIDAD MEDICA EN PODER PREDECIR LA BIOLOGIA Y LA SIGNIFICACION DEL CANCER PROSTATICO QUE SE DIAGNOSTICA.

AL EVOLUCIONAR Y MEJORAR LOS CONOCIMIENTOS BIOLOGICOS, QUIMIOPREVENTIVOS Y GENETICOS DEL CANCER PROSTATICO, LLEGAREMOS A UNA TERAPEUTICA MAS RAZONADA Y POSIBLEMENTE MENOS COSTOSA, TANTO PARA EL SECTOR SALUD, COMO PARA EL PACIENTE, LO CUAL AL FINAL RESULTARA EN UNA MEJORIA DE LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CANCEROSO".

Para que llegue ese momento, no creo que pasarán más de 3 a 5 años. Mientras tanto se han tratado de crear numerosos algoritmos de comportamiento urologico, para dar el mejor y más preciso tratamiento a aquellos pacientes aquejados de cancer de la glandula prostática.

De acuerdo a la SEER data (Surveillance, Epidemiology and Ends Results), determinó, que el cancer prostático, es una enfermedad de hombres viejos, donde la incidencia vá de un 45 x 100.000 , en hombres de 50 a 54 años, hasta un 1.000 x 100.000 en hombres mayores de 65 años.

El riesgo de que un hombre blanco muera de un cáncer de próstata es del 3.36% mientras que en el hombre negro, es del 4.17%.

La mayoría de los canceres prostáticos son indolentes y menos del 1% de los hombres con cáncer prostático, identificables histologicamente, morirán por esa causa.

En hombres mayores de 75 años, más del 50%, tendrán evidencias histológicas de cáncer prostático en autopsias

REALIDADES DEL CANCER DE PROSTATA

* El cáncer próstatico precoz, no causa síntomas por si mismo, sino por la obstrucción de la salida vesical que pueda ocasionar, o bien por los alcances de la metastasis, fuera del territorio glandular prostático, es decir por la progresión local o a distancia que tenga la enfermedad, sobre otros órganos o sistemas.

* El tacto prostatico podrá ayudar al urólogo, a detectar el cáncer prostatico, antes que los sintomas se desarrollen y tengamos la posibilidad, de una enfermedad prostática avanzada.

* Ya que el cáncer de próstata, usualmente no causa síntomas hasta que se convierta en una enfermedad localmente avanzada o metastásica (T3-T4), es decir cuando ya no es curable, podrá sólo ser detectado mientras sea curable, con el tacto prostático y antígeno prostático específico y entre ambos, podrán descubrir canceres clinicamente importantes, en un 75 a 90% de las veces.

* Hace 10 años atrás, los pacientes con cancer prostático recién diagnosticado, en un 33%, tenían cancer localizado, en un 33% tenían enfermedad regional y en un 33% tenían enfermedad metastásica.

* Utilizando el PSA y el tacto prostático, 90% de los casos de cáncer de prostáta, recien diagnosticados, tendrán enfermedad localizada, un 8% tendrán enfermedad regional y solo un 2%, tendrán enfermedad metastásica (a distancia). Esto ha representado un adelanto formidable en el campo oncológico.

* Uno de cada 10 hombres podría desarrollar cancer de próstata. Esto se ha intensificado al punto que hoy en dia se habla de 1 de cada 6 pacientes masculinos podrían tener las posibilidad de tener cancer de prostata.

* En Estados Unidos de Norteamerica, para el año 1.996 hubo alrededor de 317.000 hombres que desarrollaron un cancer prostático y de éstos, más de 41.000 moririan por dicha causa (American Cancer Society). En 1993 eran 165.000, por lo cual es obvio que la incidencia del cancer prostático está aumentando, porque se ha mejorado notablemente, la pesquisa y detección precoz del cáncer prostático, en todo el mundo, es decir la capacidad diagnostica. Las cifras del año 1998 muestran un ligero descenso en las cifras previamente mencionadas, donde el cáncer prostático fué diagnosticado en 184.500 hombres aproximadamente y de ellos 39.200 morirían.

* Esto vá unido al razonamiento, de que la expectativa de vida, ha aumentado en los últimos 25 años y por lo tanto, el chance de vivir más, hace que tambien aumente la posibilidad de detectar un cáncer de próstata.

* 10% de los pacientes operados de crecimiento prostático benigno sintomatico y obstructivo, tendrán un cancer prostatico incidental (St A ó T1).

* 50% de los pacientes sometidos a cistoprostatectomia por cáncer de vejiga, tendrán un cancer prostático incidental (St A ó T1)

* El cáncer de próstata, está en segundo lugar (detrás del cáncer de pulmón), como enfermedad maligna fatal en el hombre y es probable, que continúe incrementándose.

* La incidencia del cancer de próstata, aumentará con la edad.

* Hombres cuya familia han tenido casos de cáncer de próstata, padre, hermano, abuelo o tio, (cáncer prostático hereditario), tendrán 50% más riesgo de tener cáncer de próstata, comparado con un 13% de riesgo, en la población general, sin tener los antecedentes familiares mencionados.

* Pacientes vasectomizados, por causas de planificación familiar, tienen un riesgo relativo de presentar cáncer prostatico, de aproximadamente 1.56 a 1.66, despues de 20 años de realizada la vasectomía, (Giovanucci-Escuela de Salud Pública de Harvard) . Otros investigadores han conseguido cifras parecidas, en lo referente al riesgo relativo de cáncer prostatico y así vemos como Mettlin y colaboradores, refieren el 1.7 de riego relativo, en una serie de 614 pacientes.

*Los afroamericanos, tienen el mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, en los Estados Unidos de Norteamerica.

* Una dieta baja en grasa protegerá al hombre del cáncer de próstata (Fair, MSKC-Nueva York)

*Vegetales y hortalizas, consumidos abundantemente, protegeran al hombre del cancer de próstata (Vitamina A). En cambio la Vitamina A, tomada en forma de grageas no tendrá ningún efecto protector.

*Tomar el sol protegería a los hombres del cáncer de próstata.

*Giovanucci (Escuela de Salud Publica de Harvard), en un estudio publicado en el Journal del National Cancer Institute (NCI), refiere que hombres que ingieren de 4 a 7 comidas a la semana, a base de tomate, tuvieron una reducción del 20%, en su tasa de cáncer de próstata. Los beneficios del tomate se obtienen de muchas formas: salsa, jugo, tomate crudo, e inclusive cuando està cocido. Los tomates son ricos en un antitioxidante llamado Licopene, que puede actuar bloqueando la

iniciación del proceso canceroso (Quimioprevención). Hoy en día sabemos que el licopeno se puede aprovechar del tomate solamente si éste es cocido.

*Ingerir frutas, vegetales crucíferos (nabo, col, moztaza, coliflor) y hortalizas diariamente, aportará a nuestro organismo vitaminas y antioxidantes naturales, que pueden ayudar, en los procesos de quimioprevención del cáncer de próstata.

FACTORES DE RIESGO DEL CANCER PROSTATICO

Es dificil precisar, cuales son las causas para que algunos hombres, tengan cáncer de próstata y otros no.

Cientificos e investigadores clínicos, del mundo entero, están trabajando intensamente, para descubrir la respuesta a ésta pregunta tan importante. Pero sin embargo, hay asociaciones entre un factor determinado y el cancer prostático, por lo tanto, trataremos de desarrollar los aspectos más probables a considerar, como factores determinantes, en la genesis del cancer prostatico.

FACTOR ANDROGENICO

La acción androgénica sobre la relación o interacción “estroma-epitelio” resulta de gran importancia entre los posibles factores determinantes del cáncer prostático.

El crecimiento de cualquier tejido, sea normal o maligno dependerá de las relaciones cuantitativas entre el porcentaje de proliferación celular y el porcentaje de muerte celular programada (apoptosis) (Isaacs 1a Consulta Internacional sobre Cáncer prostático – Monaco 1996)

El compartimiento epitelial (numero total de celulas epiteliales prostaticas) es regulado por los andrógenos, ya que afecta tanto la tasa de proliferación celular glandular,como la tasa de muerte celular glandular-epitelial programada.

Los andrógenos entonces estimularán el porcentaje de proliferación celular y producirán la inhibición del porcentaje de muerte celular programada (apoptosis). Recordando a su vez, que las células basales prostáticas, no están bajo el efecto de los andrógenos(andrógeno-insensibles).

Los andrógenos inducirán la producción “autocrina” de factores locales de crecimiento tanto por las células **neoplásicas** epiteliales prostáticas como por las células **normales** epiteliales prostáticas.

Tambien los andrógenos inducirán la producción “paracrina” de factores de crecimiento (EGF,FGF) por las células estromales.

De hecho en la progresión maligna se parte de una **acción endocrina** (andrógeno dependiente) a través de la testosterona, de la dihidrotestosterona, de la hormona del crecimiento, de la IGF-I y del equilibrio entre la hormona luteinizante y los factores liberadores de la hormona luteinizante las cuales van a sumarse a una **acción paracrina** (andrógenosensible) a través del equilibrio entre factores de crecimiento como el FGF alfa y el FGF beta, el KGF, el EGF/TGF alfa y el IGF I y II y el TGF beta.

FACTOR RAZA EN CANCER PROSTATICO

El cáncer de próstata, exhibe llamativamente una variación tanto racial como étnica.

Hombres del lejano oriente(asiáticos), tienen una baja incidencia y una baja mortalidad por cancer de próstata, mientras que los hombres afroamericanos tienen la más alta incidencia y mortalidad por cáncer prostático de todo el mundo.

La explicación de éstas diferencias raciales es multifactorial. No obstante la controversia internacional, se centra en responsabilizar al status socioeconómico, o a una verdadera diferencia biológica.

Entre éstas últimas vemos por ejemplo, que los hombres afroamericanos tienen mayores niveles séricos de testosterona y tienen mayor actividad de la 5-alfa reductasa, que los hombres blancos y los hombres asiáticos. No nos olvidemos, que en la historia natural del crecimiento prostático,es indispensable la presencia de la dihidrotestosterona y ésta, estará más presente si hay más actividad de la 5-alfa reductasa. Y al respecto, se ha comprobado que los afroamericanos tienen los niveles más altos de 5-alfa reductasa y los asiáticos tienen los niveles más bajos.

Otra de las variaciones, son los valores del antígeno prostático específico el cual es más alto en hombres afroamericanos que en otros grupos raciales.

Los japoneses, que viven en Japón, por ejemplo, tienen muy baja incidencia de cancer prostático. Existen factores genéticos, factores del medio ambiente y factores de hábitos nutricionales que disminuirán la predisposición del hombre japonés al cáncer de próstata. Ellos tendrán niveles bajos de testosterona sérica y de estradiol y tendrán niveles más altos de hormonas sexuales ligadas a las globulinas (SHBG) (Jong). Tienen tambien una reducida actividad de la 5-alfa reductasa.

Sin embargo la incidencia del cáncer prostático en Japón está incrementandose rapidamente. En relación a los hábitos nutricionales éstos han cambiado en el hombre japonés, al punto que el consumo de grasas del año 1995 ha ascendido en 1.5 veces en relación a la del año 1965 representado por la leche y las carnes rojas.

Se han “occidentalizado” en el comer, por lo cual la tendencia es a compartir las mismas consecuencias por dichos hábitos. La comida japonesa es rica en productos a base de granos de soya y de sus derivados. Estos incluyen tofu, hatto, salsa de soya, leche de soya, sopa-miso. Son alimentos ricos en isoflavonas (genisteina-dadzeina), las cuales tendrán efectos preventivos contra el cáncer de próstata a través de acciones especificas biológicas ya comprobadas en estudios de investigación, como son la inhibición de la tirosina-quinasa especifica, de la topoisomerasa I y II del ADN, de la angiogénesis, inhibiendo el crecimiento del cáncer prostático en tejidos de cultivo e inhibiendo la quimiocarcinogenesis e induciendo a la detención del ciclo celular en la fase G2-M.

En trabajos comparativos entre afroamericanos y caucásicos, se demuestra definitivamente, una menor incidencia en la población caucásica, en lo que respecta a enfermedad órgano-confinada, en relación a niveles de

antigeno prostatico especifico en el preoperatorio, en relación a enfermedad localmente avanzada y en relación a los margenes quirurgicos positivos.

No sabemos por qué sucede ésto, pero lo que si sabemos, es que los hombres de alto riesgo, en relación a su raza (afroamericanos), deberán someterse, a chequeos regulares mas temprana y precozmente, que el resto de las otras razas, para la busqueda de señales de cáncer de próstata, es decir, podrían beneficiarse de un despistaje más agresivo y de un tratamiento precoz. Sabemos por ejemplo que en hombres de raza negra los chequeos deberán comenzar a los 40 años y si han tenido el antecedente de un ascendiente (padre o abuelo paterno) con cáncer deberán comenzar a los 35 años sus chequeos y pesquisas regulares.

Los efectos de la raza sobre el cáncer prostático, podrían ser ayudados o favorecidos por factores nutricionales, entre los que destaca el consumo de grasas provenientes de las carnes rojas principalmente.

En la población general, han surgido 2 grupos de hombres, considerados de "Alto Riesgo" en relación al cáncer de próstata, y ellos son los que tienen historia familiar positiva de cáncer prostático y los descendientes de afroamericanos.

Empezando por Morganti en 1956 (Acta Genética et Statistica Médica 1956; 6:304-305), así como muchos otros a continuación (Woolf, Krain, Steinberg), esbozaron la idea de una forma hereditaria del cáncer de próstata.

Steinberg consigue que el 26% de los pacientes con cáncer prostático, tenían 1 ó más miembros familiares con la enfermedad, en comparación con el 17% del grupo control, que no tenían ésos antecedentes.

Hombres con 1 miembro de primer grado afectado (padre o hermano), tendrán un riesgo relativo 2.0 veces más alto de desarrollar cáncer prostático. Mientras que con 1 abuelo o un tío tenían 1.7 veces más probabilidad de desarrollar cáncer.

Pero si un hombre tiene dos miembros de su familia afectados de cáncer prostático, (padre o hermano), su riesgo relativo de padecer de dicho cáncer prostático subía a 4.9 veces más probabilidades y si tenía 3 miembros afectados, ese riesgo relativo subía a 10.9 veces más probabilidades de tener un cáncer de próstata.

Carter (Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:3367-3371), estableció 3 grupos de pacientes que precisan la naturaleza hereditaria del cáncer prostático, a saber:

a) Hereditario: 3 ó más parientes afectados de cáncer prostático, dentro de un nucleo familiar, en tres generaciones, o un grupo de 2 parientes afectados antes de los 55 años.

b) Familiar: historia familiar positiva, pero que no cumple los criterios para estar en el grupo hereditario.

c) Esporádico: el paciente es el único miembro familiar afectado.

Se especula que hombres con "cáncer hereditario" tendrán tumores con un score de Gleason más bajo, que los que tengan "cáncer esporádico" (Keetch-Bastacky). Esto se explica posiblemente por la mayor atención hacia su posible enfermedad, que tienen los miembros de una familia que han tenido varios casos de cáncer prostático, en cuanto al despistaje y detección precoz.

FACTOR FAMILIAR - FACTOR GENETICO (Hereditario) en CANCER PROSTATICO

Por primera vez en la revista (Science 274, 1371-1374, 1996), un grupo de cientificos, del Instituto Urologico Brady del Johns Hopkins de Baltimore, en conjunto con el National Center para Investigaciones del Genoma Humano (NCHGR) y la Universidad de Umea, en Suecia identificaron la localización del primer gene especifico, que predispone al hombre a desarrollar cáncer prostatico, dicha localización está en el cromosoma 1 (1q 24-25), y se sabe que la población afroamericana tiene una alta incidencia de unión al cromosoma 1.

De manera caracteristica, las mutaciones en la linea germinal que causarán cancer hereditario, son idénticos a las mutaciones principales que ocurren espontaneamente en canceres espontaneos, es decir, no vistos como incidencia familiar.

Es la primera vez, que se reconocen fuertes evidencias de que existen genes especificos para el cáncer prostático. El estudio incluyó el analisis de 91 familias, en las cuales, al menos tres parientes directos, tenían cáncer prostático (padre, hijos o hermanos).

Numerosas familias, han revelado patrones mendelianos hereditarios, en lo referente al cáncer prostático. Inclusive se ha podido constatar que familias con historia de cancer de mama en sus integrantes femeninos, tendrán un riesgo aumentado en sus miembros masculinos, de padecer cáncer de próstata.

El por qué, éstas familias, tienen varios casos de cancer prostático, es posiblemente, atribuido al hecho de que comparten factores de predisposición genética, así como exposiciones al mismo medio ambiente, con los mismos patrones nutricionales. Para muchos hombres el riesgo de cancer prostático, está asociado con una historia familiar de la enfermedad. Pero ésto no significa, que sólo porque su padre haya tenido cancer prostático, el paciente deberá tener obligatoriamente un cancer prostático.

Su importancia radicará, en que los parientes directos, de personas tratadas de cancer prostatico, tendrán mayor riesgo de sufrir la enfermedad y ésto deberá condicionarnos a pesquisar precozmente, a los parientes en linea directa de éstos pacientes, para adelantarnos a cualquier posible eventualidad de padecer la enfermedad y sobre todo a tratar de detectar precozmente la misma, en caso de estar presente.

Esto es de gran importancia y repercutirá, en el momento ideal, en el que un hombre deba comenzar a tener chequeos regulares, para detectar señales de cancer prostático.

Las caracteristicas del cáncer prostático, con incidencia familiar, es que se presentan en edades tempranas podrían afectar a muchos miembros de la familia.

Hay evidencias, ya demostradas, que la herencia autosómica dominante, estará unida a un alelo de alto riesgo que conducirá a un comienzo “adelantado” del cancer prostático. El 43% de los canceres de próstata con incidencia familiar, se verán en hombres menores de 55 años y ésto debe ser enfocado con atención ya que serán los Programas de Detección precoz en poblaciones de “Alto riesgo” con las determinaciones de antigeno prostatico especifico en todas

sus fracciones, el tacto prostático y la ecosonografía prostática endorrectal los que conviertan a éstos casos en precozmente diagnosticados y casi seguramente tratados y curados, debidos a la precocidad de dicho diagnostico, que nos ayudará a tratar éstos cánceres en etapas intraglandulares (cáncer localizado T1-T2), con un pronóstico favorable en lo concerniente a la sobrevida de dichos pacientes.

FACTOR EDAD EN CANCER PROSTATICO

La posibilidad de tener cáncer prostatico, de manera inequívoca, aumentará con la edad. La prevalencia es del 30%, en hombres mayores de 50 años y del 70% en hombres mayores de 80 años.

FACTOR CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO (CPB) EN CANCER PROSTATICO

La relación crecimiento prostático benigno y cáncer prostático, no ha sido bien aclarada hasta los momentos actuales, sin embargo se está profundizando en el estudio de los factores que provocarían que una prostata normal, o con crecimiento prostatico benigno, se "desvie" hacia estados proliferativos donde se desarrolle o bien crecimientos benignos, o bien crecimientos neoproliferativos-malignos (cáncer prostático).

Padecer de crecimiento prostático benigno, en la practica urologica actual, no está definitivamente asociado al cancer de próstata, pero el hecho de tener que someter a un paciente a estudios diagnosticos y a tratamientos determinados por el crecimiento prostático benigno sintomático, sin duda alguna, elevará el chance de poder diagnosticar-pesquisar un cancer prostático.

La relación 'apoptosis-proliferación celular' con todos sus factores asociados, será la clave para determinar la relación que podría existir entre cualquier patología de la glandula prostatica (crecimiento prostatico y/o estados inflamatorios-prostatitis con el posible desarrollo de un cáncer prostático).

No hay duda que la 'interacción estroma-epitelio' prostático juega un rol determinante, no sólo en el crecimiento prostático, sino en la diferenciación celular y en la respuesta hormonal que tenga el tejido prostático (Chung).

Existen tantos factores compartidos por las dos patologías, que se hace muy dificil, no relacionarlos. Ambas patologias se presentan comunmente en hombres de la tercera edad y de la senectud, ambas son tambien dependientes de los andrógenos, ambas pueden tener concomitantemente procesos inflamatorios-infecciosos asociados (sindromes de prostatitis) y en ambas entidades se podría presentar elevaciones del antígeno prostático especifico, con rangos diferentes.

Por lo tanto pudieramos decir que hay muchas caracteristicas biológicas comunes, que hacen pensar en su asociación.

Armenian, Lilinfeld, Diamond (Relationship between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. Lancet 1974;2:115-117), en un estudio interesante sobre 883 pacientes revelaba que había 3.7 veces más incidencia de que hubiera cáncer en hombres con hiperplasia prostatica benigna que en un grupo control.

Hace 7 años atrás apareció un trabajo de investigación en la revista Cancer, llevado a cabo por urólogos de la talla de Bostwick, Cooner, Denis, Jones, Scardino y Murphy, donde detallaban las similitudes entre el cáncer de próstata y el crecimiento prostático benigno. Mencionaban que ambas entidades aumentaban su prevalencia con el paso de los años, ambas entidades necesitan de los andrógenos para su desarrollo y a su vez ambas podrían ser tratadas con la modalidad de deprivación androgénica, muy en boga en la actualidad.

Como es natural pensar la mayoría de los pacientes con cáncer prostático presentan de manera paralela crecimiento prostático benigno.Y a su vez en los pacientes que son tratados quirurgicamente por crecimiento prostático benigno, se les encontrará cáncer prostático (incidental-T1) en un 10% de los casos.

Lo que está determinandose es la relación cáncer prostático-crecimiento prostático benigno, cuando el cancer se desarrolla en la zona de transición (zona preferentemente de crecimiento adenomatoso benigno), sin embargo el crecimiento prostático benigno no está todavía considerado como una lesión premaligna, ni como un precursor del cáncer prostático, como sucede con el PIN de alto grado.

Podríamos sin embargo abrir un punto de controversia, en relación a las entidades prostáticas asociadas al cáncer prostático. Sin duda alguna, se necesitarán muchos trabajos de investigación que profundicen sobre la patogenia de los factores que provoquen crecimiento glandular prostático y por otro lado de los factores tanto extrínsecos como intrínsecos, que modificarian la conducta de las células prostáticas y provocarían la cascada de acontecimientos que podrían desembocar en el cáncer prostático.

Por ésto es que me parece prudente, no dogmatizar sobre éste punto, así como tampoco negar las posibilidades de que entidades inflamatorio-infecciosas prostáticas, o entidades como el crecimiento prostático benigno que se caracterizan por un patrón proliferativo exacerbado y por un patrón apoptósico inhibido, al final puedan llegar a considerarse posibles factores de riesgo en la enfermedad cancerosa prostática.

Las reacciones inflamatorias cronicas prostaticas podrían aumentar el riesgo del desarrollo de cancer y al respecto Ames y Cerutti han trabajado y publicado varios trabajos de investigación.

Lesiones inflamatorias cronicas sobre el epitelio prostatico aumen tará sin duda alguna, el porcentaje de fenomenos proliferativos, y parece que el mecanismo pudiera explicarse por daño tisular como respuesta inflamatoria y a su vez reemplazo celular compensatorio. Pareciera que éste tipo de respuesta compensatoria podría ocasionar daño o alteraciones del ADN y a su vez ésto ocasionar la cascada de acontecimientos que lleven al desarrollo de un cáncer.

Los agentes antioxidantes exogenos como la vitamina E, ayudarían a evitar que el ADN de la celula prostatica se afecte. ¿Estaría ésto indicándonos que en pacientes con sindromes de prostatitis, deberemos dar de manera sistemática antioxidantes tipo vitamina E, o una dieta rica en soya ?

Solo el tiempo y los estudios de investigación prospectivos al respecto, nos darán una respuesta definitiva a dicha pregunta.

FACTOR VASECTOMIA EN CANCER PROSTATICO

El riesgo relativo de sufrir de cancer prostático, en los pacientes vasectomizados es de 1.56 a 1.66 veces más, en comparación con aque-llos hombres que no se han vasectomizado. Esta afirmación fué hecha, en la Harvard Medical School por el Dr E. Giovanucci (1993) y levantó una controversia que todavía persiste en las asociaciones urologicas de todo el mundo.

El riesgo aumentará, en la medida que transcurra el tiempo, de haberse realizado la vasectomía (20 ó más años) .

El mecanismo biológico es incierto pero hay hipotesis relacionadas a una reducción en la actividad secretoria y en la actividad inmunológica o ambas.

Sin embargo, lo que sí es evidente, es que éstos pacientes que se practican vasectomías, demuestran en general, mas cuidado hacia su salud y los convierte en pacientes que dada su rigurosidad, en los controles médicos, serán posiblemente más fáciles de pesquisar y diagnosticar, en caso de presentar un posible cancer prostático.

FACTOR NUTRICIONAL EN CANCER PROSTATICO

Hay circunstancias que relacionan a la dieta diaria, con el cáncer de próstata y por ende, es importante conocer lo más profundamenmte posible ésta asociación para poder prevenirla .

Un estudio reciente, ha demostrado de manera clara, la relación entre el riesgo de tener cancer prostático, con el consumo de grasas saturadas. El riesgo relativo de tener cancer de próstata, por un consumo excesivo de grasas saturadas era de 1.6 a 1.9 veces más que un hombre que no consumía grasas. Se sabía que los altos consumos de grasa, llevan a una alta producción de hormonas sexuales y a altos niveles de andrógenos circulantes y por ende, se verá aumentado el riesgo de te-ner cáncer de pròstata.

Fair (Memorial Sloan-Kattering Cancer Center de Nueva York, menciona en un artículo publicado en el Journal Urology de Agosto 1999 Vol 162 #2), refería que la dieta optima para retardar la posible aparición de un cancer prostatico en un individuo normal, debe cumplir con el requisito que las grasas ingeridas, deberán aportar máximo un 20% del total de calorias ingeridas.

El cáncer de prostata, el cancer colorectal y el cancer de mama, están relacionados con el consumo excesivo de grasas provenientes de las carnes rojas. Parece deberse a un daño en la capacidad oxidativa del ADN, ésto a su vez está ligado a los “receptores esteroideos-como factores de transcripción” denominados “receptores huerfanos” que podrían estar alterados por las grasas, afectando al final el crecimiento celular y la función celular.

La ingesta de grasa en la dieta diaria, así como los suplementos vi-taminicos y la obesidad, podrían causar transtornos endocrinológicos que pudieran considerarse como posibles factores de riesgo. Por el contrario, una dieta baja en grasas y alta en fibra, podría disminuir los niveles de hormonas sexuales en la circulación enterohepática, disminuyendo sus niveles séricos (testosterona).

La secuencia de ésta hipotesis es la siguiente: una dieta baja en fibras (frutas, vegetales, granos, legumbres), ocasionará una baja ingesta de antioxidantes y una baja ingesta de fitoestrógenos, que provocan un aumento de los niveles de testosterona libre y una disminución de las hormonas sexuales unidas a las globulinas (SHBG) lo que llevará a un riesgo elevado de tener cáncer prostático.

Por otro lado una dieta alta en grasas (carnes rojas, leche, quesos, margarina, aceites y mantequilla), llevarán a una alta ingesta de aminas heterociclicas aromáticas, que junto al aumento de los niveles de testosterona libre y a una disminución de las hormonas sexuales unidas a las globulinas (SHBG) llevarán tambien a un riesgo elevado de presentar cáncer prostático.

Dietas con alto consumo de leche estarán asociadas con el riesgo de desarrollar cancer prostatico, ya que ingestas elevadas de calcio, disminuirán los niveles del metabolito bioactivo de la vitamina D (1,25(OH) 2 vitamina D. Sabemos, que tener niveles altos de éste metabolito bioactivo, reducirá el desarrollo-progresión del cáncer prostático (proceso carcinogenético).

Los estudios sobre el consumo de grasas y el riesgo relativo de cáncer prostático, han sido llevados a cabo por varios investigadores entre los cuales tenemos, al Dr Giovanucci quien el año 1993, publicó su trabajo de investigación donde relacionaba el riesgo relativo del cancer prostático y el consumo de determinados tipos de grasas (grasas saturadas, monoinsaturadas, acido alfalinoleico, grasa animal, grasa de carnes rojas).

Tambien Giovanucci publicó la relación entre la ingesta de Licopene, un antioxidante natural contenido en el tomate y el riesgo de tener cáncer prostático, recomendando de 5 a 7 comidas semanales, como parte de una estrategia quimiopreventiva.

Hayes, estudió la relación entre el consumo alcohólico y el riesgo de tener un cáncer de próstata y no se ha podido llegar a ninguna conclusión definitiva, a pesar de que el consumo alcohólico podría llevar a una disfunción hepática que a su vez ocasione una alteración en los niveles de hormonas sexuales en la circulación enterohepática,que secundariamente podrían afectar la bioquímica hormonal de la glándula prostática.

Habrá que esperar por trabajos de investigación que definan como lo han hecho con el crecimiento prostático benigno en el cual al haber consumo de alcohol, disminuye el riesgo de desarrollar un aumento benigno del volumen de la glandula prostática, ya que disminuyen los niveles de producción de testosterona y disminuirán tambien los niveles séricos de dihidrotestosterona.

Una dieta balanceada, rica en frutas y vegetales ricos en isoflavonas entre los cuales los vegetales crucíferos como el rábano, el nabo, la col y la mostaza blanca,son los principales exponentes, el consumo de tomate y un consumo bajo en carnes rojas y grasas, un consumo abundante de fibra, y carbohidratos complejos, asi como la ingestion de granos completos y cereales, sería ideal para nuestros pacientes (Healthy People 2000)

El alto consumo de fructosa está asociado a una disminución en el riesgo de presentar cáncer prostático (Giovanucci: Cancer research 58:442-447,1998).

FACTOR MEDIO AMBIENTE EN CANCER PROSTATICO

Este factor está siendo investigado por cuanto la tendencia mundial, es a considerar que la asociación "medio ambiente con factores nutricionales", como dos factores coincidentes y muy importantes en la génesis del cancer prostático. Deberemos entonces esperar los estudios que se están llevando a cabo para determinar con precisión sus efectos.

No nos olvidemos de aquellos hombres que estando en su medio ambiente de origen, por ejemplo los asiáticos, tienen la menor incidencia mundial de cancer prostático, pero al emigrar, por ejemplo a los Estados Unidos de Norteamerica, comienzan a incrementar su incidencia de cáncer prostático, hasta igualarse practicamente a la población blanca, aún cuando sigan practicando en su nueva nación, las mismas costumbres y en muchos casos siguiendo con la misma alimentación que tenían en sus tierras de origen.

¿Es el cambio de la dieta?

¿Es el cambio en el medio ambiente?

¿Es que las pesquisas para detectar el cáncer de próstata, son mejores en los paises occidentales?

¿Qué sucede?

No lo sabemos. Lo que se sabe, es que circunstancias determinadas, producen resultados diferentes. La comunidad mormón, por ejemplo, tiene la mas baja incidencia de cancer de próstata que el resto de la población americana y al averiguar nos conseguimos, que la dieta de los mormones, tiende a ser rica en frutas y vegetales, diferente al resto de la población americana. Igualmente las poblaciones mediterraneas, como los italianos, no demuestran una incidencia de cancer de prostata dentro de los Estados Unidos de Norteamerica, como el resto de la población y se cree sea debido al tipo de dieta mediterranea que consumen rica en tomates, aceite de oliva y rica en frutas y vegetales.

Al considerar medio ambiente no podemos dejar de recomendar estar en lugares con alta concentración de fumadores y si fuera posible, estar la mayor parte del tiempo posible en sitios con buena ventilación.

Se aconseja tambien, estar alejado de lugares con altas concentraciones de gas tóxico, producto de los vehiculos automotores.

Sin embargo, no hay un medio ambiente perfectamente limpio y exento de noxas ambientales, que le permita a una persona vivir sin el riesgo de tener enfermedades que se deriven de ésta asociación.

FACTOR LUZ SOLAR EN CANCER PROSTATICO

Ya está por demás comprobado, que la vitamina D y la melatonina, ambos mediadores biológicos de la luz solar, inhiben el crecimiento prostático en seres vivos.

Otros estudios, en cambio, han revelado que más bien la vitamina D enlentecerá la progresión del cáncer de prostata y disminuirá la mortalidad de dichos pacientes, una vez que el cáncer esté presente, pero que no disminuye su incidencia.

Posteriormente se llevaron a cabo, estudios que investigaban los efectos acumulativos durante toda la vida de exposición al sol y el riesgo de presentar o no cancer de próstata.

Las hipotesis de todos éstos estudios investigativos, estaba basado en que la luz solar, a través de la exposición ultravioleta, tenía un efecto protector de la carcinogénesis prostática, a través de la vitamina D. La vitamina D tiene propiedades antitumor y que tanto los metabolitos de la vitamina D como sus análogos podrían modificar el crecimiento de cánceres como el de la glandula prostática.

Hay por lo tanto, una relación inversa entre luz solar y mortalidad por cancer de prostata (a mayor exposición a la luz solar, menor incidencia de cancer prostático).

Sin embargo es dificil asegurar que poblaciones con menor exposición a la luz solar,tengan por ése sólo concepto mayor incidencia de cáncer prostático, sin tomar en consideración otros factores importante como las variaciones raciales, variaciones etnicas, variaciones en el factor nutricional, variaciones en el estilo de vida de determinadas poblaciones encuestadas.

Creo firmemente que es la unión de todos y cada uno de los factores mencionados, unidos a factores como el racial y el hereditario lo que predispondrá en mayor o menor grado a la ocurrencia de un cáncer de próstata.

Por lo tanto es importante, dentro de los aspectos que podrían disminuir o enlentecer la progresión del cáncer de prostata, recibir abundante luz solar, en la medida de lo posible, protegiendose, por supuesto, de los efectos nocivos de los rayos ultravioletas.

FACTOR HORMONAL EN CANCER PROSTATICO

La estimulación androgénica por periodos prolongados promueve el cancer de próstata, al favorecer la proliferación celular e inhibir la muerte celular programada (apoptosis).

Este es uno de los factores que debemos tener en cuenta a la hora de controlar el uso de hormonas masculinas en pacientes de la tercera edad.

FACTOR HABITO DE FUMAR EN CANCER PROSTATICO

El riesgo relativo de tener cancer de prostata en pacientes fumadores es de 1.8 a 2.1 veces más que los no fumadores. Esto ha sido debatido en todo el mundo y es motivo de grandes controversias.

Podría ser mediado por el efecto antiestrogénico del cigarrillo que lleva a elevados niveles séricos de testosterona y androstenediona.

Estamos a la espera de trabajos de investigación que determinen a ciencia cierta la relación o no del cáncer prostático con el hábito de fumar.

FACTOR OCUPACIONAL EN CANCER PROSTATICO

Uno de los posibles efectos colaterales de las exposiciones ocupacionales es el cancer.

No hay duda de que hay un ligero aumento en la incidencia de cancer prostático entre trabajadores del metal, por cuanto están expuestos, no solo a tipos diferentes de metales y compuestos metalicos, sino tambien a una amplia variedad de quimicos solventes, pinturas, lubricantes, aceites especiales, abrasivos.

Algunos como los fabricantes de barcos, han estado expuestos a los asbestos. Otros están expuestos a humos, benzopirenos y otros hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Una hipotesis que se está investigando, es aquella que menciona al ejercicio fisico, como un factor de disminución del volumen tumoral, por efectos inhibitorios sobre el crecimiento tumoral.

Faltan por supuesto estudios que confirmen éstas hipotesis, sobre todo en poblaciones de deportistas profesionales tan en boga en éstos tiempos.

FACTORES DE RIESGO PARA CANCER PROSTATICO

1) Factores totalmente reconocidos
   a) Edad
   b) Historia familiar de cancer de próstata (genético-hereditario)
   c) Raza

2) Factores con alto indice de sospecha (pero todavía no reconocidos)
   a) Crecimiento prostático benigno
   b) Hábito tabáquico
   c) Hábito alcohólico
   d) Exposición a la radiación
   e) Determinadas ocupaciones (pesticidas, gomas, cadmio)
   f) Aspecto nutricional (grasas, fibras, vitaminas, minerales)
   g) Hormonas (andrógenos, estrógenos)
   h) Masa corporal (obesidad, peso y altura)
   i) Actividad sexual-Agentes infecciosos
   j) Vasectomia

RIESGO DE PADECER DE CANCER PROSTATICO

¿Tendrán todos los casos de cáncer prostático, los mismos riesgos?

"Si analizaramos la próstata de 100 hombres fallecidos, que tuvieran más de 50 años de edad, nos conseguiríamos con áreas de cancer prostático en 30 de ellos, lo que representaría, un 30% y estos hombres, nunca habrían demostrado síntomas o signos clínicos, que hicieran sospechar la presencia de un cancer prostático"

Estos hombres pudieron haber vivido por años, con pequeñas areas ó focos de cáncer prostático clinicamente insignificante, o algunos de ellos pudieron haber sido diagnosticados, como cáncer prostático "clinicamente significativo" , unos meses despues, si hubieran vivido.

Estos conceptos, los desarrollaremos más adelante, ya que ha sido tema de intensos debates en todo el mundo, sobre todo al involucrar el tipo de terapias ajustadas a cada tipo de paciente en particular.

Si hicieramos lo mismo, con hombres por encima de 90 años, nos encontraríamos que el 90% de ellos, tendrían evidencias microscopicas de cancer prostático.

Estas pequeñas áreas de cancer de próstata, que no desembocan en una enfermedad "clinicamente importante o significativa", son llamadas cáncer prostático latente.

En un sentido general, en hombres de 50 años en adelante, con un expectativa de vida razonable, el chance de desarrollar focos microscópicos de cancer prostático latente, está estimado en un 42%, cifra alarmante, que en el curso del presente capitulo trataremos de aclarar.

El chance que tiene el mismo hombre de presentar un cáncer prostático "clinicamente significativo", asociado a signos o sintomas de la enfermedad, es solamente del 9%.

Lo más demostrativo para proyectar la verdadera situación del paciente con cancer prostático, es que de los mismos 100 hombres, antes mencionados, solamente 3 de ellos, morirán por el cáncer de próstata. A pesar de que muchos hombres puedan adquirir un cancer de próstata, solamente pocos de ellos, serán afectados seriamente, por la enfermedad.

"Es ésta la razón por la cual se dice, que la mayoría de los hombres con cáncer prostático, probablemente morirán con su cáncer más que por su cáncer"

Esta aseveración tambien tendrá sus detractores, como lo veremos más adelante.

Al momento actual, no se puede saber ni precisar, cuales serán los pacientes que al poseer areas minusculas de cáncer prostático, se transformen o no, en un cáncer clinicamente significativo.

Por lo tanto, es trascendental que el paciente analice con su médico, cualquier tipo de tratamiento, para los estadios clínicos precoces del cancer de próstata, es decir, estadios limitados o confinados a la glandula prostática, por cuanto son muchas las consideraciones, que se deberán tomar en cuenta, para la decisión final más adecuada para cada paciente en particular. El paciente y su médico deberán tomar decisiones en conjunto y el paciente deberá contar con toda la información posible, antes de someterse a cualquier tipo de tratamiento para su problema prostático.

ASPECTOS GENETICOS-MOLECULARES EN CANCER PROSTATICO

Es imposible no relacionar la genética con la formación o génesis del cancer (carcinogénesis), lo cual, dia a dia, se está confirmando, con el descubrimiento de determinados tipos de genes asociados a un determinado tipo de cancer (riñón, glandula mamaria, próstata), para nombrar solamente a tres y tambien se ha confirmado, al descubrir genes que suprimen la actividad tumoral.

ASIMILAR LA GENETICA MOLECULAR DEL CANCER PROSTATICO TENDRA UNA EXTRAORDINARIA REPERCUSION SOBRE EL DIAGNOSTICO, PRONOSTICO, Y AUN MAS

SOBRE EL TRATAMIENTO DE DICHO CANCER PROSTATICO AL PUNTO QUE A PARTIR DEL MOMENTO EN QUE SU PRACTICA SE HAGA RUTINARIA, CAMBIARA PARA SIEMPRE EL MODO ACTUAL DE ENFOCAR LOS PACIENTES CON PATOLOGIA TUMORAL PROSTATICA (Lange).

Los cambios genéticos que se producen en pacientes con cancer de la glandula prostática son: cambios en los patrones de metilación del ADN, mutaciones y pérdida de alelos (por lo menos de un brazo cromosómico). Los cromosomas más afectados por el cancer de la prostata son el Nº 8 y el Nº 13. En ocasiones se presentan borraduras del punto de mutación o borradura de una copia del gen RB o ambos, en el caso del gen P53.

Cuando el mecanismo de adhesión célula-celula, está alterado ocurriendo en el 33% de todos los pacientes con cancer prostatico, podemos evidenciarlo a través de su mediador la e-cadherina/alfa-catenina. Esto está considerado mundialmente, como un factor importantisimo, en la adquisición del potencial metastásico de aquellos canceres prostáticos, sumamente agresivos desde el punto de vista histológico.

"EL CÁNCER PROSTÁTICO SE CARACTERIZA POR SU COMPLEJIDAD MORFOLÓGICA Y POR SU GRAN VARIABILIDAD HISTOLÓGICA"

El cáncer prostático, es multifocal y casi siempre, tendrá más de un patrón histológico, unido al hecho, de que casi siempre, estará unido incondicionalmente al crecimiento prostático benigno y a los sindromes de prostatitis.

Dado que el Score Gleason, no ha sido un excelente pronosticador en pacientes con cancer de prostata, se ha vuelto casi una necesidad el poder contar con marcadores morfológicos adicionales, que harán más efectiva la habilidad de predecir el pronóstico de los pacientes afectados con cancer prostático, sobre todo del tipo moderadamente diferenciado, que representa en la practica diaria, alrededor del 80% de la casuistica vista por un urologo, en relación al cancer prostático.

En el Hospital Johns Hopkins de Baltimore, han encontrado que el 45% de los canceres prostáticos de alto grado histologico, eran menores de 1 cc de volumen, significando ésto, algo verdaderamente preocupante, que es, que un cáncer prostático sumamente agresivo, puede ocurrir precozmente en tumores inclusive, no palpables (estadio T1)

Lo dicho anteriormente, nos lleva a otra reflexión y es que saber que el cáncer de próstata muestra patrones morfológicos complejos, con una variedad histológica importante y además sin manifestaciones precoces, en aquellos canceres de alto potencial de malignidad, harán que veamos dificil la posibilidad de detectar lo más precozmente posible el cáncer prostático y con ello poder dar tratamiento efectivo en fases precoces de la enfermedad (T1-T2) .

Se hace evidente entonces, que al poder conocer los factores moleculares inmersos en la progresión o no del cáncer prostático, entre los que están los factores de crecimiento autocrinos o paracrinos, así como la correlación, entre la actividad apoptósica del tumor prostático y su posible

potencial maligno, podremos atrevernos a predecir el caracter de dicho cáncer y tambien, en base a ello, ofrecer el mejor tratamiento posible, con el pronóstico más acertado.

ASPECTOS ANATOMOPATOLOGICOS EN CANCER PROSTATICO

El cáncer prostático, ha tenido un aumento tan considerable en su incidencia, que ha provocado en el mundo entero, un interés inusitado, tanto en sus aspectos de Despistaje y Detección precoz, como en los factores etiopatogénicos y en el aspecto terapeutico, resaltando con luz propia, la optimización de la cirugia radical prostática (prostatectomía radical retropubica o perineal), que hasta hace 10 años atrás, estaba al alcance de pocos cirujanos.

Todo en conjunto ha facilitado, que los urólogos del mundo entero, entendamos, mejor la historia natural del cáncer prostático y entendamos mejor el aspecto anatomopatológico, con lo cual, sin duda alguna se ha alcanzado un nivel óptimo de enfoque, pronostico y tratamiento que hubiera sido dificil de inmaginar hace apenas unos años atrás.

FACTORES DE AYUDA PARA PODER REALIZAR PRO-NOSTICOS ACERTADOS EN PACIENTES CON CANCER PROS-TATICO EN ESTADIOS INICIALES

Las caracteristicas propias de cada paciente en cuanto a raza y edad, son sumamente importantes en lo referente a pronostico del cáncer prostático.

La **extensión del tumor**, se considera otro factor importante para poder pronósticar un caso de cancer prostático y en relación a dicha extensión, tenemos que el volumen tumoral, es un dato de gran importancia, determinado por ecosonografía prostática. Tenemos tambien el **estadio del tumor** y la **localización del tumor**, dentro de las diferentes zonas anatomotopográficas, descritas por McNeal (Stanford) .

Otro factor a considerar, es la **multifocalidad del tumor prostático**, aspecto éste, que era casi exclusividad de los tumores uroteliales.

Por último, dentro de la extensión del tumor, tendremos que considerar la **invasión perineural**, por parte del tumor prostático.

El **grado de diferenciación celular**, así como las **variantes histológicas del cancer prostático**, dentro de la estructura tumoral, serán tambien aportes invalorables en el poder dar pronósticos acertados.

Dentro del tema de la biología tumoral, tendremos aspectos como las **caracteristicas del cultivo de celulas tumorales**, la **sensibilidad androgénica** demostrada por el tumor, que tendrá repercusiones en el tratamiento médico que se le pueda dar al paciente. La **respuesta inmunológica** y la **expresión oncogénica** del tumor, serán aspectos tambien de suma importancia.

Otros factores de gran ayuda en el pronostico de pacientes con cáncer prostático son la **citologia tumoral**, la **ploidía**, los **niveles de PSA** (libre, total, relación libre/total, PSAd, PSAv, PSAd de la zona de transicion) y los **niveles de fosfatasa ácida fracción prostática y de la fosfatasa alcalina**.

A continuación detallaremos cada uno de ellos.

1) LOCALIZACION DEL TUMOR

Es de gran importancia, en lo que se refiere a poder detectar el tumor prostático precozmente y en consecuencia, poderlo estadiar y poder el urólogo, en base a éste dato, predecir una pronóstico determinado.

El 70% de los tumores prostáticos, estarán ubicados en la zona periferica 25% estarán en la zona de transición y 5% estarán ubicados en la zona central de la clasificación anatomotopografica de McNeal (Stanford).

Hoy en día, sabemos que casi el 80% de los tumores prostáticos e-tiquetados como estadio T1 (no percibidos en el tacto rectal prostatico), estarán ubicados en la zona de transición de McNeal, la cual de manera caracteristica, es la zona predilecta del desarrollo del crecimiento prostático benigno, lo que nos debe predisponer de las zonas a biopsiar en casos de PSA alto, con ausencia de alteraciones al tacto rectal prostático. En éstos casos, deberemos completar las biopsias sistemáticas de la zona periferica (x6 ó x8 ó x10), con biopsias a nivel de la zona de transición de McNeal y además tratar de que las biopsias sean los más posterolaterales posibles.

Esto permitirá llegar al diagnostico en aquellos casos que pueden ser "teoricamente curables", por tener "enfermedad localizada intraglandular".

Debemos recordar que al nosotros realizar una resección prostática transuretral endoscopica, el material extraido, es practicamente en su totalidad representativo de la zona de transición, por lo que según Babaian del MD Anderson en Texas, el 30% de los pacientes que son diagnosticados "incidentalmente", teniendo cancer prostático, posterior a la resección prostatica (estadio T1), podrían teoricamente haber sido removidos completamente con la cirugía endoscopica transuretral prostática.

Por otro lado sabemos que la mayoría de los canceres prostaticos, ubicados en la zona de transición, se originarán de focos adyacentes de crecimiento prostático benigno y un 33% se originarán dentro de los nódulos de dicho crecimiento prostático benigno.

Los canceres prostáticos, ubicados en la zona de transición, son multifocales y nunca deberemos olvidar éste dato, sobre todo, cuando tengamos marcadores tumorales tipo PSA elevados, en pacientes cuyos resultados en la biopsia prostática, han sido negativos (posiblemente falsos negativos), o que obtengamos resultados en la biopsia prostática, de PIN de bajo grado o PIN de alto grado (neoplasia prostática intraepitelial) y en quienes el tacto prostático, podría ser totalmente normal.

En la actualidad han sido muchos los investigadores (Scardino, Babaian, Ayala, Wheeler, Bostwick), que nos han confirmado, las ya comprobadas diferencias morfológicas y biológicas, entre canceres que se originen en diferentes zonas anatómicas de McNeal.

Es sabido que los canceres prostáticos de la zona de transición, serán mejor diferenciados desde el punto de vista histologico, que aquellos ubicados en la zona periférica.

El volumen de los canceres ubicados en la zona de transición, son más pequeños que los de la zona periférica y demuestran menos posibilidad de extenderse a regiones extraprostáticas.

Sin embargo, 1 de cada 4 canceres prostáticos de la zona de transición, podrán trasgredir y traspasar la capsula prostática, o invadir el estroma fibromuscular anterior (anterolateralmente y apicalmente), por cuanto en éstos sitios, la distancia a la capsula prostatica, es extremadamente corta.

Los canceres de la zona de transición, no se caracterizan por su diseminación o alcance local hacia las vesiculas seminales o hacia los ganglios ileopelvicos y obturatrices. Como veremos, un comportamiento exactamente opuesto, lo tienen los canceres prostaticos ubicados en la zona periférica de McNeal.

2) GRADO DE DIFERENCIACION HISTOLOGICA DEL CANCER PROSTATICO

Constituye la más íntima relación entre la conducta biologica del cáncer prostático y su estructura histológica.

La aparición de los sistemas clasificatorios de la gradación para el cáncer prostático (más de 40), se ha cumplido con la esperanza de poder correlacionar dicho sistema con la posibilidad de predecir (pronóstico), el comportamiento de dicho cáncer y además de proyectar y seleccionar una acertada y determinada conducta terapeutica (tratamiento).

La mayoría de éstos sistemas de gradación unen la conformación arquitectural del tumor, con aspectos citológicos, los cuales, determinarán la existencia de canceres bien diferenciados, que inequivocamente exhibirán una progresión lenta, de canceres pobremente diferenciados, con una rápida progresión o avance de la enfermedad y un grupo de canceres con caracteristicas intermedias.

Desde el año 1975, un grupo de investigadores urologicos de la Administración de los Hospitales de Veteranos de los Estados Unidos de Norteamerica (VACURG), estableció el sistema que hasta hoy ha sido el más utilizado en el mundo entero y éste es el sistema de gradación histológica de Gleason (Grados de Gleason) y lo más importante era, que reconocían a más de 1 tipo histológico, debido a la heterogenicidad del cancer.

El sistema de gradación de Gleason se basa exclusivamente en los patrones arquitecturales que adoptan las glandulas del cáncer prostático. De hecho el sistema evalua que tan efectivamente las celulas cancerosas prostaticas son capaces de formar estructuras “glandulares” parecidas a aquellas de la glandula prostatica normal.

Esta habilidad del tumor de “mimetizarse” en patrones glandulares “normales” es denominado “diferenciación” y entonces, tendremos que mientras más parecido a estructuras glandulares sean, más “diferenciado” será un tumor, lo que a su vez podría inferir un mejor comportamiento biológico (menos agresivos), contrariamente a lo sucedido con tumores “menos diferenciados” los cuales tenderán a ser más agresivos biológicamente.

El Dr Gleason al desarrollar éste sistema descubre que al combinar los dos patrones histologicos más comunes del cáncer prostático, se podrá predecir mejor la conducta de dicho cáncer, y se denomina score Gleason.

En el score Gleason el patólogo selecciona los 2 patrones arquitecturales histológicos predominantes y los califica del 1 al 5.

Teniendo por ejemplo un score Gleason de 7 (2+5 ó 5+2), McNeal y Stamey del Departamento de Urología y Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford en Palo Alto California, recomiendan reportar los milimetros de cáncer de cada cilindro remitido por el urólogo, para deducir el porcentaje de cada uno de los dos patrones histológicos, ya que no es lo mismo un score Gleason 9 (2+5) donde del grado 2 haya el 90% y del grado 5 un 10% que aquel caso que presenta un score Gleason 7 (5+2) donde hay un 90% del grado 5 y un 10% del grado 2.

Las connotaciones en pronostico y comportamiento biológico serán sustancialmente diferentes. En el primer caso será posiblemente un tumor confinado a la glandula (localizado= T1-T2), en cambio en el segundo caso lo más probable es que sea un caso localmente avanzado o con alcance ganglionar, lo que podría ser la diferencia entre hacer o no hacer una cirugia radical prostatica.

El score Gleason 2, 3 y 4 se considera bien diferenciado, el score Gleason 5, 6 y 7 se considera moderadamente diferenciado y el score Gleason 8,9 y 10 será considerado pobremente diferenciado.

Luego de muchos años de investigaciones, se ha determinado finalmente que los tres factores más importantes, a considerar en lo que respecta a pronostico del cáncer prostático son:

a) El alcance clínico de la enfermedad (estadio tumoral)
b) El tamaño de la lesión cancerosa (volumen tumoral)
c) El patrón histológico-arquitectural, que exhiba el cáncer respectivo (grado tumoral)

Este último, representado por el score Gleason, y lo podremos correlacionar de una manera interesante, con los hallazgos clínicos, con los niveles séricos de los marcadores tumorales (PSA total, PSA libre PSA libre /total o porcentaje de PSA libre, PSA velocidad, PSA densidad, RT-PCR-PSA y la fosfatasa ácida fracción prostática), con la presencia o no de alcance local-regional o a distancia de la enfermedad (metastasis), es decir con la progresión de la enfermedad, e inclusive con la sintomatología (nivel de dolor o de obstrucción urinaria de la salida vesical) y con un aspecto que creemos, es el más importante y es su correlación con la predicción de la sobrevida de los pacientes aquejados con cancer prostático.

El volumen tumoral, es inversamente proporcional al grado histologico de diferenciación celular, que pueda exhibir un determinado paciente con cancer de prostata. Es decir a mayor volumen menor diferenciación celular (más indiferenciados y aneuploides) y con ello, mayor probabilidad de diseminación local o a distancia de la enfermedad con alcance de las vesiculas seminales, alcance de los ganglios ileopelvicos, o trasgresión de la capsula prostática.

El volumen tumoral está considerado, el factor pronóstico individual más importante en el manejo y pronóstico del cáncer prostático.

Han habido trabajos de investigación que han utilizado, diversos volumenes para comprobar las afirmaciones antes expuestas y éstas medidas han sido, desde 0.5 cc hasta 5 cc, por lo cual, me parece inapropiado definir un volumen por arriba de lo cual, se podrían producir todos los acontecimientos antes mencionados.

La sobrevida del paciente, tambien se correlacionará con el volumen tumoral. A mayor volumen menor porcentaje de sobrevida.

Al respecto, el Dr Bostwick de la Clínica Mayo en Rochester-Minnessota, ha ideado un indice, que correlaciona el volumen con el estadio clínico de la enfermedad . Con éste indice se trata de lograr mayor precisión en la predicción pronostica, dado los mediocres resultados de los métodos actuales de estadiamiento, en relación al cancer de próstata.

Sin embargo, hay investigadores de gran importancia como por ejemplo Wheeler, profesor asociado de Patología y Urología del Baylor College of Medicina en Houston-Texas, el cual no pudo demostrar que el volumen del cancer prostático, proveía una información pronóstica independiente o mejor, a la información suministrada por el grado de Gleason y no sólo la Escuela de Baylor, afirma ésto, sino que tambien el grupo de Universidad de Stanford (Stamey-McNeal) y el grupo del Hospital Johns Hopkins en Baltimores (Epstein), afirman lo mismo.

En 1998 en la prestigiosa revista JAMA, Albertsen publica el analisis del riesgo de que un paciente con cáncer prostático muriera de cáncer siendo manejado de manera conservadora, lo cual tiene directa relación con el grado histológico de dicho cáncer y se veía como pacientes con cáncer prostatico de bajo grado (score Gleason 2 a 5) tendrían un riesgo mínimo de morir de cáncer prostático aun 15 años despues de haberse diagnosticado (menos del 15%).

En grados intermedios de score Gleason (6) entre un 18-30% morirían de cáncer prostático dentro de los primeros 15 años posterior al diagnostico y con grados de score Gleason altos (7,8,9 y 10) existía un riesgo significativo de morir por cáncer de prostata.

Resulta controversial sin embargo, ya que sabemos que los cánceres prostáticos con score Gleason 5,6 y 7 son considerados moderadamente diferenciados, por lo tanto resulta dificil de creer que un score Gleason de 6 y 7 sean considerados diferentes y den resultados diferentes

3) CITOLOGIA TUMORAL

En cuanto al aspecto genético de la ploidia celular, considerados dentro del aparte de citología tumoral, es un punto importante dentro de los factores pronósticos a considerar y se correlaciona, con los resultados clínicos de los pacientes portadores de cancer de próstata.

La presencia de tumores no-diploides, aumenta paralelamente con el aumento del estadio clínico del cáncer de próstata. Así vemos como se consiguen aproximadamente 10% de tumores no-diploides en los estadios T1,

40% en los estadios T2, 50% en los estadios T3, 60% en los estadios T3-T4 y 70% en los estadios T4.

El 60% de los pacientes portadores de tumores prostaticos metastásicos tendrán una modalidad no-diploide de su ADN.

La tasa de progresión (agresividad), de los tumores no-diploides, es el doble que la exhibida por los tumores diploides. El comportamiento biológico es más agresivo.

Uno de los aspectos más importantes a mi entender, que explican muchos cambios en la respuesta a los diferentes tratamientos que les ofrecemos a nuestros pacientes, es el hecho de que la ploidia celular de un cáncer prostatico, puede cambiar en el curso de la evolución clínica, aumentando su aneuploidia y con ello su grado de diferenciación celular (es decir más hacia lo pobremente diferenciado) y por lo tanto empeorar el pronóstico de la enfermedad.

Debemos saber, que la ploidia por si sola, no puede predecir ningún tipo de resultados, en ningún paciente en particular.

Sin embargo sabemos que en los estadios T3 y T4 (estadios localmente avanzados y con enfermedad a distancia, respectivamente), son los mejores estadios para poder correlacionar eficazmente la ploidia tumoral y el pronóstico de dicho caso clínico.

En ésto pacientes, tendremos una elevada rata de progresión y una mala respuesta a la terapia de manejo endocrinologico (antiandrogenos y análogos de la LH-RH) y exhibirán un pésimo porcentaje de sobrevida.

En estadios T1 y T2 del cáncer de próstata, los resultados han sido extremadamente controversiales, por lo tanto, la ploidia tumoral en estadios precoces del cáncer de prostata, no se debe utilizar de manera rutinaria, por cuanto no es segura.

Donde se ha visto la utilidad de la ploidía tumoral, es en aquellos pacientes portadores de cáncer prostático, de grado histológico intermedio, en la cual la ploidía, podría aportar datos adicionales de suma importancia, para la toma de decisiones terapeuticas. Sin embargo la posible aplicación clínica masiva del método de ploidia tumoral, está cuestionada por factores como, la heterogenicidad de la ploidia ADN, en un mismo tumor, por lo que se necesitarian multiples biopsias para la determinación de una ploidia tumoral fidedigna.

Otro factor, que cuestiona la utilidad del método, es que se han encontrado ganglios metastásicos, con caracteristicas diploides, por lo cual debido a lo multifocalidad y heterogenicidad del cancer prostatico, la probabilidad de error es alta, así como al hecho de que se han conseguido, células con caracteristicas diploides, que pueden demostrar fenotipo maligno.

La presencia de aneuploidia ADN tumoral, no es un rasgo exclusivo de cancer. Por lo tanto, el urólogo nunca deberá cometer el error de diagnosticar un cancer prostático, por los resultados de la ploidia tumoral. Por todo lo antes mencionado, el valor pronostico de la ploidia ADN tumoral está todavía en pleno cuestionamiento.

PRECURSORES DEL CANCER DE PROSTATA
LESIONES PREMALIGNAS

1) NEOPLASIA PROSTATICA INTRAEPITELIAL (PIN)

'El PIN de alto grado es el precursor más probable del adenocarcinoma prostático'

El termino PIN, fué introducido por Bostwick y Brawer, en 1987 y el criterio de la subdivisión en tres grados, fue sugerida porMcNeal y Bostwick. Por otro lado, Drago, Mostofi y Lee, sugirieron el termino PIN en la Conferencia Internacional de enfermedades prostáticas en el año 1989 como consenso general, para reemplazar terminos usados en la literatura mundial como el de displasia intraductal, hiperplasia típica acinar, hiperplasia atipica primaria, hiperplasia con cambios malignos, atipia marcada, displasia ductal-acinar.

La primera vez que aparece en la literatura mundial, fué en el año 1926, con Oertel y la primera descripción precisa de la entidad, lo hace Andrews en el año 1949.

¿QUÉ ES EL PIN?

"Es una proliferación epitelial anormal o atípica, andrógeno dependiente, con cambios nucleares similares a los que podemos observar en los casos clínicos de cancer prostático, de células luminales (secretorias), compuesta de glandulas grandes y medianas, con forma y arquitectura normal"

Esta afirmación está sustentada, por la mayor frecuencia, extensión y severidad del PIN, en próstatas con cancer prostático, por la predilección de la zona periférica, en aquellos casos de PIN de alto grado, en asociación estrecha con cancer prostático invasivo y por el hecho de que comparte caracteristicas citológicas comunes y tambien caracteristicas inmunofenotípicas y proliferativas comunes.

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN), está asociada con a-normalidades progresivas del fenotipo y del genotipo, que están en una posición intermedia entre el epitelio prostatico normal y el cáncer, indicando un deterioro de la diferenciación celular.

En un excelente trabajo de investigación publicado en Cancer Bulletin 1993 (Troncoso P. Prostatic Intraepithelial Neoplasia. The Cancer Bulletin Vol 45 #5:397-402,1993) refiere que las evidencias que sustentan que el PIN es un precursor del cáncer prostático son la mayor frecuencia, extensión y severidad del PIN en próstatas con cáncer, comparadas con próstatas sin cáncer; la predilección del PIN por las zonas perifericas de McNeal y su asociación con canceres invasivos; la compartición de caracteristicas citológicas proliferativas e inmunofenotipicas.

Troncoso refiere que cuando un PIN de alto grado se presenta y no se consigue cáncer prostático, todas las muestras enviadas al patólogo deberían ser re-examinadas histologicamente en multiples niveles. Hay que considerar la necesidad de realizar biopsias repetidas y no sólo al sitio del hallazgo del PIN sino a otras regiones por la caracteristica de la multicentricidad del cáncer prostático.

La importancia clínica de reconocer el PIN en una biopsia, está basado en su fuerte asociación con el cancer de próstata. El PIN tiene un alto valor predictivo como marcador del adenocarcinoma prostático y su identificación garantizará la busqueda y pesquisa del cancer prostatico invasivo coexistente.

El PIN de alto grado se encuentra más frecuentemente en próstatas que presentan cáncer que en aquellas que presentan patologías benignas. El PIN de alto grado según Sakr, se conseguirá más frecuentemente alrededor de áreas pequeñas de cánceres prostáticos multifocales, que en cánceres de gran volumen.

El PIN y el carcinoma invasivo son edad-dependiente, es decir a mayor edad mayor incidencia.

El PIN es una entidad multicéntrica, como el cáncer prostático y podrìamos tener en un mismo especimen prostàtico, toda la gama de patologias histologicas, desde la hiperplasia, pasando por el PIN de bajo grado asociado o no a cancer; PIN de alto grado, asociado o no a cancer; PIN de alto grado, en los que no se pueda descartar cancer y cancer prostatico propiamente dicho.

En glandulas prostáticas que presenten PIN de alto grado habrá cáncer prostático en 27 al 100% de los casos, lo cual es altamente significativo (Langer, Brawer, Bostwick, Davidson, entre otros).

Se recomienda, por lo tanto, que despúes de una biopsia prostática con hallazgo de PIN de alto grado, se deberán realizar nueva (s) biopsia (s), para detectar la posible presencia de un adenocarcinoma prostático.

Así como debemos tener agresividad, en el abordaje de los casos de pacientes jóvenes, de pacientes de edad madura y de pacientes de edades avanzadas, que tengan criterios al tacto prostático, de anormalidades prostáticas, así como elevaciones persistentes y progresivas del PSA, debemos tambien seguir y controlar de manera estricta, a los pacientes con PIN de alto grado, a través de determinaciones del PSA, cada 3 a 6 meses, así como a la realización de biopsias prostáticas sistemáticas, con pistola de biopsia (trucut), que nos determinen en un momento dado, el respaldo histopatologico, para la realización de cirugía prostática radical.

Las proliferaciones epiteliales anormales o atípicas, de la glandula prostática, han sido identificadas desde hace muchos años y la más comun de ellas, es la neoplasia prostatica intraepitelial (PIN) la cual, afecta tanto a los conductos, como a los acinos prostáticos y a menudo son multifocales y bilaterales, ocurriendo de manera predominante en la zona periferica de la glandula (ZP) y con apariencia similar al cancer de próstata, en la ecosonografia prostática endorrectal.

El punto de mayor importancia relacionado al PIN, es que sin duda alguna existe una relación muy fuerte entre PIN y el adenocarcinoma de prostata y por otro lado tenemos que tener presente, que las formas subclinicas invasivas latentes del cáncer prostatico están aumentando.

Por lo tanto es obvio que debemos intensificar nuestro esfuerzo, en diagnosticar (detección precoz) el cáncer de próstata en la población joven con más de 10 años de expectativa de vida, por lo tanto, el PIN proveerá no solo la posibilidad de detectar precozmente el cáncer de prostata, sino que tambien aportará importantes factores pronosticos.

La incidencia del PIN, en biopsias por aguja (trucut), vá del 7 al 30%, reportados en trabajos de investigación, de numerosos servicios, en todo el mundo y ha sido identificado en 58 a 100% de las piezas anatomopatologicas de las cirugias radicales de próstata.

El PIN se presentará con mayor incidencia en la región apical de la próstata y en la zona periferica de McNeal. Pero lo podríamos conseguir tambien en la zona central de McNeal, que sigue siendo,anatomicamente hablando, una zona externa de la glandula prostática, junto a la zona periférica.

Tambien podremos conseguirlo, en la zona de transición, que es la zona de crecimiento adenomatosa por excelencia, es decir, es la zona de desarrollo de la hiperplasia o crecimiento benigno de la glandula prostática, en un 20 a 30 % de las veces.

El PIN de alto grado se adelantará muchos años al cáncer prostático, lo cual podría considerarse como premonitorio del mismo, lo que podría condicionar cierta dificultad en el diagnostico del càncer prostático ya que podría estar desarrollandose y diagnosticandose años despues de nuestro hallazgo del PIN.

El PIN exhibe una correlación inversa, en lo que respecta, al radio de volumen relativo entre el PIN y el cáncer prostatico, es decir, en la medida que aumenta el volumen absoluto-relativo del cáncer de prostata, el volumen absoluto-relativo del PIN disminuirá.

El PIN por sí solo, nunca elevará, los niveles séricos del PSA, pero cuando el PIN de alto grado se asocia con niveles de PSA elevado, estará asociado a cáncer de prostata, en un 33 a 100% de pacientes que se sometan a biopsias sistematicas repetidas.

Cuando tengamos en una biopsia, el hallazgo o la presencia de un PIN de alto grado, tendremos un riesgo relativo 15 veces mayor, de presentar un cáncer de la glándula prostática.

En cambio tener PIN de bajo grado, tendrá de 13 a 19% de incidencia de cancer prostático, en biopsias sucesivas y repetidas. Esto último, es importante resaltarlo, por cuanto, no hace mucho, se pensaba que el PIN de bajo grado no representaba problemas de cancer ulterior para el paciente.

Su significación clínica es indiscutible, en relación al adenocarcinoma prostático y en base a ello debemos seguir muy estrictamente a los pacientes con PIN de alto grado, si es posible cada 3 a 6 meses con biopsias repetidas, y segun muchas escuelas urologicas inclusive con los PIN de bajo grado.

Esto se llevará a cabo, no sólo en pacientes que se sometan a despistaje de cáncer prostático, sino tambien, en pacientes que tienen un PSA alto, a pesar de que su palpación prostatica sea normal, o en pacientes, que aun teniendo un PSA normal, tienen palpación prostatica, sugestiva de patologia neoplasica.

En los últimos años, hemos visto multiplicar los trabajos de investigación, sobre los precursores del adenocarcinoma prostático invasivo, sobre todo en lo referente a la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado. Este hallazgo anatomopatologico se caracteriza, desde el punto de vista microscopico, por una proliferacion celular dentro de los conductos y glandulas preexistentes, con

cambios citologicos parecidos al cancer prostático, incluyendo aumento del tamaño del nucleo y del nucleolo.

La importancia clínica del PIN en una biopsia prostática por trucut, está basado, en la fuerte relación con el cáncer prostático, identificado en 80 a 100% de las próstatas con cáncer prostático, en comparación con sólo el 43%, presente en prostatas benignas, de hombres por arriba de 50 años.

Debemos recordar que la prevalencia de PIN, aumenta con la edad y parece que se anticipa al comienzo del adenocarcinoma prostático por más de 5 años.

Los numerosos estudios de investigación en relación a la neoplasia intraepitelial prostática, no han podido determinar, si ella permanece estable, regresa o progresa, aun cuando todas las evidencias parecieran sugerir que más bien progresa.

Al aumentar de grado, la neoplasia intraepitelial, estará asociada con disrupción progresiva de la capa de celulas basales. En las áreas donde es comun el crecimiento progresivo de la glandula prostatica, como lo es el crecimiento prostatico benigno, el cancer prostático pudiera ocurrir, en un 20 a 25% de los casos y la probabilidad de presentar en dichas zonas focos de PIN, se verá sólo en el 8% de los casos (Bostwick-Mayo Clinic).

Sakr, estudió hombres jovenes con PIN y encontró PIN en el 8% de hombres en la decada de los veinte años y 23%, en la decada de los treinta años. La mayoría de los focos de PIN, en hombres jovenes serán de bajo grado y con el pasar de los años se incrementará, la incidencia de PIN de alto grado.

La prevalencia de PIN fué similar en hombres blancos y en afroamericanos.

La displasia puede progresar a carcinoma ayudado por la estimulación hormonal durante años, la cual tendrá un rol significativo en la genesis de éstas lesiones.

En un trabajo publicado por el Dr Iwamura, de la Universidad de Rochester Medical Center de Nueva York, publicado en Human Pathology, en 1995, refiere que la hormona paratiroidea-proteina relacionada (PTHrP), podría estar involucrada en la patogenesis de la displasia prostática y su evaluación inmunohistoquímica, podría tener utilidad diagnostica en la evaluación de PIN.

Otro concepto de suma importancia, es el de la "Multifocalidad" de la neoplasia intraepitelial prostática, en la zona externa de la glandula (conformada por la zona periferica y por la zona central, en la clasificación anatomotopográfica de McNeal).

Esto tiene una significación y una trascendencia parecida a la que tiene el carcinoma de celulas transicionales de vejiga. En éste concepto, vemos que juegan un rol importante, los carcinógenos contenidos en la orina, entrando en contacto con el epitelio prostático, e induciendo lesiones tempranas.

En un trabajo publicado por Sinha y colaboradores, en 1995 fue confirmada la relación de la Catepsina B, en la angiogenesis de la prostata humana y su conclusión fue que la densidad relativa y la distribución de los microvasos son los hallazgos más importantes en la neovascularización de los tumores prostáticos. Esta estará aumentada en pacientes con PIN y en

pacientes con cancer prostático, cuando se comparan con el crecimiento prostático benigno.

Se requiere de la angiogenesis (neovascularización) para el crecimiento de tumores en órganos sólidos y precede a la invasión del estroma adyacente, por las celulas neoplásicas.Veremos una mayor asociación de catepsina B, con la membrana plasmática de las células endoteliales, en caso de cancer prostático, que en casos de crecimiento prostático benigno.

Parecía hace varios años atras, que los criterios esgrimidos con anterioridad eran particularmente ciertos en relación al PIN de alto grado ó grado 3, sin embargo hemos visto en la practica diaria, como pacientes jóvenes, inclusive por debajo de los 50 años de edad, con PSA fuera de los rangos de la normalidad para su edad, presentaban cancer prostatico a pesar de haberse conseguido en las biopsias previas, PIN de bajo grado, que inicialmente no se le daba mucha importancia.

Hoy en dia sabemos, gracias a los estudios de Bostwick, en la Clínica Mayo en Rochester-Minnessota, que en la misma glandula prostatica, podríamos tener crecimiento prostatico, PIN de bajo grado, PIN de alto grado e inclusive adenocarcinoma prostatico, todo ésto conjuntamente con focos de prostatitis crónica.

Por lo tanto, deberemos prestarle atención a las biopsias prostáticas que resultaran con el hallazgo de PIN, sea del grado que fuere.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS EN EL PIN

La neoplasia intraepitelial prostática se clasifica en PIN de bajo grado y PIN de alto grado, para reemplazar el anterior sistema de tres grados. El PIN 1, es considerado ahora como PIN bajo grado y el PIN 2 y 3, son considerados ahora como PIN de alto grado.

Hay cuatro patrones arquitecturales del PIN de alto grado: en penacho, micropapilar, cribiforme y plano. En el 97% de los casos, vemos la variedad en penacho, aunque la mayoria de los casos, tienen patrones multiples. No hay diferencias en cuanto al pronóstico, en relación a los patrones arquitecturales.

El PIN, se extiende o disemina, a través de los conductos prostáticos, siguiendo tres patrones diferentes, similar al cancer prostático.

En el primer patrón, las células neoplásicas, reemplazarán al epitelio secretor luminal normal, con preservación de la capa de celulas basales y de la membrana basal. Focos de PIN de alto grado, son muy dificiles de distinguir, por microscopia habitual, de la diseminación hacia los conductos por parte del carcinoma.

En el segundo patrón, hay una invasión directa a través de la pared de los conductosl o acinas, con ruptura de la capa celular basal.

En el tercer patrón, las celulas neoplásicas, se invaginan entre la capa de celulas basales y la capa de celulas secretoras columnares.

El diagnostico diferencial desde el punto de vista histológico, incluye: atrofia lobular, hiperplasia postatrofica (HPA), hiperplasia atipica de celulas basales, hiperplasia cribiforme y cambios metaplásicos asociados a radioterapia, infarto y prostatitis.

En un estudio de investigación del Instituto de Patología del Hospital General de Singen de la Universidad de Freiburg, en Alemania, los Dres Helpap, Bostwick y Montironi, señalan que el diagnostico diferencial entre la hiperplasia adenomatosa atipíca (HAA) y el PIN, está todavía bajo un fuerte debate. Esto debido, a aspectos como el grado de la hiperplasia adenomatosa atipica y del PIN, a la biología de ambas entidades como precursores del cancer prostático y a la posibilidad del tratamiento de la HAA y del PIN.

Otro aspecto controversial es, si difieren la HAA y el PIN, asociados a cancer, de aquellos casos de cancer prostático, sin lesiones asociadas de HAA y/o PIN.

Por último, recomiendan no dar tratamiento, a aquellos pacientes con HAA y PIN sin cancer prostático. Pero al presentar el paciente, PIN de alto grado, deberá garantizarse, observación y controles sucesivos, para la posible identificación del cancer de prostata coexistente. Tanto el HAA como el PIN, son multifocales y son lesiones edad-dependientes.

En relación a la HPA, es decir la hiperplasia postatrófica, ésta fué reportada hace más de 40 años y se sabe que los patólogos, no están muy familiarizados con ella (Bostwick). La hiperplasia postatrófica (HPA), está asociada con inflamaciones crónicas de la glándula prostática. Se distingue del cancer prostático, porque tiene una capa de celulas basales intactas o fragmentadas, nucleolos ligeramente alargados y atrofia acinar adyacente con fibrosis estromal, o atrofia del musculo liso.

La significación o importancia clínica de la neoplasia intraepitelial prostática radica en su fuerte asociación con el cáncer prostático y en que puede preceder el desarrollo del cáncer prostático en muchos años. El riesgo relativo de cáncer prostático aumenta segun Davison hasta 15 veces si coexiste un PIN de alto grado.

Al tener un alto valor predictivo como marcador de cáncer prostático (ADC prostático), su identificación en las biopsias randomizadas en seis sextantes, conjuntamente con las 2 muestras de la zona de transición, si fueran necesarias, asegurarán una investigación consecutiva para la detección del probable adenocarcinoma de próstata .

La posibilidad de encontrar cáncer prostatico, aumenta de 32 a 38% durante el primer año, en comparación con años sucesivos. La biopsia prostática, será sin duda alguna, el método definitivo de diagnostico del PIN, sin embargo se están evaluando metodos no invasivos.

Al practicar una ecosonografia prostática endorectal, el PIN pudiera tener caracteristicas hipoecoicas, sin embargo, ésto ha sido refutado, por autores como Lee, Carrol, Scardino y otros.

La significación del hallazgo de un PIN aislado, en biopsias por trucut, no ha sido totalmente dilucidado. Brawer reportó, que entre pacientes con tacto prostático sospechoso y un PIN aislado de bajo grado, 18%, tenían cancer en biopsias posteriores. Sin embargo, el PIN de bajo grado, se consideraba de poca significación clínica.

Por otro lado, desde el punto de vista de anatomopatologico, pue-den haber serias dificultades en distinguir el PIN de bajo grado, de la usual

hiperplasia o crecimiento prostático benigno. Tsuchiya en 1993, demostró, la amplia variabilidad de interpretación en el PIN de bajo grado y solamente pareciera haber cierto consenso definido en el PIN de alto grado.

Cuando el paciente presenta PIN de bajo grado, con PSA normal, no tiene tantos riesgos de desarrollar cáncer prostático, que aquellos que presentan cifras persistentemente altas de PSA.

Keetch y Catalona, de la Washington University, concluyen que pacientes con un foco aislado de PIN de bajo grado, en una biopsia inicial, no son mas propensos a tener cancer en biopsias repetidas, que aquellos sin PIN, quienes se someten a biopsias repetidas, por un valor persistentemente elevado de PSA. Ellos recomiendan, que pacientes con PIN de alto grado, deberán seguirse muy de cerca y de manera agresiva, incluyendo biopsias repetidas de próstata (cada 6 meses), para tratar de detectar la presencia de cancer de próstata.

La posibilidad de encontrar cáncer, aumentará proporcionalmente, cuando el intervalo de la biopsia inicial aumenta.

La unión de la edad del paciente, el PIN de alto grado y la concentración sérica del antígeno prostatico especifico, fueron los parametros más importantes para predecir el cancer de prostata.

La ploidia del PIN guarda relación, con la ploidia del tumor (Baretton-Universidad de Munich). Ellos confirman que el analisis citométrico, podriá convertirse en una prueba promisoria para subclasificar los PIN de alto grado, en grupos de alto riesgo y grupos de bajo riesgo.

En un estudio de la Universidad de Pennsylvania, Langer y colaboradores, estudiaron la estrategia a seguir, en pacientes con PIN a repetición, detectados con biopsia por agujas (trucut) y recomiendan que en las ocasiones que repitamos la biopsia, no solo sea biopsiada el área donde esté ubicado el PIN, sino que tambien deberá incluir un muestreo de toda la glandula prostática, con guia ecosonográfica, a través de la ecosonografía prostatica endorectal, en aquellos sitios con anormalidades prostáticas, en ambos lóbulos prostáticos laterales de Lowsley, para optimizar la posibilidad de detectar el cáncer prostático.

Es de gran importancia, según Bostwick, que el patólogo y el urólogo mantengan un estrecho contacto, sobre todo en situaciones dificiles y complicadas, que requieran unir y potenciar criterios. La insistencia de ambos, en la busqueda de un diagnostico de adenocarcinoma prostático, podría ser la diferencia.

Epstein y colaboradores, del Departamento de Patología del Johns Hopkins Hospital de Baltimore, publicaron el año 1995 en el American Journal of Surgery Pathology, la posibilidad de reproducir el diagnostico de PIN entre 7 patologos reconocidos y en general, hay buena capacidad de distinguir entre PIN de bajo grado (Grado 1) y PIN de alto grado (PIN 2 y 3).

Casos que se clasificaron como "PIN de bajo grado" por algunos patólogos y como "PIN de alto grado" por otros, resultaron ser casos con pleomorfismo, pero sin nucleolos prominentes.

Las dificultades en distinguir "PIN de alto grado" del "PIN de alto grado en los que no se puede descartar cáncer prostático", fueron aquellos con glandulas cribiformes, glandulas con necrosis y donde el PIN de alto grado, fué asociado con sólo unas pocas y pequeñas glandulas atipicas adyacentes.

Para estos patólogos, por la misma causa, les fué muy dificil diferenciar entre " PIN de alto grado en los que no se puede descartar cancer prostático" del "PIN de alto grado con cáncer prostático".

Desde el año 1994, se está considerando el PIN, como intermediario en el estudio de la Quimioprevención del cáncer prostático.

Si admitimos el crecimiento lento del cáncer de próstata, podriamos considerar el PIN, como un marcador histologico intermedio que nos podría indicar la posibilidad ulterior de tener en ése paciente un cáncer prostático.

Según Sakr, en poblaciones jóvenes, el PIN puede anticiparse hasta 10 años a la ocurrencia del cáncer prostático. En éste mismo trabajo, en una población joven, la incidencia de PIN es la misma, en poblaciones negras y blancas.

En poblaciones por arriba de 50 años, la frecuencia del PIN, en próstatas con cáncer, es mayor que en prostatas sin cáncer y el porcentaje es 82 y 43% respectivamente. No hay duda que la incidencia y extensión del PIN, aumentará con la edad.

En estudios que determinaban el volumen del PIN en especimenes de prostatectomia radical por cáncer de próstata, publicados en el British Journal of Urology, en el año 1993 De La Torre, Bostwick, en un trabajo sobre patología de la prostata), determinaron que el volumen promedio del PIN en prostatas con cáncer es 1.2 a 1.32 ml y el volumen aumenta, con el progreso del estadio patológico, del grado de Gleason, de la invasión perineural y de la positividad o no de los margenes quirurgicos.

El PIN y el cancer prostático son multicentricos, ésto, demostrado en numerosos trabajos de investigación (Human Pathology 1996-Qian, Human Pathology-Bostwick 1993 y Human Pathology-McNeal 1991). En esos trabajos de Investigación el PIN es multicentrico en el 72% de las prostatectomias radicales con cancer, incluyendo 63% involucrando las zonas externas (ZC y ZP) y 7% involucrando la zona de transición y 2% tienen focos de PIN en todas las zonas.

El PIN está asociado con anormalidades progresivas del fenotipo y genotipo, intermedias entre el epitelio prostatico normal y el cancer, indicando deterioro de la diferenciacion celular y del control regulatorio, en estadios avanzados de cancer prostático. Existe perdida progresiva de algunos marcadores de diferenciacion secretoria como son el PSA, proteinas secretoras, proteinas citoesqueleticas, glicoproteinas y celulas neuroendocrinas.

Esto último está evidenciado en trabajos de McNeal-Am J Clin Pathology 1988, de Nagle-Am J Pathol 1991, de Perlman-Am J Surg Pathology 1990 y de Bostwick-Am J Surg Pathol 1994.

Por último añadiremos que en un estudio de Ferguson, publicado en el Urology del año 1994, señaló que hay una significativa reducción en la prevalencia y extension del PIN de alto grado, en casos sometidos a bloqueo androgénico, en comparación con casos no tratados. Esto estará acompañado de hiperplasia epitelial, aclaramiento del citoplasma y atrofia glandular

prominente, con una disminución del radio glandula/estroma. Esto confirma que el epitelio displásico prostático, es hormono-dependiente.

Esto abre, otra posible indicación, para los tratamiento quimiopreventivo a base de medicamentos, que intervengan en la farmacología intrínseca de la glandula prostática.

En un excelente trabajo de investigación del Departamento de Patología Urológica y Radiología del Johns Hopkins Medical Institution, Partin y colaboradores revisaron 439 biopsias realizadas con el procedimiento de las biopsias sistemáticas en seis sextantes, buscando la incidencia del PIN de alto grado y concluyeron que el 50% de los hombres con PIN de alto grado, tendrán cancer prostatico, en biopsias subsiguientes. No le dan importancia a los hallazgos de PIN de bajo grado, tanto que ha sido propuesto que el diagnostico de PIN de bajo grado, no sea incorporado dentro del reporte del patólogo, por cuanto será un factor de preocupación para el paciente y tambien para el urólogo.

Consideran importante, realizar trabajos de investigación en relación a la Quimioprevención y el cáncer prostático. El hallazgo de PIN de alto grado, en una biopsia sistematica en seis sextantes, siguiendo a un tratamiento de quimioprevención, podría ser indicativo de fracaso del mismo. Si sucediera lo contrario, es indicativo de que el tratamiento quimiopreventivo ha sido exitoso.

En conclusión, el PIN de alto grado, es el precursor más probable del adenocarcinoma prostático. La neoplasia intraepitelial prostática, está asociado con anormalidades progresivas del fenotipo y del genotipo que están intermedias, entre el epitelio prostatico normal y el cáncer, indicando un deterioro de la diferenciación celular.

Debemos tener agresividad en el abordaje de casos de pacientes jóvenes y/o de pacientes de edad madura y avanzada, que tengan criterios al tacto, de anormalidades prostáticas, así como elevaciones persistentes y progresivas del PSA, junto al hallazgo de PIN de alto grado, aun cuando sepamos que el PIN no eleva el PSA, pero sí el cancer.

En éstos pacientes debemos sistematicamente seguirlos cercanamente con determinaciones de PSA, cada 3 a 6 meses, así como realizar biopsias prostaticas sistematicas, con aguja de trucut, que determinen en un momento dado, el total respaldo para la practica de prostatectomía radical.

Debemos recordar que cuando se hagan biopsias repetición, éstas no deberán realizarse solamente, en el sitio donde el PIN había sido previamente diagnosticado, sino que deberemos hacer un muestreo de toda la glandula, como previamente explicamos.

2) HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATIPICA (HAA)

Es una agrupación compacta de glandulas pequeñas, tomando el aspecto de un adenocarcinoma prostatico bien diferenciado.

Se pueden conseguir focos de HAA en la zona de transicion de McNeal, en el 20% de pacientes con crecimiento prostàtico benigno. Podemos tener HAA de bajo grado y de alto grado. Es bastante dificil de precisar entre HAA y el cancer prostático.

Algo que pudiera ser bastante preocupante y controversial, es el hecho de nombrarse entre las etiologías de la HAA, el daño a los conductos de drenaje por procesos inflamatorios preexistentes (prostatitis crónicas), que como sabemos tienen una altísima prevalencia en hombres por arriba de los 40 años. Con lo cual se abre una interrogante, que deberá ser investigada a fondo, por cuanto podría, de ser cierta, abrir otra puerta más hacia la prevención del cancer prostático, al tratar de manera más energica y sistemática a los pacientes afectados de inflamaciones prostáticas de diversa índole.

En casi la totalidad de los casos (90%), el cáncer prostático, exhibirá un patrón histológico bastante comun, con diferenciación acinar y son los que mundialmente se conocen como adenocarcinomas prostaticos convencionales. En un 68%, se originarán en la zona periférica de McNeal, en un 24% en la zona de transición y en un 8% en la zona central.

VARIANTES DEL ADENOCARCINOMA PROSTATICO

Desde el punto de vista histologico, serán diferentes al cancer prostático más frecuente (adenocarcinoma prostático), pero debemos afirmar, que dichas variantes son infrecuentes y alcanzan sólo un 10% de los canceres prostáticos.

En muy contadas ocasiones se presentan en forma pura, es decir con un sólo patrón histológico, y con bastante frecuencia , estarán asociados, con focos de adenocarcinoma prostatico acinar convencional.

Cada variante a describirse tendrá su propio potencial biológico y su propia proyección clínica en cada paciente. Sin entrar en detalles histológicos, describiremos caracteristicas generales de cada variante en especial.

A) CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS DE PROSTATA (CCP)

Es de baja incidencia. Su conducta biológica es agresiva. No se puede distinguir de otros carcinomas de celulas pequeñas en otras localizaciones (pulmon o extrapulmonar).

Están asociados en más del 50% a adenocarcinomas prostaticos convencionales (acinares). Se originan del epitelio prostático multipotencial.

Se presenta en pacientes mayores de 50 años, pero en ocasiones se han descrito casos clinicos, en pacientes jóvenes, incluso de 40 años.

En el caso de los carcinomas de celulas pequeñas, estos no demostrarán elevaciones del antigeno prostático específico.

La caracteristica más importane de éste tipo de cáncer prostático es que puede aparecer, en el 50% de los casos, como un tumor independiente (de novo) y en la otra mitad de los casos, podría ser precedido de un adenocarcinoma prostatico, inclusive muchos años despues de la aparición de éste, e inclusive años despues, de que el paciente en cuestión, fuera tratado inclusive con Radioterapia, lo que representa una "de-diferenciación" del tumor original.

La muerte de éstos pacientes es rápida, en menos de 18 meses y tiene tendencia a metastizar tempranamente a distancia como higado, pulmón, ganglios linfáticos, sistema esqueletico en general, región axilar, epiplón mayor y área orofaringea .

Cuando un paciente con un “aparente” adenocarcinoma prostático muestra metástasis en diferentes sitios, deberemos sospechar la presencia del carcinoma de celulas pequeñas (CCP).

Son tumores andrógeno-insensibles o resistentes a cualquier alternativa de manipulación hormonal. No responden en absoluto, a los bloqueos androgénicos totales. Los resultados con la quimioterapia sistémica, son bastante dudosos pero pareciera prolongar la sobrevida.

B) ADENOCARCINOMA DUCTAL PROSTATICO (ADP) (ENDOMETRIOIDE)

Fué una de las primeras variantes del cáncer prostático y fueron Melicow y Pachter en 1967 quiene lo describieron por primera vez, ocurre a nivel del verumontanum o cerca de él y embriologicamente se origina del utrículo prostático, estructura homóloga al útero y vagina. Ocurre en menos del 1% de los adenocarcinomas prostáticos y hasta un 50%, podría estar asociado a un componente de cáncer prostático acinar convencional. Histologicamente el adenocarcinoma ductal prostático está compuesto de células malignas con citología de alto grado localizadas dentro de los espacios ductales medianos o grandes y dispuestas una detrás de la otra.

Exhibe dos patrones de crecimiento, uno cuando el tumor se desarrolla dentro de la uretra prostática, o dentro de los conductos principales, localizados centralmente en la glandula (Tipo A). Otro patrón más heterogeneo, se distingue por un crecimiento intraductal papilar solido o en un complejo glandular (cribiforme) con o sin comedonecrosis (Tipo B). Podría ser detectado, a través del antígeno prostatico especifico.

Se presenta en pacientes mayores de 50 años. Los síntomas que ocasionan son hematuria y sintomas urinarios de vaciamiento.

Se podría ver en la videoendoscopia urinaria como un crecimiento papilar a nivel del verumontanum. Tiene un porcentaje de sobrevida a los 5 años del 30%, Bostwick refiere un 15% de sobrevida a los 5 años. Se observa en estadios avanzados T3 ó T4 de cáncer prostático.

En promedio el porcentaje de sobrevida, vá del 15 al 30%. Son tumores muy agresivos, al punto que se sabe, que más del 50% de éstos tumores, comprometerán los márgenes quirurgicos, por arriba del 40% invadirán las vesiculas seminales y más de un 20%, tendrán ganglios linfáticos ileopelvicos positivos, al momento de la cirugía radical prostatica.

C) ADENOCARCINOMA MUCINOSO DE PROSTATA

Descrito por Boyd en 1882. Para su diagnostico se necesitan las siguientes condiciones: 25% del tumor prostático, deberá estar compuesto de "lagos de mucina extracelular". Deberá tener glandulas no dilatadas, conteniendo material mucinoso, pero que no sea un cáncer mucinoso y deberán excluirse zonas extraprostaticos del tumor.

Representa el 0.5% de todos los canceres prostáticos. Ocasionará elevacion del PSA y de la fosfatasa ácida fracción prostática. Es indispensable, excluir la posibilidad de metastasis local, regional o a distancia sobre colon, vejiga, uretra prostática y glandulas de Cowper, para poder diagnosticar un

adenocarcinoma mucinoso primario de prostata, de lo contrario se considerará un secundarismo de los organos o estructuras antes mencionadas.

El pronóstico de los pacientes portadores de ésta variante histo-patológica es casi el mismo, que el del adenocarcinoma convencional de próstata.

Su origen puede ser tanto de la zona periferica como de la zona de transicion, por lo que su presencia "incidental", posterior a la resección prostatica transuretral, deberá hacernos pensar que la zona periferica, podría estar involucrada con tumor

D) CARCINOMA DE PROSTATA TIPO "CELULAS EN SORTIJA"

Su ocurrencia es rara. Igual como sucede con el adenocarcinoma mucinoso de próstata, deberemos excluir la presencia de tumor en el colon, estómago y vejiga, antes de poder diagnosticar, un carcinoma primario de células en sortija de la próstata.

Tendremos elevaciones del antígeno prostático especifico.

Se observa en hombres mayores de 50 años (50-80 años). Son diagnosticados, en etapas avanzadas de la enfermedad, estadio T3-T4 y por lo general tienen un porcentaje muy bajo de sobrevida (2 a 5 años).

E) CARCINOMA ESCAMOSO Y ADENOESCAMOSO DE PROSTATA

Representan menos del 0.5% de los tumores malignos de la próstata. Se pueden desarrollar años despues de haber recibido radioterapia o tratamientos hormonales, que le han sido impartidos a pacientes con cáncer prostático (ADC prostatico clásico).

Las condiciones para poder realizar su diagnostico son tener hallazgos inequívocos de malignidad, tener evidencias de diferenciación escamosa, tener perdida del componente acinar convencional, no haber tenido antecedentes de radioterapia o de terapia hormonal y comprobarse la ausencia de carcinoma escamoso en algún otro lugar.

No se ha podido demostrar elevaciones de los marcadores tumorales como el antígeno prostático especifico.

Las lesiones metastásicas que podremos ver a nivel óseo, serán de tipo osteolíticas y no osteoblásticas, como las vemos usualmente en el cáncer prostatico convencional, lo cual deberá alertarnos de la posible presencia de ésta variante histopatologica y no descartar “a priori” su diagnostico por las caracteristicas radiologicas.

Son tumores muy agresivos y los pacientes portadores de éste tipo de tumor serán resistentes practicamente a la mayoría de los esquemas de tratamiento que existen en la actualidad.

F) CARCINOMA SARCOMATOIDE O CARCINOSARCOMA DE PROSTATA

Este tipo de tumor prostatico es muy raro. Su conducta biológica es sumamente agresiva. Tiene areas epitelioides y areas sarcomatosas. El componente carcinomatoso lo conforman histologicamente un adenocarcinoma de alto grado de diferenciación. En cambio, las áreas sarcomatosas, son

tambien de alto grado, pero pueden tener la apariencia histologica del histiocitoma fibroso maligno, del fibrosarcoma y menos comunmente del leiomiosarcoma, del condrosarcoma, del osteosarcoma o del rabdomiosarcoma.

Se define un tumor prostático como carcinosarcoma, cuando contiene componentes heterólogos (cartilago, hueso, entre otros). Tienen muy mal pronostico y la sobrevida es sumamente baja (menos de un año, una vez diagnosticado).

Son localmente agresivos y recurrentes. Como en las otras variantes, deberemos pensar en éste tipo de tumor cuando su comportamiento en general, sea muy agresivo y se sugiere que nos mantengamos siempre en comunicación con el patólogo del caso, para revisar nuevamente el material, buscando posibles componentes histopatologicos asociados, que podrían haber sido pasados por alto, en el primer análisis histológico.

G) CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES DE PROSTATA

Su incidencia vá del 1 al 5% de todos los canceres prostáticos.

No tiene relación con el adenocarcinoma prostático (ADC). Puede originarse en la glandula prostática, o puede ser metástasis de un tumor de vejiga. El cáncer de celulas transicionales primario de la próstata tendrá mejor pronóstico que aquellos cánceres secundarios o metastásicos, los cuales demostrarán más agresividad y un peor pronóstico y cuando el tumor presenta invasión estromal, tendrá muy mal pronóstico y tenderá a ser muy agresivo.

Son resistentes a los tratamientos hormonales. Los marcadores tumorales tipo el antigeno prostatico especifico no se alterarán con ésta variante del cáncer prostático, mientras que serán positivos con el antigeno carcinoembrionario (CEA), lo cual es digno de reflexión ya que el PSA es el comunmente usado en la practica diaria, por lo cual sería recomendable asociarlo al antigeno carcinoembrionario cuando tengamos un comportamiento bizarro y agresivo de lo que podría considerarse un cáncer prostático convencional.

H) CARCINOMA QUISTICO-ADENOIDEO DE LA PROSTATA

Es un tumor extremadamente raro, al punto que en la actualidad no han sido descritos en la literatura mundial más de una decena de casos. Son tumores de buen pronóstico y en su histopatología consta de dos componentes, el llamado patrón adenoideo quistico y el patrón basaloideo. Son considerados como una "evolución maligna" en casos de pacientes con crecimiento prostatico benigno

NEUROPEPTIDOS Y CANCER DE PROSTATA

Pretyl en el año 1944, describió las celulas neuroendocrinas (NE), conocidas tambien como celulas endocrinas-paracrinas o APUD cell (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

"Son células con funciones de regulación intraepitelial, que reunen varias caracteristicas, tanto epiteliales, neurales, como tambien con caracteristicas endocrino-paracrinas".

Las células neuroendocrinas, las podemos encontrar en la próstata normal del hombre y tambien estarán presentes en los nódulos del crecimiento prostatico benigno y en el cáncer prostático.

Estas celulas producen una amina biogénica y/o un neuropeptido, los cuales estarán contenidos dentro de granulos secretorios. Dichas células estarán localizadas en la uretra prostática, en los conductos prostáticos (sitio principal) y en los acinos prostáticos de la zona periférica de la glandula. Esta distribución variará con la edad.

Las células neuroendocrinas, secretarán productos celulares como la serotonina, polipeptidos como las cromoganinas (cromogranina A y secretogranina II), calcitoninas (calcitonina y peptidos relacionados con genes de la calcitonina), peptidos relacionados a la hormona paratiroidea, peptidos como la TSH, peptidos como la gonadotrofinas coriónicas subunidad alfa humana, peptidos relacionados a la secreción de bombesina-gastrina y con la secreción de somatostatina.

Las células neuroendrocrinas prostáticas, están involucradas en la regulación de la actividad secretoria exocrina prostática, asi como en el crecimiento prostatico y en la diferenciación celular prostática.

Inmaginemonos por un momento, lo que ésta aseveración pudiera significar y nos encontraremos,con uno de los grandes retos en el mundo de la urologia, del presente y del futuro cercano.

Al descubrir la potencialidad de las celulas neuroendocrinas (NE), se abriran nuevas y esperanzadoras perspectivas, en el diagnostico tratamiento y pronóstico del cáncer prostático.

En casos en lo cuales los biomarcadores tumorales usuales como el PSA en todas sus variantes, el RT-PCR-PSA, o la fosfatasa ácida fracción prostatica sean normales, la progresión del tumor se podría poner en evidencia por un aumento en las celulas NE, detectadas por diversos métodos, como por ejemplo, la coloración de cromogranina A .

Con las coloraciones usuales de hematoxilina-eosina, un 10% de los adenocarcinomas prostaticos no se podrán distinguir y por ende no se podrán diagnosticar, pero éstas áreas podrían demostrar diferenciación neuroendocrina, que las haría pesquisables y por ende diagnosticables.

Existen actualmente, áreas descritas por los anatomopatologos como "metaplasia celular de Paneth", que en realidad, son áreas de diferenciación neuroendocrina, con granulos neurosecretores, que podrían ser diagnosticados con determinadas coloraciones, como son las de plata, inmunocoloraciones para enolasa neuroespecifico, cromogranina, serotonina,entre otras.

Numerosos productos de la células neuroendocrinas, tendrán actividad como factores de crecimiento. Una caracteristica de las celulas NE, es que éstas células podrían secretar sus productos, independientemente de cualquier regulación androgénica, por lo cual es una caracteristica importante, ya que no variarán con cualquier tipo de influjo hormonal, lo cual les otorgaría un margen de seguridad, en caso de ser usado en forma masiva (despistaje poblacional).

Sin duda alguna, cuando tengamos un concepto más profundo y definido de la diferenciación neuroendocrina, tendremos un aliado firme, en lo que respecta al pronostico y tratamiento del cancer prostático.

QUIMIOPREVENCION del CANCER PROSTATICO

Uno de los grandes adelantos de la urologia moderna ha sido el entendimiento del concepto de la quimioprevencion del cáncer prostático el cual sin duda alguna ayudará a medicos y pacientes en la prevención del cáncer, ya que será mejor prevenir que tratar bajo todo punto de vista.

¿COMO PODRIAMOS REDUCIR EL RIESGO DE PADECER UN CANCER PROSTATICO?

La posibilidad de que podamos modificar, el riesgo de desarrollar cáncer, está siendo considerado, desde hace por lo menos 30 años.

Uno de los factores que más ha contribuido al desarrollo de terapias o estrategias no relacionadas a la medicina convencional para la prevención del cancer prostático, fué la consideración del estudio de poblaciones de inmigrantes, que tienden a adoptar los patrones conductuales de su pais de adopción, en los cuales podríamos, tener el ejemplo del cancer de colon y de recto, o el cancer de mama, lo que significaría la posible existencia de factores del medio ambiente, asi como factores de hábitos o costumbres determinadas (practica de ejercicios físicos), o factores relacionados con la dieta diaria (factores nutricionales), como explicación del desarrollo del cáncer.

Si existen factores externos, que podrían incrementar el riesgo de padecer cáncer en un paciente, el evitar dichos factores, debería teoricamente disminuir o evitar dicho riesgo.

La incidencia de muchos tipos de cáncer, es mucho más baja en China y Japón, que en los Estados Unidos de Norteamerica y/o Europa.

Para millones de seres humanos, los resultados de numerosos trabajos de investigación podría significar que cambiando su estilo de vida, podrían vivir más tiempo. Esto estaría dirigido no sólo a aquellas personas que por factores de herencia, tendrán alto riesgo de desarrollar cancer, sino tambien para la población en general.

Sabemos que una muerte por cancer puede ser evitada a través de la prevención del cancer, como por la detección precoz de la enfermedad, para alcanzar un tratamiento exitoso, o una combinación de ambos. Entre las estrategias de la prevención está el dejar de fumar, e ingerir vegetales y legumbres, que neutralizen los efectos de ciertos agentes causantes de cancer (carcinógenos).

Existe una combinación muy negativa para la salud de cualquier persona, que es la mezcla de hábitos tabáquico e ingesta alcoholica. En el cáncer urológico, los grupos poblacionales que tienen hábitos caféicos y tabáquicos arraigados, tendrán mayor incidencia de cáncer tanto a nivel urotelial, como a nivel prostático.

En lo que se refiere a los hábitos alcohólicos y tabáquicos, ambos deberían combatirse mejorando la educación general de la población, con

planes educativas que comiencen desde los niveles primarios de enseñanza, para poder revertir una costumbre dificil de erradicar en la mayoría de los grupos humanos.

Se podrían aumentar los impuestos a éstos dos vicios y se podría tambien cultivar un rasgo social antitabáquico y antialcohólico, que se podría lograr en años y con el esfuerzo de todos los estratos de la sociedad, desde la infancia hasta las edades adultas, es decir, trabajar en el modelo "no fumador-no tomador" como algo autentico y saludable.

Se debería incrementar la educación sanitaria en relación a éstos dos vicios, a todo nivel en nuestro organigrama social, que redundará en un sociedad más sana y con menos probabilidades de enfermarse por las consecuencias de ellos.

Debería por lo tanto, evitarse un consumo escesivo de bebidas alcohólicas, tan arraigado en nuestro país y en el mundo entero, donde lamentablemente intervienen factores culturales, conductuales, sociales, personales y económicos. Este hábito es muchisimo más dificil de combatir que el tabaquismo.

La dieta diaria, debería contener vegetales abundantes, frutas legumbres y un bajo consumo en carnes rojas, grasas saturadas, sal y azucar. Los carbohidratos deberán consumirse en forma de granos completos, ricos en fibra. Las grasas consumidas deberán ser de preferencia de origen vegetal.

Se deberá evitar el sobrepeso, a través de una buena actividad física, la cual debería comenzar desde la infancia-adolescencia. Se han tratado de unir factores de alto peso al nacer, con cancer de prostata, aun cuando ésto todavía no tiene confirmación definitiva, pero los resultados preliminares, hacen presagiar que el exceso de peso, aun en la vida adulta, podrìa estar señalado, como uno de los factores precipítantes en la cascada de acontecimientos biológicos, que podrían llevar a un hombre, a padecer de un posible cancer prostático.

Todas éstas medidas, disminuiran tambien la incidencia de enfermedades cardiovasculares, de enfermedades gastrointestinales y del sistema esqueletico.

Dentro de las recomendaciones generales, además de someterse a chequeos anuales con su médico, es imprescindible conocer cada dia más, los factores beneficiosos que están todos los dias a nuestro alcance, para poder "evitar o retardar al máximo" el riesgo de desarrollar una enfermedad cancerosa.

Estas recomendaciones, ya se están dando de manera sistemática en todos los consultorios médicos relacionados con patologías oncologicas.

No nos olvidemos, que éstas sugerencias no son suficientes por sí solas; se necesitarán otros aliados para prevenir el cáncer. Estarán ubicados en otros niveles, como las escuelas o centros de enseñanza, las universidades, los medios audiovisuales en toda su extensión e inclusive, los propios sitios de trabajo, a través de campañas de difusión e información y por supuesto, por cada uno de los médicos, sea cual fuere, su especialidad y que están en la obligación de dar recomendaciones y consejos a la población en general, para optimizar la salud del individuo y por ende de una población.

La lucha contra con el cáncer, que inicialmente se combatía a nivel investigativo, con la busqueda de adelantos terapeuticos que hicieran frente al cáncer cuando ya se había presentado la enfermedad, ha comenzado a combatirse en otros ámbitos como los factores del medio ambiente, los factores nutricionales, a través de una mejor comprensión de las noxas ambientales, alimentarias y existenciales, que a la postre mejorarán y optimizarán la prevención del cancer de una manera general

QUIMIOPREVENCION Y CANCER DE PROSTATA

Consiste en la administración de agentes para prevenir, inhibir o retardar la progresión de la enfermedad tumoral prostática.

En 1976, el Dr Michael Sporn, profesor de Farmacología y Medicina, de la Dartmouth Medical School, decía: "La obsesión de curar la enfermedad ya una vez presente, bien sea en etapas tempranas o avanzadas, practicamente encegueció a los investigadores, en su misión de buscar alternativas que ayudaran al paciente, en lugar de prevenir el cáncer".

Decía tambien: "El concepto, que los pacientes con cáncer, eran sanos, hasta que un médico les manifestara que eran portadores de una lesión cancerosa, no tenia ningun sentido".

Como se vé, fueron palabras que se adelantaron 20 años, a lo que hoy en día está ocurriendo, en relación al tema de la quimioprevención del cancer, que junto a otros conceptos, como los aspectos nutricionales, ambientales, los aspectos moleculares y los aspectos psicobiológicos, están cambiando totalmente el enfoque de las enfermedades neoplásicas y en general de todas las enfermedades.

¿Quien se hubiera inmaginado, que aspectos tan menospreciados del renglón salud, como las vitaminas y los oligoelementos, volvieran al ser de actualidad en la terapeutica médica, o que aspectos en el modo de vivir, en relación a la presencia de "pruebas de fé" o a la disipación del stress en la vida diaria, podrían ser enjuiciados positivamente, en relación a temas tan serios como por ejemplo el tema oncológico.

¿Quien diría, que aspectos de la cultura asíatica, entre los que se cuentan la meditación y en general la filosofía de vida de los asíaticos, tan en boga en los años 60, volvieran a tener relevancia, con argumentos científicos que reconocen su valor ?

Sin duda alguna, el mundo está cambiando. El objetivo de una vida "verdaderamente sana", está tomando un sitial de primerisimo orden, en la vida diaria de millones y millones de personas en el mundo entero.

El ser humano ha entendido, que desde allí, parte una vida más a-gradable, más natural y sobre todo más saludable, que es lo que en éste tema nos compete.

El trabajo de investigación "Prevention of chemical carcinogenesis by Vit A and its synthetic analogs (retinoids) Fed. Proc 1976; 35:1332-1338, marca un hito en el tema de la quimioprevención. Desde ése momento, la palabra “Prevención” comenzó a utilizarse en el campo oncológico.

¿QUE ES LA QUIMIOPREVENCION?

Consiste en la administración de agentes para prevenir, inhibir o retardar la progresión de la enfermedad tumoral prostática, o tambien la utilización de agentes quimicos naturales o sintéticos, en pacientes con cáncer, previo a su progresión local o a distancia (metástasis), con el objetivo de detener, o enlentecer sustancialmente, el proceso carcinogenético.

Aun cuando, en la actualidad éste concepto se extiende, no sólo, para enlentecer la progresión del cancer una vez instalado, tambien se està enfocando, en la verdadera prevención del cáncer, dando recomendaciones quimiopreventivas, a la población masculina en general, en edades desde los 40 años.

El cáncer de próstata podría ser un excelente candidato, para ésta modalidad, por su lento porcentaje de crecimiento y su alta frecuencia de patrones histológicos "poco agresivos".

Es del dominio de todos, que el cancer epitelial invasivo (como el cancer prostático) , está considerado como la etapa final de un proceso extenso y muy complejo de carcinogenesis.

Dicho proceso cuenta con numerosas etapas que a su vez comprometen una serie de alteraciones genéticas, que a su vez interactuarán en varios niveles (a nivel intracelular, intercelular, mesenquimatoso-epitelial).

En éstos momentos, ya se han descubierto varios tipos de alteraciones genéticas, como por ejemplo puntos de mutación, amplificaciones, borramientos y traslocaciones, las cuales llevarán a lo que se denomina "evolución clonal de la población celular tumoral" (The clonal evolution of tumor cell populations Nowel 1976-Science 1976;194:23-28).

Al producirse la mutación de las celulas, èstas no podrán estar, bajo los mecanismos de control del crecimiento normal y se producirá una expansión o evolución clonal y llegando a la celula tumoral... y por lo tanto al cancer prostático.

Las bases que soportan el concepto de quimioprevención son la carcinogenesis en varias etapas y el concepto de la "enfermedad cancerigena de campo", la cual sostiene que los eventos que inician un proceso cancerígeno, producirán una acción generalizada sobre una extensa región tisular.

La carcinogénesis tiene tres fases que son la iniciación, la promoción y la progresión.

Iniciación: Es el daño o agresión directa al ADN por los factores carcinogenéticos.

Promoción: Es el periodo que vá desde la iniciación, hasta el desarrollo de lesiones premalignas en el tejido afectado.

Progresión: Es el periodo que vá desde las lesiones premalignas ya desarrolladas, hasta el desarrollo de un cáncer evidente.

Para que un cancer se desarrolle se requieren tres aspectos que son importantes, el primero, que las celulas "diana o target", puedan potencialmente "proliferarse", el segundo aspecto es que dichas celulas diana exhiban un patrón proliferativo y el tercer aspecto es que dichas celulas diana ya proliferadas, puedan ser sometidas a alteraciones ge-nomicas que a su vez, puedan ser

trasmitidas hereditariamente, como por ejemplo las mutaciones, punto fundamental en la genesis del cáncer prostatico.

La Quimioprevención, tiene sus bases firmes en el hecho de que las secuencias de la carcinogénesis, son potencialmente reversibles y además las posibles alteraciones genéticas, pueden hoy en día, ser diagnosticadas a través de tecnicas avanzadas de biologia molecular.

Los agentes usados para la Quimioprevención, actúan sobre las fases de la carcinogénesis y por ende tendremos: agentes que revierten la iniciación, agentes que bloquean o revierten la promoción y agentes que interfieren con la progresión

A pesar de ésta diferenciación, todos éstos agentes, podrían entremezclarse unos con otros, en la practica diaria y sumar efectos positivos.

Otras clasificaciones recomiendan agrupar éstos agentes en aquellos que actuen bloqueando a los carcinógenos mutagénicos o aquellos que actuen bloqueando a los agentes antiproliferativos.

Algunos de éstos agentes son:

I) Agentes que inhiben la iniciación e inducen enzimas que detoxificarán los carnógenos: flavonoides, isotiocianatos, oltipraz.

II)Agentes que actuen reduciendo la absorción de carcinógenos como por ejemplo las fibras.

III)Agentes que inhiben la sintesis del ADN y la proliferación celular como el DFMO (difluorometilornitina), calcio y selenio.

IV) Agentes que tienen mecanismos multiples de acción como el DFMO, el Tamoxifeno y los inhibidores de la proteasa.

El Dr Greenwald, durante mucho tiempo Director de la División de Prevención del Cancer de la National Cancer Institute, (NCI) desde el año 1981 y además consultante en el Instituto Memorial Sloan Kattering de Nueva York , habla de los "vegetales vitales".

LOS ALIMENTOS SON LA FUENTE DE ALGUNO DE LOS MAS PROMETEDORES COMPUESTOS QUIMIOPREVENTIVOS PARA COMBATIR EL CANCER PROSTATICO.

Se han investigado Fitoquimicos, plantas con propiedades quimicas, en estudios llevados a cabo principalmente por Watenberg de la Universidad de Minnesota entre otros, e incluyen vitamina A y sus análogos, vitamina C, vitamina E y los indoles, isotiocianatos, ditioltiones y compuestos organosulfurados.

Los ditioltiones son fuertes quimiopreventivos, encontrados en vegetales como el broccoli, el colifor y el repollo.

Otro compuesto producido de manera sintética es el oltipraz, fármaco utilizado en la eschistosomiasis, el cual inducirá la detoxificación carcinogenética a través de la via del sistema de la citocromo P450, estimulando la reparación del ADN y facilitando el atrapamiento nucleofílico de intermediarios reactivos.

Inhibe la carcinogénesis inducida por la N-nitrosamina, que como sabemos se consigue en los cigarrillos, por lo cual podríamos utilizarlo como quimiopreventivo en pacientes fumadores habituales.

La genisteina y la dadzeina, son compuestos derivados de la soya, que parecen prevenir el cancer, por muchos mecanismos, entre los que se cuentan la inhibición de la angiogénesis, aspecto éste esencial en la formación de nuevos vasos sanguineos, utiles para el crecimiento y diseminación de los tumores.

Los extractos de té, contienen epigallocatechin gallate, que es un potente antioxidante.

La aplicación de la quimioprevención, está ya integrada a la practica clínica diaria, en varios tipos de cancer, donde ya se han obtenido resultados prometedores. Tal es el caso de las megadosis de vitaminas, en pacientes con cancer superficial de vejiga (Vit A, Vit B6, Vit C y Vit E), para evitar su recurrencia, con buenos resultados clínicos.

En otros casos, como la leucoplasia oral, se sabe a ciencia cierta, la utilidad de los betacarotenos (13-cis acido retinoico) o con la hidroxife-nilretinamida (4-HPR). Los betacarotenos, han demostrado tambien su utilidad en el cancer de cabeza y cuello.

En los adenomas colorectales, se ha utilizado con buenos resultados el Sulindac, el cual reducirá el tamaño y el numero de dichos adenomas, al igual que se habla de la aspírina como potencial inhibidor de la carcinogenesis colónica.

El uso de la vitamina C y de la vitamina E, así como de los betacarotenos no han demostrado en cambio, efectos beneficiosos en lo referente a los adenomas colorectales. En cambio en el cáncer de próstata , la vitamina C, actúa como un "limpiador" de radicales libres, inhibiendo con ello la transformación maligna y disminuyendo los cambios o daños cromosómicos provocados por los procesos carcinogenéticos.

La vitamina E, a través de la ingestión de granos completos (dietas altas en fibras) y de su contenido en precursores del lignano, reducirían el riesgo de presentar cáncer prostático.

En los casos de cancer de piel y de lesiones premalignas de piel, así como sobre la queratosis actinica, lesion provocada, por la acción deleterea de los rayos ultravioletas, los retinoides tendrán, sin duda alguna, efectos beneficiosos, tanto en presentaciones tópicas como en presentaciones sistémicas.

En lo referente al cáncer de mama en la mujer, el Tamoxifeno, utilizado como un agente quimiopreventivo, ha dado buenos resultados. En los diferentes trabajos de investigación, se ha encontrado que reduce la posibilidad de desarrollar cáncer de la glandula mamaria. Se han obtenido efectos beneficiosos, sobre todo en mujeres postmenopausicas. En mujeres con displasia moderada, se han obtenido buenos resultados, con el uso de los retinoides, no así con mujeres portadoras de displasia severa.

El periodo "premaligno" del cáncer de próstata, puede tomar mucho tiempo y si lo unimos a una posible tasa de progresión muy lenta y a que el paciente tenga la suerte de que su tumor prostático sea detectado precozmente, éste tiempo podría inclusive, aumentar, por lo cual el papel de la quimioprevención, se acrecienta de manera significativa y prometedora.

En un trabajo publicado hace tres años por Chodak, en el New En-gland Journal of Medicine, se menciona que el "porcentaje de progresión" en el cáncer de próstata, desde su etapa "bien localizada", hasta su etapa "de enfermedad metastásica" fue del 19% en tumores prostaticos bien diferenciados histologicamente y del 42% en tumores moderadamente diferenciados, en un periodo de 10 años para ambas eventualidades.

Por otro lado, tenemos el escalofriante porcentaje del 33% de todos los hombres por encima de los 50 años, que podrían tener cáncer de próstata "latente". Este hallazgo, ha sido mencionado desde el año 1954 por Franks y por muchos otros, como Breslow.

Al igual que otros canceres de etiología epitelial, el cáncer prostático, es un cancer multifocal y revela una "carcinogénesis de campo", como el cancer de vejiga.

No se desarrollará ni en hombres castrados antes de su periodo puberal, ni en hombres que tengan un defecto congénito de la enzima 5 alfa reductasa, que como sabemos convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Varios tipos de tratamientos médicos, que existen en la actualidad se han basado en éste aspecto de la DHT.

Esto nos lleva a la hipotesis, que el cancer prostatico, podría "iniciarse" en edades tan tempranas, como la propia adolescencia o la adultez temprana y que los factores que iniciarian o harían posible, el "progreso o avance" de la enfermedad, podrían ser los andrógenos en la iniciación y en la progresión del cancer prostático y que factores externos como la dieta diaria, unido a los quimicos a que una persona se expone durante su vida, o los virus a los cuales estamos expuestos diariamente, podrían tambien ser considerados factores importantes en la génesis del cancer prostàtico.

Como dijimos antes, el hecho de ser multicentrico, podría perfectamente soportar la teoría de la evolución clonal del cancer de prostata.

Cuando observamos la diferencia sustancial que existe, entre el cáncer prostático latente (alto porcentaje) y el cáncer prostático clínicamente diagnosticado (bajo porcentaje), podría sustentar la tesis de que la glandula prostática, podría resistirse a la progresión del cáncer prostático, a través de interacciones mesenquimales-epiteliales y paracrinas.

Es aqui, precisamente, donde intervendría el concepto de la qui-mioprevención. Tanto es así, que desde 1982, existe en la National Cancer Institute de los Estados Unidos de Norteamerica, la división de prevención y control del cancer.

Se están llevando a cabo, estudios multicentricos internacionales clasificados en fases, involucrando a pacientes de alto riesgo, bien sea por factores genéticos (ya demostrados de manera inequívoca), y/o por factores ambientales, involucrando tambien a personas con lesiones premalignas, o que han tenido cancer prostatico y han sido etiquetados como "curados" y tambien incluyendo a pacientes de la población en general, que no tengan factores de riesgo, de los mencionados anteriormente y de éstos estudios, se obtendrán resultados reveladores en un futuro no muy lejano.

Sin duda alguna, el estar realizando estudios multicentricos, rev-lando los factores involucrados en la iniciación y progresión del cancer prostático, hace que dia a dia se conozca más, sobre los factores comprometidos en la carcinogénesis del cancer. Es aqui, donde aparecen los marcadores biológicos intermedios.

Tenemos por ejemplo el TGF-b1, el cual, ademas de estar regulado por los andrógenos, se encontrará elevado y estará asociado a la progresión del cancer prostatico, por lo cual tendrá una significación pronóstica. No se sabe si el TGF-b1, estaría regulado, por los factores de quimioprevención, entre los que están los Retinoides y el Finasteride.

En un excelente trabajo de investigación aparecido en la revista Journal Urology de Junio 1999, Kamat y Lamm, revisan los conceptos de la quimioprevención del cáncer urológico en general y nuevamente mencionan el "periodo latente" de los cánceres que vá de 10 a 20 años, lo que según ellos es un tiempo excelente para la aplicación de medidas preventivas. Según ellos son numerosos los estudios de investigación que avalan la utilidad de factores dietéticos y nutricionales en el inicio y progresión de los cánceres urologicos ubicados en riñon, vejiga y próstata.

Finalizan recomendando la ingesta de vitamina A, vitamina B6, vitamina C y vitamina D, reducir sustancialmente la grasa de origen animal (carnes rojas), que conllevan a la ingestión aumentada de acido alfalinoléico correlacionado con el cáncer de próstata.

Inclusive se están estudios de investigación correlacionando el hallazgo de cáncer de próstata, en pacientes con niveles de colesterol elevado, que de ser cierto abriría una posible quimioprevención con la utilización de fármacos que disminuyen los niveles de colesterol.

Se deberá tambien aumentar el consumo de proteinas de soya, con su alto contenido de isoflavonas,entre las cuales la genisteina y la daidzeina, son las más importantes, ya que disminuyen el crecimiento tumoral, inhibiendo el crecimiento de células endoteliales proliferativas, con lo que se estaría limitando la capacidad de nutrientes sanguineos tumorales.

De igual manera, el consumo de frutas y vegetales, asi como de selenio complementarían las sugerencias nutricionales en los aspectos quimiopreventivos.

Por último el Finasteride (Proscar®, Nasterol®), está ya considerado como un agente quimiopreventivo del cáncer prostático, ya que reduce aprox. el 75% de la dihidrotestosterona sérica y el 80% de la dihidrotestosterona intraprostática.

En la actualidad, se están realizando combinaciones entre retinoides y agentes como interferón alfa y Tamoxifeno. Se podrían sinergizar los efectos logrados, disminuyendo las dosis individuales de cada uno y por lo tanto disminuyendo su posible toxicidad

Con el cáncer de próstata, los resultados han sido controversiales en referencia a los retinoides.

El Finasteride, inhibidor de la 5 alfa reductasa-tipo 2, puede reducir el volumen prostático entre un 20 a un 30%, en aproximadamente 1 año. Antes se

decía que no afectaba la evolución natural de la enfermedad, pero ahora se sabe que si la afecta, por lo que su utilización, está siendo enfocada con caracteristicas de quimioprevención.

La Quimioprevención, requerirá de estudios de despistaje y monitoreo poblacional, para que podamos precisar su eficacia, asi como definir mejor, su utilización y su posible aplicación masiva, en la practica urologica diaria.

Cuando apliquemos normalmente los criterios de quimioprevención se cambiará radicalmente el enfoque del cancer prostático y de cualquier otro tipo de cáncer.

A continuación mencionaré los compuestos que actualmente tienen una actividad quimiopreventiva en el adenocarcinoma prostático. Estos compuestos son:

El **Liarozole**, el cual actúa inhibiendo el metabolismo de los retinoides, con un efecto antiproliferativo, actuando sobre el periodo promoción-progresión de la carcinogenésis.

La **Lovastatina**, la cual actúa inhibiendo la biosintesis del colesterol, con un efecto antiproliferativo en la diferenciacion-apoptosis y actuando sobre el periodo promoción/progresión, de la carcinogénesis.

Los **Betacarotenos**, actúan como antioxidantes inmunomodulativos, con un efecto antimutágeno-apoptosico, actuando sobre el periodo iniciación-promoción, de la carcinogenésis.

El **DFMO**, actúa como inhibidor de la sintesis de la poliaminas, con un efecto sobre la apoptosis, actuando sobre el periodo promoción-progresión de la carcinogenésis.

El **Finasteride** (Proscar®, Nasterol®), inhibidor de la 5 alfa reductasa, muy usado en la actualidad como parte del tratamiento médico (farmacológico) del crecimiento prostático benigno, actúa inhibiendo la sintesis de andrógenos, con un efecto sobre la apoptosis y tambien con una actividad antiproliferativa, actuando sobre el periodo promocion progresión, de la carcinogenésis.

El **Tamoxifeno**, actúa en varios niveles, como antiestrogeno, como modulador de la expresión genética e inhibiendo el metabolismo de las poliaminas,con un efecto sobre la diferenciación y sobre la apoptosis y actúando sobre el periodo iniciación-promoción-progresión, de la carcinogenesis.

El **Selenio**, actúa inhibiendo el daño por peroxidación, con un efecto sobre la diferenciación-apoptosis y actúando sobre el periodo iniciación-promoción, de la carcinogenesis.

Los **Inhibidores de la Farnesiltransferasa**, actúan inhibiendo la proliferación y actúando sobre el periodo iniciación-promoción, de la carcinogenesis.

El **Limonene**, inhibe la isoprenilación proteínica e induce la detoxificación de las enzimas hepáticas, con un efecto sobre la diferenciación /apoptosis y actuando sobre el periodo iniciación-promoción de la carcinogénesis.

El **Oltipraz**, promueve la detoxificación enzimatica con un efecto antimutagénico, actúando sobre el periodo iniciación-promoción, de la carcinogenesis.

El **Fenretinide**, analogo de la vitamina A, modula la expresión genética, como antiangiogenesis y como inhibidor de la sintesis de las poliaminas, con un efecto en la diferenciación celular y en la apoptosis, actuando sobre el periodo promoción-progresion de la carcinogenesis.

El **Alfatocoferol** (vitamina E), actúa como antioxidante en la inmunomodulación y en la modulación de la expresión genética, con un efecto como antimutágeno en la diferenciación y en la apoptosis, actuando sobre el periodo iniciación-promoción, de la carcinogenesis.

La **Vitamina D** (1,25-dihidroxivitamina D3), actúa en la homeostasis del calcio, en la inhibición de la sintesis de ADN y en la modulación de la expresión genética, con un efecto en la diferenciación y en la apoptosis celular y actúando sobre el periodo iniciación-promoción-progresión de la carcinogenesis.

APOPTOSIS

Otro factor que se correlaciona con el grado y el pronóstico del cancer prostático es la apoptosis, "proceso de muerte celular natural que puede ocurrir en numerosos tejidos, bajo condiciones normales y bajo condiciones neoplásicas".

Contrariamente a lo que sucede con la necrosis, donde la muerte celular es un proceso pasivo, la apoptosis, es un proceso activo, que requerirá la participación ordenada de numerosos eventos moleculares y celulares, que conducirán a la muerte celular.

La apoptosis y la mitosis, serán factores trascendentales, en el mantenimiento de la homeostasis tisular. Dicha homeostasis estará afectada (reducida) en procesos cancerosos. La apoptosis estará modulada por genes reguladores (bcl-2, bax, p53) y el CREM-cyclicAMP (elemento modulador de respuesta).

Inclusive la frecuencia de la apoptosis, pudiera ayudar a distinguir áreas de PIN, de áreas de crecimiento prostático benigno.

Lo que todos los investigadores estàn deseando, es que la apopto-sis, se pueda convertir en un marcador útil para la practica clínica diaria y se espera que pueda ser influenciado por los agentes quimiopreventivos, los cuales están involucrados en actividades biológicas, incluyendo proliferación celular, diferenciación celular, morfogénesis, apoptosis, formación de matriz extracelular y en la regulación del sistema inmune.

Además modulan la TGF-beta y actuan sobre otras actividades de los factores de crecimiento, puesto que actuan sobre las uniones intercelulares y sobre la membrana celular, además que provocan la inducción de proteina C quinasa, asi como de otras proteinas. Inhibe la carcinogénesis en el cancer epitelial.

DESPISTAJE y DETECCION PRECOZ DEL CANCER PROSTATICO

En el año 1994, un duo de investigadores (Adami-Baron. Screening for Prostate Cancer. Are we ready? Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention 1994:3; 193-195, 1994), publicaron una frase, que pudiera considerarse un gran comienzo para el desarrollo del presente tema.

"Nosotros hemos perdido el conocimiento básico del cáncer prostático, por lo tanto, es dificil conseguir unas bases cientificas de gran peso para las actuales recomendaciones, en relacion, a la aplicación de los programas de despistaje, a menos que ulteriores investigaciones indiquen que éstos programas, tengan un claro impacto beneficioso sobre el paciente por lo cual, éstos programas no deberían ser puestos en practica"

Austoker, decía que "Los programas de Despistaje, tocan consideraciones éticas de importancia, las cuales, no deberian ser ignoradas".

El gran dilema, lo representa el hecho de que el 50% de los hombres de 65 años, podrían tener cáncer prostático incidental estadio T1, pero de ellos, solamente el 5% morirán de cáncer.

Por lo tanto, deberiamos tratar, teoricamente, de diagnosticar aquellos pacientes cuyos canceres prostaticos, podrían afectar negativamente sus vidas.

En otra frase de gran significación Cobss v Grant (Annas GJ: Informed consent cancer and truth in prognosis. Legal Issues Med. 1994; 330:223-225) dicen:

"Un médico, siendo el experto, debe apreciar los riesgos inherentes en el(los) procedimiento(s) que está prescribiendo, los riesgos de decidir no someter a tratamiento a ése paciente y las probabilidades de un resultado exitoso de un posible tratamiento efectuado; sopesar ésos riesgos, tomando en cuenta los temores y esperanzas de cada paciente en particular, será una destreza digna de expertos. La decisión final, no deberá recaer, solamente en el médico tratante, sino que deberá estar casi exclusivamente, bajo la responsabilidad del paciente afectado".

Estas frases hablan por sí solas y son dignas de una profunda reflexión por cada uno de los urólogos que dia a dia, podrían enfrentar el tener pacientes con probable diagnostico de cáncer prostático.

Se torna evidente que es fundamental tener una alta especificidad, para evitar un elevado número de casos falsos positivos, conduciendonos a la realización de pruebas o test innecesarios con el consiguiente incremento en la morbilidad del paciente y en las secuelas psicologicas que estariamos ocasionando tanto en paciente como en el propio médico por el nivel de angustia generado, aparte de los costos nada economicos de dichos Programas de Despistaje y Detección precoz del cáncer prostático.

DEFINICIONES ONCOLOGICAS DE IMPORTANCIA EN EL TEMA DEL CANCER PROSTATICO

1) SCREENING-DESPISTAJE

Es el examen de personas voluntarias, aparentemente sanas de la población general, para separarlos en grupos, con alta y con baja probabilidad de tener un cancer determinado. Es decir se refiere a la detección de una enfermedad determinada, en la población general.

2) DETECCION PRECOZ

No sólo deberá diagnosticar la enfermedad de manera precoz para poder cumplir con el objetivo de ser efectivo y útil, pero tambien deberá permitir que se pueda iniciar el tratamiento al momento del diagnostico precoz, para poder mejorar los resultados en pacientes que de otro modo, lo hubieran empezado más tardiamente, es decir al momento del diagnostico usual.

Es decir se refiere a la evaluación de pacientes en el consultorio del médico, con la puesta en practica de una serie de pruebas y examenes relacionados al cancer de prostata.

3) SENSIBILIDAD

Porcentaje positivo por Test, entre todos los individuos que tengan la enfermedad.

$$S = \frac{\text{Número de pacientes con Cáncer que tienen un test positivo}}{\text{Número de pacientes con Cáncer}}$$

4) ESPECIFICIDAD

Porcentaje negativo por test entre todos los individuos que no tienen la enfermedad.

$$E = \frac{\text{Número de pacientes sin Cáncer que tienen un test negativo}}{\text{Número de pacientes sin Cáncer}}$$

5) PREVALENCIA

Prevalencia de una enfermedad, es la incidencia de duración preclínica.

6) VALOR PREDICTIVO POSITIVO

Es el porcentaje con test positivos de quienes tienen la enfermedad. Su formula es la siguiente:

$$VPP = \frac{\text{Sensibilidad x Prevalencia de la Enfermedad}}{(\text{Sensibilidad x Prevalencia})+(1-\text{Especificidad}) \times (1-\text{Prevalencia})}$$

7) PORCENTAJE DE FALSO POSITIVO

Determinado por el porcentaje de pacientes conocido de estar libres de la enfermedad en quienes el marcador determinado resultó positivo.

8) SEER

Surveillance, Epidemiology and End Results Program

9) ESTUDIOS DOBLE CIEGO

Es un sistema de conducción de pruebas clínicas el cual previene, que el paciente o el médico, que están llevando a cabo un tratamiento determinado, conozcan que pacientes están recibiendo un determinado tratamiento, que se está evaluando y que pacientes están recibiendo placebo.

10) ESTUDIOS MULTICENTRICOS

Son estudios que se llevan a cabo en más de un centro de salud reconocido o un organismo o institución de investigación, los cuales están reclutando pacientes para la realización de pruebas especificas, las cuales están sujetas a un protocolo previamente establecido y donde todos están de acuerdo.

11) ESTUDIOS FASE I

Son estudios o pruebas preliminares, tal vez de 10 o 20 pacientes, designados para observar si una nueva droga podría ser administrada de manera segura a seres humanos y si fuera así, cuales son las dosis más altas que un paciente pudiera tolerar. No son estudios hechos para saber si un determinado fármaco tiene o no algun tipo de actividad clínica.

12) ESTUDIOS FASE II

Son estudios o pruebas que se realizan tambien sobre un escaso número de personas (20 a 50), designados para observar si la dosis de un fármaco determinado el cual conociamos que era tolerado desde las pruebas de la fase I, podían de hecho, demostrar actividad en el tratamiento de una enfermedad específica. Hay que aclarar, que en tales pruebas se pueden utilizar una o mas dosis del nuevo fármaco en estudio.

13) ESTUDIOS FASE III

Son estudios o pruebas que se realizan sobre un extenso numero de pacientes, y están designadas para probar que un tipo particular de terapia es tan bueno o mejor que alguna forma de terapia estandar o ya establecida.

En éstos estudios se pueden comparar nuevos fármacos o inclusive se pueden comparar diferentes tipos de tratamiento para una determinada enfermedad, como por ejemplo el cáncer (tipos de radioterapia entre sí, o tipos de radioterapia con procedimientos quirurgicos).

14) PLACEBO

Son sustitutos inactivos o inertes, hechos para pasar por la droga activa, sin que ni el paciente ni el médico, sepan cuando están administrando el fármaco verdadero o el placebo.

15) PROTOCOLO

Son las bases estructuras y predeterminadas, de una prueba clínica que se vaya a realizar.

Son las reglas que deben regir la actividad de los investigadores, para llegar al diagnostico, tratamiento y evaluación de pacientes enrolados dentro de un determinado programa investigativo.

16) RANDOMIZADO

Es la manera de distribuir diferentes opciones terapeuticas entre grupos de pacientes, de manera que cada paciente que entra al protocolo de estudio, tiene un determinado chance de recibir cualquiera de las opciones terapeuticas, siendo confrontadas unas con otras.

El Baylor College y la Stanford University, definen éstos conceptos a continuación:

17) CANCER CLINICAMENTE "NO IMPORTANTE"

Tumores pequeños (0.5 cc o menos) confinados a la próstata, con un Gleason, grado 4 o 5, como componente secundario y nunca como componente primario, con excelente pronóstico con o sin tratamiento.

18) CANCER CLINICAMENTE IMPORTANTE "CURABLE"

Tumores mayores de 0.5 cc, pobremente diferenciados con un Gleason grado 4 ó 5, como componente primario o secundario, cancer confinado a la prostata, o enfermedad con extensión microscópica extracapsular. Aun cuando no todos los tumores son "curados" por la prostatectomia radical, su pronóstico es bueno. La tasa de"no progresión" a 5 años es de aproximadamente 85%.

19) CANCER CLINICAMENTE IMPORTANTE "AVANZADO"

Sin considerar volumen o grado, es todo aquel cancer con extensión extracap-sular, en los márgenes quirurgicos de resección invasión de vesiculas seminales, o ganglios linfáticos pélvicos. Son canceres de pobre pronóstico. La tasa de "no pro-gresión" a 5 años fué del 40%.

Esptein-Walsh-Brendler del Johns Hopkins Hospital-Baltimore, definen los siguientes canceres prostáticos no palpables (T1a-T1b-T1c) a continuación:

20) TUMOR INSIGNIFICANTE

Tumor con un volumen menor de 0.2 cc, confinado dentro de la glandula, con vesiculas seminales intactas y ganglios ileopelvicos negativos, sin penetración capsular y con un score Gleason por debajo de 4 ó 5.

21) CANCER PROSTATICO SIGNIFICATIVO

Aquel que tiene un grado histologico de Gleason 4 ó 5 con cáncer en más de 3 cilindros de la biopsia o cualquiera de los cilindros con más del 50% ocupado por tumor.

22) TUMOR MINIMO

Volumen tumoral entre 0.2 cc y 0.5 cc. Tumor confinado a la glandula. Se denominó minimo y no insignificante, por cuanto aproximadamente un 8 a 10% podrían tener penetración capsular, vesiculas seminales intactas, ganglios ileo-pelvicos negativos, score Gleason por debajo de 4 ó 5.

23) TUMOR MODERADO

Volumen tumoral de 0.5 cc o más. Presentan penetración capsular focal, con un score de Gleason menor de 7. Pero tambien se pueden presentar con penetración capsular bien establecida (no focal) con un score Gleason menor de 7 y margenes quirurgicos negativos para tumor.

24) TUMOR AVANZADO

Tumor prostático, con penetración capsular bien sea focal o bien establecida, con score de Gleason de 7 o más, o bien penetración capsular establecida con margenes quirurgicos positivos, o con vesiculas seminales positivas o con ganglios linfáticos ileopelvicos positivos.

Una clasificación clinico-patologica, define los tumores insignificantes en:

25) CANCER LIMITADO

Con 3 cilindros prostáticos como mímino, en la biopsia ó menos de 3 cilindros involucrados y score Gleason por debajo de 4 ó 5 y con volumen tumoral en los cilindros menor del 50%.

26) CANCER MUY LIMITADO

Con 3 cilindros prostaticos como minimo, en la biopsia ó la presencia de cancer en 1 de los cilindros y con un volumen menor de 3 mm y con score Gleason por debajo de 4 ó 5.

27) CANCER INSIGNIFICANTE

Cancer limitado, con PSA densidad menor de 0.1 ó cancer muy limitado con PSA densidad (PSAd) mayor de 0.15

28) RESULTADOS PATOLOGICOS FAVORABLES

Enfermedad organo-confinada: Score Gleason por debajo de 7, sin penetración capsular. Enfermedad tumoral dentro de los limites de la próstata, sin sobrepasar la capsula prostatica.

29) RESULTADOS PATOLOGICOS DESFAVORABLES

Score Gleason de 7 o más, con penetracion capsular, invasion de vesiculas se-minales o compromiso de ganglios linfáticos.

Ballentine-Carter del Johns Hopkins (Baltimore), menciona las siguientes definiciones:

30) CANCER INSIGNIFICANTE

Son tumores menores de 0.2 a 0.5 cc, sin componentes pobremente diferenciados en su histología, con muy baja posibilidad de progresión.

31) CANCER INSIGNIFICANTE EN EL ESPECIMEN DE BIOPSIA

No tener un score de Gleason de 4 o 5, tener menos de 3 especimenes involucrados con cancer, no tener más del 50% de un especimen involucrado con cancer y tener una densidad de PSA (PSAd) menor de 0.15.

32) CASOS VERDADERAMENTE NEGATIVOS PARA CANCER

Test negativos (PSA normal) y no tener enfermedad presente.

33) CASOS FALSOS NEGATIVOS PARA CANCER

Test negativos (PSA normal), pero con enfermedad presente, evidenciada por histología (biopsia).

34) CASOS FALSAMENTE POSITIVOS

Test positivos (PSA anormal), con ausencia de enfermedad comprobada por histología (biopsia)

35) CASOS VERDADERAMENTE POSITIVOS

Test positivos (PSA anormal) y presencia de enfermedad, evidenciada por histología (biopsia)

El Dr Abraham Cockett, expresidente de la American Urological Association (93-94) mencionaba la gran importancia de separar los conceptos de despistaje y los de detección precoz y decía que por ejemplo el Despistaje Poblacional consistía en realizarle a todo hombre, por arriba de 50 años, un tacto rectal prostático y un PSA, pero por definición, deberían ser en hombres asintomáticos y debería cumplirse un hecho fundamental y es que los hombres, no piensen, que ellos se están sometiendo a un test para busqueda de un cáncer de próstata y de igual modo, tampoco el médico, debería estar buscando, exclusivamente, un cáncer prostático.

En relación a la Detección Precoz, ella implicaría un cambio de actitud por parte del médico, la cual consistirá, que en los pacientes por arriba de 50 años, que acuden al urólogo y que éste crea estar en presencia de un problema urólogico, por razones hereditarias o raciales, particularmente de un cáncer prostático, se le deberá realizar un tacto prostático y determinar los niveles séricos del antigeno prostático especifico, así como ecosonografías prostáticas, sabiendo el paciente de manera clara, las intenciones del médico y el objetivo perseguido por la realización de los examenes a practicarse.

La detección precoz, implicaría una dosis importante de angustia tanto para el paciente y su entorno familiar, como para su médico-urólogo. Lo fundamental es que son hombres sintomáticos, como si tuvieran crecimiento benigno de la glandula prostatica. En éste caso y a diferencia del despistaje poblacional, el médico deberá hacer lo mejor posible, para tratar de conseguir un cancer de próstata (detección precoz). Por lo tanto, podemos ver un cambio de actitud, tanto de parte del urólogo, como del paciente.

Los aspectos que deberemos manejar con propiedad en el tema actual que nos atañe implica el conocimiento a fondo del PSA, del tacto prostático y del ecosonograma prostatico endorrectal, como parte fundamental de los programas de despistaje y detección precoz del cáncer prostático. La manera como debemos utilizarlos, para que sean de aporte positivos para nuestros pacientes y con los menores costos posibles tanto economicos como emocionales, obedecerá a algoritmos de comportamiento que optimizarán su utilización.

Tambien deberemos aclarar lo mejor posible si los programas de despistaje, basados en el PSA, detectarán de verdad, los canceres clinicamente significativos.

Deberemos precisar la alternativa de observación de los pacientes con canceres latentes o insignificantes, que se logren diagnosticar. El termino de cáncer latente, fué descrito por Franks en 1954 y apareció en el Journal de Patología y Bacteriologia y que hoy conocemos como clinicamente insignificantes (volumen tumoral de menos de 0.12 cc hasta 0.5 cc) y que sabemos que del 30 al 50% de los hombres entre 50 y 70 años tienen focos microscopicos de cáncer prostatico (clinicamente insignificante) y que solo en casos extremos se transformaran en casos clinicamente significativos o agresivos.

Por otro lado debemos tener la seguridad de que las biopsias prostáticas, sean en realidad representativas del panorama histológico de la próstata.

Profundizar la manera de diferenciar cuando existe un cáncer clinicamente insignificante y cuando estaremos en presencia de un cáncer agresivo, con una histología agresiva (score Gleason por arriba de 5).

Cerciorarnos de que los programas de despistaje, reduzcan la tasa de mortalidad en pacientes con cáncer prostático. Saber cuando se estarán adoptando políticas o filosofias acertadas, sin estar "contaminadas" por los puntos de vista personalistas de cada individuo, en el entramado social del cuidado de la salud, como por ejemplo, las compañias de seguros, las empresas estatales de salud, internistas, pacientes o por razones económicas.

Nunca deberemos olvidar la frase de Whitmore donde menciona:

¿Es posible la cura, en aquellos pacientes que la necesitan?

¿Es necesaria la cura, en los pacientes con posibilidades de tenerla?

CRITERIOS DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) PARA LA APLICACION DE PROGRAMAS DE DESPISTAJE.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene 10 criterios para la aplicación de los Programas de Despistaje en sentido general:

1) Que la enfermedad sea un importante problema de salud.
2) Que haya tratamientos efectivos para pacientes con enfermedad localizada.
3) Que la enfermedad una vez diagnosticada, tenga facilidades para su tratamiento.
4) Que la enfermedad en cuestión tenga una periodo latente identificable o un estadio temprano sintomatico de la enfermedad.
5) Que haya tecnicas efectivas de despistaje.

6) Que los test que componen el despistaje deben ser aceptados ampliamente por la pobla-ción en general, particularmente la población considerada de alto riesgo.
7) Que la historia natural de la enfermedad desde su desarrollo hasta sus manifestaciones clinicas sean lo suficientemente conocidas
8) Que haya una aceptación general de la estrategia a seguir, para determinar que pacientes deberían ser tratados, versus aquellos que deberian solamente ser observados y seguidos muy de cerca.
9) Que los costos de los programas de despistaje sean aceptables.
10) Que el tratamiento de los estadios precoces de la enfermedad, tenga un impacto favorable sobre el pronostico de los pacientes.

Como podemos ver, el cáncer de próstata, se amolda a casi todos los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

¿QUÉ RAZONES SI JUSTIFICARÍAN LA REALIZACIÓN DE PROGRAMAS DE DESPISTAJE EN CÁNCER PROSTÁTICO?

* Porque ha disminuido el porcentaje de cáncer de prostata en estadios avanzados (etapas metastasicas) y por ende podría estar asociado a una disminución de la mortalidad por cancer prostático.

*Deberia realizarse a criterio de cada urologo, cuando existan suficientes criterios para ello "personalizados para cada paciente" .

* Porque en hombres jovenes, en los cuales, el rol que podría jugar la "comorbilidad" es mucho menos significativo, la posibilidad de morir de un cáncer prostático en estadios precoces, es mucho mayor.

* El 75% de las muertes a la edad promedio de 68 años, se debieron al cancer de prostata (Gann), por lo cual se justifica ampliamente en ellos los Programas de Despistaje. Y si éstos pacientes, son de alto riesgo... más todavía.

* Porque el cáncer prostático, en etapas avanzadas, ya no podrá ser "curado".

* Porque en hombres asintomáticos, el PSA mejorará, sin duda alguna, la detección precoz del cancer.

* Porque los programas de despistaje, son la mejor manera, para minimizar los riesgos que tiene un hombre, de morir o padecer de un cancer de próstata, en sus diferentes etapas.

* Porque si no existieran los programas de despistaje, solamente un bajo porcentaje de hombres, serían diagnosticados en etapas precoces del cancer prostático, cuando todavía sería potencialmente curable.

* Porque los programas de despistaje, son recomendados por la Sociedad Americana del Cáncer (ACS).

¿QUÉ RAZONES NO JUSTIFICARÍAN LA REALIZACIÓN DE PROGRAMAS DE DESPISTAJE EN CÁNCER PROSTÁTICO?

La polémica que se ha desatado en relación a los Programas de des-pistaje y detección precoz del cáncer prostático tienen su origen en confusiones

terminologicas, en expectativas erroneas en relación al cáncer clinicamente insignificante, en tratar de negar que sin duda alguna el cáncer prostático es un problema de salud publica, que no ha recibido mundialmente la importancia que amerita; en la disponibilidad de muchas opciones terapeuticas que pueden confundir tanto al paciente como al médico no especialista, ya que como urologos sabemos que sólo el tratamiento quirurgico radical es verdaderamente curativo; a las confusiones de los tratamientos tipo observación que para muchos pacientes no completamente informados o resignados, se convierte en una opción y al hecho de que muchos medicos, increiblemente opinan lo mismo y nos estamos refiriendo a pacientes en edades y circunstancias que permitirian opciones mas agresivas (cirugia radical) o radioterapia o braquiterapia o terapia de bloqueo androgenico total.

A esta confusion se han sumado posiciones “filosoficas” de expec-tativas creadas no satisfechas con relacion a los resultados de la cirugia radical que ha visto incrementadpo su frecuencia por los algoritimos basados en el PSA y en el grado de difereciacion celular histologica, sin tomar en cuenta los porcentajes de margenes positivos o de recaidas bioquimicas o de tiempos variables libres de enfermedad a corto y largo plazo, han hecho que estas “conductas filosoficas no agresivas” sean base de critica para los programas de deteccion que hagan aumentar dichas cirugias o tratamientos radicales con las repercusiones en la calidad de vida de los pacientes (QOL).

LAS RAZONES QUE NO JUSTIFICAN LA REALIZACIÓN DE PROGRAMAS DE DESPISTAJE EN CÁNCER PROSTÁTICO SON ENTONCES LAS SIGUIENTES:

* Porque los Programas de Despistaje en cáncer prostático gastan recursos economicos importantes que podrían ser utilizados en otros programas como el de cáncer de la glandula mamaria, o en programas de instructivos alimentarios para la población o en programas de inmunizaciones infantiles tan importantes en paises en vias de desarrollo o del tercer mundo.

* Porque los estudios que se están realizando, para determinar la utilidad o no de los Programas de Despistaje, no podrán ser completados antes de 10 a 15 años.

* Porque muchos hombres que tienen cáncer de próstata, morirán de otras causas, sin sufrir ningun efecto por ésta enfermedad. Por lo tanto ni el despistaje ni los tratamientos, serán necesarios para éstos pacientes.

* Porque mejorando la detección precoz, no se garantiza que la muerte por cáncer prostático pueda ser prevenida.

* Porque ningun Despistaje, es la mejor manera, para optimizar la calidad de vida de un hombre.

* Porque los Programas de Despistaje, no son todavía recomendados, por la National Cancer Institute de los Estados Unidos de Norteamerica (NCI).

* Porque ningun estudio ha demostrado que los Programas de Despistaje reduzcan el chance que tiene un hombre, de morir por el cáncer de próstata.

* Porque los tratamientos actuales pueden causar desagradables efectos colaterales, en algunos hombres.

La Asociación Americana de Urologia (AUA), el Colegio Americano de Cirujanos y la Sociedad Americana del Cancer (ACS), sugieren que hombres que no tengan ningún factor de riesgo, sean sometidos anualmente a tacto prostatico y a la realizacion del PSA, comenzando a la edad de 50 años.

Es decir que los controles rutinarios, deberían comenzar, a los 50 años en hombres caucásicos y a los 45 años en hombres afroamericanos sanos, pero si presentaran factores de riesgo, tales como historia familiar de cáncer de próstata y/o ser de raza negra (afroamericanos), deberían ser advertidos o alertados, que deben comenzar sus despistajes de cáncer prostático, un poco antes, es decir, a la edad de 45 en los hombres caucásicos y a los 40 años, en pacientes afroamericanos, respectivamente.

Esto sin embargo ha cambiado, pues desde el año 1997 la Asociación Americana de Urología (AUA), recomienda que cuando los pacientes tengan historia familiar de cancer prostatico, deberán ser evaluados anualmente con PSA y con tacto rectal a partir de los 40 años en los hombres caucasicos y a partir de los 35 años en hombres afroamericanos.

Las Recomendaciones de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS), son identicas, que las previamente mencionadas por la AUA.

En la 1ª conferencia de Michigan sobre cáncer prostático, la cual trata de crear consenso en variados tópicos sobre el cancer de prostata, efectuada en Junio de 1995, se dieron las siguientes recomendaciones, en relación a los programas de despistaje y a la detección precoz del cáncer de próstata, y son las siguientes:

1) La alta incidencia del cáncer prostático, lo convierte en un objetivo importante, para tomar medidas de control sobre el cáncer.

2) Actualmente no hay ninguna evidencia que soporte o que no soporte el hecho de que la detección precoz, disminuya, bien sea la mortalidad o la morbilidad asociada al cáncer de próstata.

3) El examen del PSA, es el test más seguro y confiable para la detección del cáncer prostático.

4) **Si se demuestra definitivamente, que la detección precoz del cancer de prostata, es clinicamente beneficiosa, los siguientes grupos de pacientes, serían los que más se podrían beneficiar, ellos son**:

A) PACIENTES AFROAMERICANOS QUE ESTÉN ENTRE LOS 40 Y 75 AÑOS Y QUE TENGAN UNA EXPECTATIVA DE VIDA DE MÁS DE 10 AÑOS. SE SABE QUE EL PORCENTAJE DE MORTALIDAD ASOCIADA AL CÁNCER PROSTATICO, ENTRE PACIENTES AFROAMERICANOS ES 2 A 3 VECES MÁS ALTA, EN HOMBRES ENTRE 50 Y 70 AÑOS, QUE LA PRESENTADA POR PACIENTES CAUCÁSICOS DE LA MISMA EDAD.

B) PACIENTES CON HISTORIA FAMILIAR POSITIVA DE CÁNCER PROSTATICO, ENTRE 40 Y 75 AÑOS Y CON UNA EXPECTATIVA DE VIDA DE MÁS DE 10 AÑOS.

C) TODOS LOS PACIENTES ENTRE 50 Y 75 AÑOS, CON UNA EXPECTATIVA DE VIDA DE MÁS DE 10 AÑOS

5) Es imprescindible que se le dé al paciente, una completa información por parte de los médicos encargados, antes y despues de la realización del test del PSA, para poder manejar las implicaciones del despistaje, sobre el paciente

y por supuesto, en base a sus resultados, las posibles implicaciones terapeuticas a llevar a cabo. Mientras más informemos al paciente, más convencido estará de la conducción de su caso clínico, y será nuestro principal colaborador.

Estos despistajes poblacionales, son controversiales, porque ningún estudio de investigación, ha podido documentar, de manera clara, una disminución significativa, en la tasa de mortalidad, de las poblaciones sometidas a dichos despistajes, aparte de que se aumenta significativamente la tasa de morbilidad.

Existe la posibilidad de que el despistaje, cause más riesgo que beneficios.

Sin embargo, por otro lado, otro grupo de investigadores dicen que la actuacion agresiva, mejorará de manera sustancial la sobrevida, entre hombres que se les diagnostique un cancer prostático en estadios precoces, cuando se comparan con un abordaje más conservador, el cual, estaría en concordancia con las manifestaciones clínicas, producidas por la progresión natural de la enfermedad cancerosa.

Al respecto, mencionaré uno de los trabajos más claros, realizados sobre el tema de la detección precoz del cancer prostático, que fué el llevado a cabo por el grupo del Massachusetts General Hospital y la Harvard Medical School de Boston, liderizados por Michael Barry, donde se menciona que:

"La sobrevida de pacientes que reciben un diagnostico de cáncer prostático en etapas precoces, será sustancialmente mejor, que la sobrevida demostrada por pacientes que se les hace un diagnostico de cancer prostático en etapas tardías", por lo cual, con ésta aseveración, se estaría dando un respaldo a los programas de despistaje.

Entre los trabajos de investigación, que sustentan ésta aseveración están los efectuados por Schmidt y por Mettlin.

El grupo del Massachusetts General Hospital, mencionan que en realidad, solamente una mínima cantidad de casos de cancer prostático, que son detectados a través del PSA y que además son tratados quirurgicamente, han sido considerados canceres clinicamente insignificantes.

Por otro lado, aún cuando histologicamente el cancer sea significativo, ésto no se traducirá que el paciente tenga una mortalidad temprana o que tenga una reducida calidad de vida, sobre todo si se trata de pacientes ancianos, con otros posibilidades o factores de muerte.

"La incidencia acumulada de cáncer prostático, está aumentando por los esfuerzos de la detección precoz, contrasta, con la tasa de mortalidad, la cual se mantiene estable, sugiriendo que la mayoria de los casos de cáncer prostatico, diagnosticados actualmente, con los métodos usuales, no son fatales".

La dificultad en distinguir, cuales serán los canceres prostáticos destinados a ocasionar enfermedad y cuales ocasionarán la muerte del paciente, se debe a que hay una gran disparidad, entre el 30% de prevalencia del cancer prostático histologico (hallazgo anatomopatologico), pero sin evidencias clínicas del mismo, en hombres mayores de 50 años y el 3% de riesgo de muerte, por la misma enfermedad.

Los Programas de Despistaje y Deteccion precoz del cáncer prostatico, llevarán sin duda a un sobrediagnostico, lo cual es definido segun la Primera Consulta Internacional sobre Cancer de Prostata realizada en Monaco en 1996 como 'La prevalencia con despistaje menos prevalencia clinica'.

El sobrediagnostico puede ser tambien definido como "la deteccion de tumores que no llevarán ni a morbilidad ni a muerte". Además el sobrediagnostico estaría incrementandose en edades ancianas, ya que el tiempo que le resta por vivir al paciente, no dejará que lesiones tumorales pequeñas, alcancen estadios patologicos que tengan relevancia clinica.

El concepto de sobrediagnostico irá intimamente ligado con el sobretratamiento. Se estima que entre un 30 a 40% de los cánceres clinicamente insignificantes permanecerán asintomaticos y sin ningun tipo de manifestaciones clinicas.

Los Programas de Despistaje y Detección precoz del cáncer de prostata, tendrán siempre controversias, debido a que los puntos de vista cambiarán, si se trata de un urólogo, o de una analista de politicas de salud, o de un internista, o de una fundación profondos para pacientes con cancer prostatico, o si se trata de un ministerio estatal de salud, o de una compañia de seguros, o de un intermediario de riesgo.

Todos ellos tendrán puntos de vista diferentes, de acuerdo a sus conveniencias, por lo cual, con los conocimientos del tema, que tenemos hoy en día, la parte más importante, en la decisión tanto de despístaje como del tratamiento precoz, recaerá definitivamente sobre el médico-urólogo tratante.

EN EL AÑO 1994 APARECIÓ EN EL JAMA 271:1792-1798, UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN, REALIZADO POR EDDY, QUE HABLABA SOBRE LOS PRINCIPIOS QUE DEBERÍAN REGIR PARA TOMAR DECISIONES DIFICILES, EN TIEMPOS DIFICILES.

TIENE RELACIÓN, CON EL TEMA QUE NOS CONCIERNE, DE REALIZAR O NO PROGRAMAS DE DESPISTAJE, EN CANCER PROSTÁTICO Y RECOMIENDA, APLICAR TRES PRINCIPIOS FUNDAMENTALES:

A) DEBERÁN EXISTIR SUFICIENTES EVIDENCIAS QUE INCLINEN LA BALANZA A FAVOR DEL TRATAMIENTO VS EL NO-TRATAMIENTO, EN RELACIÓN A LOS RESULTADOS OBTENIDOS.

B) LOS EFECTOS BENÉFICIOSOS DEL TRATAMIENTO VS EL NO-TRATAMIENTO DEBERÁN SOBREPASAR CUALQUIER EFECTO COLATERAL, QUE OCASIONE EL TRATAMIENTO.

C) EL TRATAMIENTO DEBERÁ HACER BUEN USO DE LOS RECURSOS, EN EL SENTIDO QUE OPTIMICE LA SALUD DE LA POBLACIÓN TRATADA, CON LOS RECURSOS DISPONIBLES.

Los costos ocasionados por los Programas de Despistaje, solamente en los Estados Unidos de Norteamerica, ascienden a casi 30 billones de dolares, por lo cual, los programas de despistaje tendrán siempre, sobre sus hombros, los costos astronómicos de su aplicación, que sin duda alguna, han ocasionado la aparición de alternativas de inversión, por parte del departamento de salud de los Estados Unidos y de la posible utilización de dichas recursos, para el desarrollo de otras areas que pudieran ser verdaderamente una mejor

alternativa, como por ejemplo el desarrollo del potencial genético para la cura del cáncer de prostata.

Hulka en 1988, publicó en cáncer, los 5 puntos fundamentales que deberían cumplirse, en los Programas de Despistaje Poblacional.

Ellos son:

1) QUE LA ENFERMEDAD QUE SE ENFOQUE, EN ÉSTE CASO EL CÁNCER PROSTÁTICO, SEA CONSIDERADO UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA.

En el caso que nos concierne, los encargados de los planes de salud de un país, compararán la mortalidad ocasionado por el cáncer prostático, con las muertes ocasionadas por otras patologías, como por ejemplo enfermedades cardiacas, como accidentes coronarios, las cuales podrían ser, e inclusive son superiores a las demostradas por el cancer prostático, o tambien podrían compararlas con otras enfermedades del campo oncológico.

En base a éstas consideraciones, se determinaría la cantidad de inversión a realizar, en los diferentes proyectos nacionales de salud.

2) DEBERÁN SER CAPACES DE DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD EN ESTADIOS PRECOCES, ES DECIR, EN ETAPAS CUANDO AÚN ESTÉ LOCALIZADA, SIN EVIDENCIAS DE METASTASIS REGIONAL ODE METASTASIS A DISTANCIA.

Para ésto el cáncer de prostata, cuenta no sólo con la detección a través de la cirugia endoscópica transuretral prostática, la cual, tuvo un momento de gran auge, sobre todo antes de los tratamientos alternativos (minimamente invasivos) y de los tratamientos médicos, sino que tambien cuenta con la ecosonografía prostática endorectal, que hizo posible la detección del áncer prostático, sobre todo cuando, se le sumaba la realización de las biopsias prostáticas sistemáticas en seis, e incluso en ocho sitios de la glandula.

Por encima de todo, tenemos la suerte de contar con la gran ayuda del antigeno prostatico especifico, el mejor de los marcadores tumorales en la oncología actual.

Esto sin embargo, trajo a su vez otros problemas, como por ejemplo, la sobredetección de canceres prostáticos incidentales o "clinicamente no importantes", o la infradetección de casos de canceres prostáticos, significativos clinicamente, que no pueden ser detectados.

TIPS

*) El PSA se consiguió elevado en más del 70% de los pacientes, con cancer prostático local o regional, 5 a 7 años antes, que se hiciera el diagnostico definitivo.

*) Mientras más "agresividad histológica" presente el cancer prostatico, más rápidamente se hace positivo el PSA.

*) Con el antígeno prostático especifico se le "escaparán" hasta un 20% de canceres prostáticos"clinicamente importantes".

*) Numerosos canceres de prostata, se desarrollarán tan lentamente, que nunca podrán causar morbilidad o inclusive, la muerte.

*) Se dice que en hombres mayores de 50 años hasta un 40%, tendrán alguna forma de cancer prostático, pero de éstos, solamente un 20%, serán canceres clinicamente significativos.

*) La tasa anual de canceres nuevos "clinicamente importante y/o fatales" en hombres entre 50 a 69 años, es de 1.3 por 1.000 hombres.

*) Los programas de despistaje, detectarán 8.3 casos por 1.000 hombres entre 50 y 69 años por lo que se dice, que por cada "cancer fatal"encontrado, 5.4 canceres, no causarán mortalidad si se dejarán sin tratamiento.

3) EL TERCER PUNTO QUE DEBERÍAN CUMPLIR LOS PROGRAMAS DE DESPISTAJE , ES QUE UN BUEN PROGRAMA DEBE TENER UNA BUENA SENSIBILIDAD, BUENA ESPECIFICIDAD Y BUEN VALOR PREDICTIVO. ADEMÁS DEBE SER ACEPTABLE TANTO PARA EL EXAMINADOR COMO PARA EL EXAMINADO, ASI COMO TENER UN BAJO COSTO Y UN BAJO RIESGO PARA EL PACIENTE.

TIPS

*) Nunca olvidar que las caracteristicas de un test, para un despistaje, no dependerá, solamente del test en cuestión, sino de la población sometida al despistaje. Lo vemos en el siguiente ejemplo, hombres en edades avanzadas, sin duda alguna tendrán más posibilidad de tener cancer prostático, pero tambien tendrán menos posibilidad de presentar un cancer localizado.

*) Lo ideal sería un test de despistaje, que identificara solamente la enfermedad que estamos tratando de encontrar. O inclusive el tipo de tumor, que pudiera ser objeto del tratamiento, y en el caso del antigeno prostatico especifico, éste no puede precisar entre un cancer clinicamente significativo y agresivo y un cancer no significativo o indolente. Este es uno de los aspectos que los investigadores de todo el mundo, están tratando de desarrollar.

4) EN LO POSIBLE, LOS PROGRAMAS DE DESPISTAJE DEBERÁN TENER UN POTENCIAL MAYOR PARA DIAGNOSTICAR Y CURAR LA ENFERMEDAD QUE ESTEMOS ESTUDIANDO, EN ETAPAS O ESTADIOS PRECOCES Y NO EN ESTADIOS AVANZADOS.

A propósito de éste tema, se sabe, que alrededor del 50% los pacientes que se sometena cirugia radical prostatica, y que están amparados por compañias de manejo de salud, tendrán enfermedad confinada a la próstata. Esto es muy importante, por cuanto podría interpretarse, que el 50% de los hombres sometidos a una cirugia radical de prostata, en realidad, no debieron ser sometidos a la misma, sino a alternativas terapeuticas diferentes.

5) EL QUINTO CRITERIO QUE DEBE SER TOMADO EN CUENTA, EN UN PROGRAMA DE DESPISTAJE, ES QUE LOS PACIENTES QUE SEAN DETECTADOS, TENGAN MEJOR RESULTADO FINAL, QUE AQUELLOS PACIENTES QUE NO HAN TENIDO LA POSIBILIDAD DE SER DIAGNOSTICADOS A TRAVÉS DE UN PROGRAMA DE DESPISTAJE.

Los Programas de Despistaje, detectarán no solamente los canceres prostáticos clinicamente importantes, es decir, los confinados a los límites glandulares, sin sobre pasarlos, considerados por lo tanto, poten-cialmente curables, sino que tambien detectarán canceres prostáticos clinicamente no

importantes, o insignificantes, que son, los que ocasionan la gran controversia, en el mundo urológico, que opinan, que si no se detectaran, no ocurriría nada y sobre todo, no se ocasionaría un incremento, tanto en los costos médicos, como en la morbilidad de dichos pacientes, y sobre todo en su calidad de vida emocional.

ARGUMENTOS DE PESO QUE SUSTENTAN LA REALIZACION DE LOS PROGRAMAS DE DETECCION PRECOZ DEL CANCER PROSTATICO

1) EXISTE UN CLARO RIESGO DE MUERTE EN HOMBRES PORTADORES DE CÁNCER PROSTÁTICO, CONSIDERADO EN UN 25%. EN AUTOPSIAS DE HOMBRES POR ARRIBA DE 50 AÑOS, NOS ENCONTRAREMOS CON CÁNCER PROSTATICO INVASIVO, EN UN 40% DE LOS CASOS.

En la población masculina normal, hay un riesgo de un 13%, de padecer cáncer prostático, pero un 8% se presentarán con cancer clinicamente significativo, en el curso de su vida, que afectará su calidad de vida y el riesgo general de morir por cáncer de próstata que alcanza un 3%. Estas son cifras del Departamento de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica.

No hay en el campo oncológico, ningún otro cáncer, que exhiba ésta enorme disparidad, entre la alta incidencia de cancer histologicamente comprobable y la relativa baja tasa de mortalidad. Por todo lo antes mencionado, es importante realizar programas de detección precoz en cáncer de próstata.

2) EL CÁNCER DE PRÓSTATA TIENE UN LENTA PORCENTAJE DE CRECIMIENTO, DONDE MÁS DEL 50%, REQUERIRÁN MÁS DE 5 AÑOS PARA DUPLICAR SU TAMAÑO, ÉSTO POR SUPUESTO, SI LO COMPARAMOS CON LOS TRES MESES QUE NECESITA UN CANCER DE MAMA, PARA DUPLICAR SU VOLUMEN. AL RESPECTO, TENEMOS LA CONTROVERSIA, EN RELACIÓN A LOS TUMORES MENORES DE 0.5 CC, YA QUE EL 80% DE TODOS LOS CANCERES SON MENORES A 0.5 CC Y 50% DE ELLOS, SERÁN MENORES QUE 0.05 CC, POR LO CUAL LA MAYORÍA DE LOS HOMBRES POR ARRIBA DE 50 AÑOS NO VIVIRÁN LO SUFICIENTE, PARA QUE AL DUPLICAR SU VOLUMEN, ÉSTOS TUMORES SE CONVIERTAN EN UN PROBLEMA PARA ELLOS.

3) EL CÁNCER DE PRÓSTATA ES LA SEGUNDA CAUSA DE MUERTE POR CÁNCER ENTRE LOS HOMBRES, POR LO CUAL SU EVALUACIÓN CLÍNICA PRACTICA, A TRAVÉS DE PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ, DEBE SER CONSIDERADO UNA PRIORIDAD.

4) LA POSIBILIDAD DE EFECTUAR UN TRATAMIENTO EFICAZ, CUANDO LA ENFERMEDAD ESTÁ AVANZADA, ES PRACTICAMENTE IMPOSIBLE.

Sabemos que más de un 60% de los hombres con cáncer localmente avanzado de próstata, morirá en un plazo de 10 años, a pesar de estar recibiendo, cualquier modalidad de tratamiento. Y si la enfermedad ha progresado, más allá de los limites de la glandula, el 80% de los pacien-tes moriran, dentro de los primeros 5 años.

5) MIENTRAS MÁS TEMPRANO SE DIAGNOSTIQUE EL CÁNCER DE PRÓSTATA, MÁS EFECTIVO RESULTARÁ EL TRATAMIENTO, ES DECIR, CUANDO LA ENFERMEDAD, ESTÉ LOCALIZADA.

No hay la menor duda que la prostatectomia radical, ofrecerá el mejor chance para poder erradicar completamente la enfermedad.

El 85% de los pacientes con cancer prostatico localizado (intra-glandular), tendrán criterios de curación a los 10 años.

Si fuera el caso, de que el tumor haya traspasado, la capsula pros-tática, pero con margenes negativos, un 40 a 50% de dichos pacientes no se les detectará niveles patológicos de PSA a los 10 años, de haberse realizado la prostatectomía radical. Esto vá a favor de los programas de detección precoz.

6) LA PROSTATECTOMÍA RADICAL, CURARÁ LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER PROSTÁTICO LOCALIZADO (65 A 85%).

7) CONTAR CON EL PSA, FACILITARÁ EL DIAGNOSTICO DEL CÁNCER PROSTÁTICO, CUANDO SU TRATAMIENTO CURATIVO, PUEDA TODAVÍA SER FACTIBLE (CÁNCER ORGANO-CONFINADO).

8) EL CÁNCER PROSTÁTICO, TIENE UNA ETAPA, EN LA CUAL NO PRODUCE SÍN-TOMAS, Y PODRÍAMOS DETECTARLO EN ÉSTA ETAPA, CON LO CUAL, EN UN ALTO PORCENTAJE DE CASOS, SERÍAN DE BAJO NIVEL DE AGRESIVIDAD, CONSIDERANDO LOS GRADOS DE GLEASON, Y USUALMENTE AL TENER ÉSAS CARACTERISTICAS, TAMBIEN PODRÍA ESTAR PERFECTAMENTE LOCALIZADO DENTRO DE LA GLANDULA.

9) LA NPCDP, RECIENTEMENTE REPORTÓ, EN UN ESTUDIO SOBRE 2.999 HOMBRES SOMETIDOS A PROGRAMAS DE DESPISTAJE, POR 5 AÑOS, CON PSA, TACTO PROSTÁTICO Y ECOSONOGRAGRAFÍA PROSTÁTICA ENDORRECTAL, QUE EL 5% DE LOS CANCERES PROSTÁTICOS DESCUBIERTOS, ERAN CANCERES, CUYO ESTADIOS CO-RRESPONDÍAN A T3Ó T4 (ESTADIOS AVANZADOS, NO CURABLES) Y 95%, PERTE-NECIAN A LA CATEGORÍA DE CURABLES (ESTADIOS T1-T2), LO CUAL CONFIRMA LA NECESIDAD DE LOS PROGRAMAS DE DESPISTAJE.

El año 1986, Frame, publicó su trabajo de investigación "Revisión crítica del mantenimiento de la salud en población general prevención del cáncer", donde proponía, desde el punto de vista clínico, 6 condiciones que debían cumplir los test o examenes utilizados para los programas de detección precoz, y éstas eran:

1) Los examenes o pruebas utilizadas, deberán mejorar la calidad y la cantidad de vida del paciente.

2) Las diferentes modalidades de tratamiento deberán estar disponibles, para todos los pacientes.

3) El diagnotico y tratamiento de pacientes con cáncer asintomáticos, deberán disminuir la tasa de morbilidad y la tasa de mortalidad.

4) El tratamiento efectuado, en el periodo asintomatico, deberá ser mejor o dar mejores resultados, que cuando sea efectuado, en pacientes sintomáticos.

5) Los examenes utilizados, para la detección precoz, deberán ser aceptados por los pacientes y estar disponibles con facilidad, a un costo razonable.

6) La incidencia de la enfermedad, debe ser lo suficientemente alta, para justificar los costos ocasionados, por los programas de despistaje y detección precoz de dicha enfermedad.

En los paises europeos, no se siguen las mismas políticas recomendadas por la Asociación Americana de Urología (AUA), o por la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) por cuanto prefieren un enfoque más conservador.

Se basan, en que no ha podido ser demostrado el valor de los Programas de Despistaje, relacionado al tratamiento precoz del cancer prostático y que no podemos descartar el hecho de poder ocasionar, más morbilidad que beneficio con dichos programas.

"EL DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CÁNCER PROSTÁTICO Y POR ENDE EL TRATAMIENTO MÁS EFICAZ QUE PODAMOS OFRECER, SERÁN LAS ÚNICAS POSIBILIDADES DE PODER CURAR LA ENFERMEDAD".

La ERSPC (Estructura y Objetivos de Estudios Europeos Randomizados del Screening-Despistaje para el cáncer de próstata), desaprueba los efectos de una despistaje activo sobre el cáncer prostático.

Los urólogos europeos, le dan mucha importancia a los aspectos de la calidad de vida, y a los costos ocasionados por los Programas de Despistaje y en virtud de que no se puede asegurar, la posible disminución de la tasa de mortalidad por cancer prostático, en casos en que se realice los programas de despistaje y en virtud de que todavía las respuestas a todas éstas inquietudes e interrogantes, no han sido dilucidadas, prefieren optar por una conducta conservadora y no implementar todavía, de manera masiva y sistemática, los Programas de Despistaje y Detección precoz, del cáncer de próstata.

En paises como los Estados Unidos de Norteamerica, existen Programas de Despistaje, para varias patologias cancerosas,que representan en conjunto el 48% de todos los canceres nuevos, diagnosticados y el 49%, de todas las muertes por cancer, que ocurren cada año en los Estados Unidos de Norteamerica.

Dichos programas se denominan PPLCO (Prostata, Pulmon, Colorectal y Ovario) y se están estudiando más de 148.000 hombres y mujeres entre 55 y 74 años en 10 centros hospitalarios de todo el pais.

Se evaluarán la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos, de todos los test y pruebas utilizadas, actualmente, para los varios Programas de Despistaje y Detección precoz, en los 4 tipos de patologias cancerosas mencionadas anteriormente, y con ello determinar sus eficacias y dar las recomendaciones correspondientes.

En nuestro pais, se han implementado Programas de Despistaje y Detección precoz del cáncer de próstata pero no con caracter oficial sanitario, sino de caracter individual que llevan adelante de manera particular los urólogos de las diversas regiones venezolanas, ya que no contamos con una metódica y

ordenada denuncia de los casos de cáncer prostático, tanto a nivel hospitalario, como a nivel de clínicas y hospitales privados.

DETECCION Y DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA

Actualmente, los urólogos no contamos con un método radiográfico, genético, ó bioquímico, que nos permita distinguir de una manera segura, aquellos canceres prostáticos, biologicamente agresivos de aquellos canceres insignificantes, desde el punto de vista clínico sobre una base individual.

Lo que debemos tener en cuenta, es que al estar amenazada la vida del paciente (teoricamente), será necesario identificar la mayor cantidad de cánceres posible mientras todavía estén en una etapa curable. Este sin duda alguna, es el principal soporte de los programas de detección precoz del cancer prostático.

La realizacion sistemática y regular del tacto prostático, asi como de la medición semestral o anual del antìgeno prostático especifico, en hombres de mediana edad, ha llevado al diagnostico de muchos más canceres prostáticos. Catalona reporta una sensibilidad del 80% cuando el PSA se utiliza como tamizaje o filtro poblacional para pesquisar el cáncer prostático y sabemos el PSA estará elevado en 25 a 46% de los hombres con crecimiento prostatico benigno (Sershon) y de ellos solamente el 28 a 35% tendrán cáncer prostático en las biopsias realizadas (Catalona)

Sin embargo, las evidencias continuan aumentando, en relación a que el antígeno prostático específico, tiene un impresionante valor en predecir tumores clinicamente significativos.

En un estudio sobre 366 hombres, de la Physician´s Health Study (PHS), se demostró que una sola determinación anormal de PSA, detectaba cerca del 80%, de todos los canceres prostáticos agresivos, diagnosticados dentro de los siguientes 5 años.

Además,solamente el 9% de los hombres que permanecieron libres de cancer prostático durante 10 años de seguimiento, tenían elevaciones falsamente positivas, para así alcanzar una especificidad de más del 90 %.

El riesgo de cancer de prostata, aumenta coincidencialmente con el incremento del PSA, aún en rangos normales, por debajo de 4 ng/ml. Inclusive, valores de PSA de 1.01 a 1.5 ng/ml, conllevan un riesgo relativo de 2.2 veces más probabilidad de tener cáncer prostático.

El riesgo relativo de desarrollar cáncer prostático, en 5 a 10 años, es 5 veces mayor en hombres con PSA de 2 a 3 ng/ml, comparados con aquellos cuyos niveles son de 1 ng/ml o menos. Hombres con PSA de 2.5 ó menos, tienen menos del 1% de chance de diagnosticarsele un cáncer de próstata, dentro de los siguientes 4 años del despistaje.

En cambio aquellos cuyos niveles de PSA, son de 2.6 a 4 ng/ml, tienen 14% de chance de diagnosticarsele un cáncer prostático, dentro de los siguientes 4 años de pesquisas. Por lo tanto,uno de los aportes (a partir del Meeting Anual de la AUA en 1996), podría ser, considerar 2.5 ng/ml, la cifra determinante (valor máximo permitido), para todas las edades, a partir de los 50

años. Esto está siendo revisado e investigado por los principales centros oncológicos del mundo entero.

Otro test de gran ayuda es el radio PSA libre/total, o porcentaje de PSA libre, cuando tengamos pacientes, cuyo PSA total esté, entre 2.5 y 10 ng/ml.

Un 25% de PSA libre como valor maximo permitido, alcanza un valor predictivo de 20%, detectando 92% de cáncer prostático y eliminando el 26% de las biopsias prostáticas innecesarias.

En hombres, en los cuales no se sospeche para nada la presencia de un cáncer prostático, hay un 20% de chance de tener un PSA anormal o un tacto prostático anormal o ambos y por lo tanto ser candidatos potenciales a la realizacion de ecosonografía prostática endorrectal, con transductores de alta resolucion (7.5Mhz) y relacionado con sus resultados, poder realizar biopsias sistematicas prostáticas.

La posibilidad de encontrar un cáncer prostático, en una biopsia sistemática prostática, es de un 10 a 20%, con lo cual estariamos aumentando la morbilidad y más aun la ansiedad en éstos pacientes, por lo cual, mas adelante, hablaremos de los esfuerzos que se están haciendo para optimizar el uso del PSA, a través de variantes como el PSA densidad, o el PSA velocidad entre otros.

A coninuación trataré de mencionar todos aquellos examenes que de una u otra manera, nos ayudarán a diagnosticar (detectar) precozmente la enfermedad que estamos tratando de curar como es el cancer de próstata

1) ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO (PSA)

Hace aproximadamente 10 años atrás, el 75% de los hombres que llegaban al consultorio del urólogo con el diagnóstico de cancer de próstata, eran incurables, es decir estaban en etapas avanzadas, bien sea localmente o bien sea, con alcance a distancia de la enfermedad, es decir estadio T3 o T4 de la enfermedad.

Hoy en dia, gracias al antígeno prostático específico, el 75% de los hombres que llegan al consultorio, con el diagnóstico de cancer de próstata, serán curables, es decir tendrán estadio T1 ó T2. No hay duda de que la introducción del PSA, revolucionó los exámenes del campo oncológico, considerandose individualmente, uno de los mayores aportes, en la practica clínica diaria de los últimos 50 años.

Deberemos tener en cuenta que no sólo el cáncer de prostata podría elevar los niveles del antígeno prostático especifico y que otras patologías como el crecimiento prostático benigno, la inflamación-infección de la glándula (sindromes de prostatitis), los infartos prostáticos, la eyaculación reciente, un tacto rectal prostatico vigoroso, instrumentación urológica de cualquier genero y la practica de biopsias prostáticas (es decir manipulación prostática).

¿QUÉ ES EL PSA?

El PSA es una glucoproteina de cadena simple, integrada por 237 aminoácidos. Wang habla de una serina proteasa secretada por las células

epiteliales de las glandulas prostaticas dentro del plasma seminal.

Genéticamente el PSA, ubicado en el cromosoma 19, está bajo regulación androgénica. Está sintetizado por el epitelio de los conductos prostáticos y por los ácinos prostáticos y localizado intracelularmente, en forma de granulos y de vesículas citoplasmáticas en el reticulo endoplasmático rugoso y en los cuerpos lisosómicos.

No es exclusivo de la glándula prostática, ya que a través de métodos inmunológicos,se ha detectado PSA en las mujeres y en las glándulas periuretrales masculinas, en glandulas sudoríparas, en cancer de mama, en cancer de glandulas salivales e inclusive en la leche materna humana.

El PSA, integra la familia de las kalicreinas humanas. En el fluido seminal, existen proteinas en forma de gel, denominados semenogelina I y II y fibronectina, las cuales están producidas por las vesiculas seminales.

Dichas proteinas, son los constituyentes fundamentales del coágulo seminal, que se forma al momento de la eyaculación con el objetivo de"atrapar" los espermatozoides, para que tengan adherencia al cuello uterino y fondo de saco vaginal en su viaje inicial, hacia el encuentro con el óvulo ubicado en el ovario.

El PSA, produce la licuefacción del coágulo seminal, a través de la proteolisis de las proteinas formadores de gel, en fragmentos más pequeños y más solubles para que los espermatozoides puedan "liberarse".

Dentro de sus funciones el PSA podría intervenir en el crecimiento celular de la glándula prostática en el crecimiento prostático benigno y por lo tanto, podría inferirse que interviene tambien en el crecimiento celular del cancer prostático.

Esto se explica por una inducción a la proteolisis de la IGF (insulina-like growth factor), uniendose a la proteina 3, resultando en una disminución de la unión a la IGF-1 que ocasionaría o promovería el crecimiento celular.

Hay un PSA detectable y un PSA no detectable. El PSA detectable tiene 2 formas moleculares primarias, una es la forma libre (PSA libre ó PSAf), que es el 1 al 30% del grupo inmunoreactivo y no es activo enzimaticamente. La otra forma es el PSA unido al inhibidor de la serino-proteasa alfa-1 antiquimiotripsina (PSA-ACT).

El PSA no detectable, es la que está unida a la alfa-2-macroglobulina PSA-MG, por lo que pudieramos decir, que hay tres formas del PSA en el suero que son el: el PSA libre (PSAf), el PSA-ACT y el PSA-MG, de los cuales, los dos primeros son detectables en examenes de laboratorio y el último no.

Otra denominacion que recibe el PSA, es el de PSA libre, el PSA complejo y el PSA total.

El PSA libre (PSAf), es la forma libre del PSA detectable.

El PSA complejo, es el PSA-ACT .

El PSA total, es la suma del PSA libre (PSAf) + el PSA complejo (PSA-ACT).

Tienen un rango de referencia, de acuerdo a la edad del paciente (Lee-Oesterling) que se muestra a continuación:

TIPO DE PSA	RANGOS DE REFERENCIA POR EDAD			
	40s	50s	60s	70s
PSA libre	0.5	0.75	1.0	1.5
PSA complejo	1.5	2.0	2.5	3.5
PSA total	2.5	3.5	4.5	6.5

Gracias a estudios como los del BLSA, sabemos que el PSA comienza a dar resultados"anormales", inclusive hasta 6 años antes, que sea hecho el diagnostico a través de un tacto prostático (Urology 1995;45:591-6), es decir, se adelanta al diagnóstico clínico.

En un trabajo que marcaría pautas en relación al test de PSA, Catalona (JAMA 270:948,1993), demostró que la combinación del tacto prostático y del PSA, detecta más canceres prostáticos (5.6 vs 1%) en etapas precoces de la enfermedad (70% confinados a la próstata, desde el punto de vista patológico vs 30%), que si se hiciera el tacto prostático solamente.

Los canceres prostáticos que se detectan con la combinación de ambos test, son "clinicamente importantes", en un 83 a 93% de los casos, en contraste con los canceres encontrados en autopsias o por razones diferentes, como por ejemplo, los tumores prostáticos encontrados incidentalmente en las cistoprostatectomias, por cancer de vejiga.

Este hecho, confirma y refuerza la importancia de realizar Programas de Detección precoz en referencia al cancer de próstata.

NO HAY DUDA QUE EL PSA ES EL MARCADOR TUMORAL MAS PRECISO Y UTIL QUE EXISTE EN EL CAMPO ONCOLOGICO. El PSA, SIN DUDA ALGUNA SIEMPRE SERA MAS SENSITIVO Y MAS ESPECIFICO QUE EL TACTO RECTAL PROSTATICO.

Teniendo como límite superior 4.0 ng/ml , el valor predictivo positivo de un PSA por arriba de 4 ng/ml, es de 25 a 35%. En cambio para un PSA por arriba de 10 ng/ml, el valor predictivo positivo es de 50 a 55 %.

De manera general, se dice entonces que el valor predictivo positivo del PSA, está entre un 40 a 50% y el valor predictivo positivo del tacto prostático, está entre un 25 a 35%.

Con tacto prostático normal, pero PSA elevado, el paciente tendrá cancer prostático en 24% de los casos. Con tacto prostático anormal y PSA normal, el paciente tendrá cancer prostatico en 10% de los casos. En ambas eventualidades, la posibilidad de conseguir un estadio de cancer prostático, "organo-confinado" es del 74 y del 88%, respectivamente.

Si ambos examenes resultaran alterados, es decir que el tacto prostatico, resulte anormal y el PSA esté elevado, el cáncer prostático, estará presente en el 49% de los casos, pero desde el punto de vista de poder detectar un cancer prostático "organo-confinado", es decir, todavìa con posibilidades de ser curado, es solamente del 59%.

NO DEBEREMOS OLVIDAR QUE EL 35% DE LOS HOM-BRES CON CANCER PROSTATICO CLINICAMENTE LOCALIZADO (T1-T2) PRESENTARAN NIVELES DE PSA POR DEBAJO DE 4 ng/ml

Es por éstas dos aseveraciones que necesitamos tener un examen que se adelante al tacto prostático y al PSA, por cuanto la cifra del 59% de posibilidades de diagnostico, cuando ambos pruebas están alteradas, deja mucho que desear y por otro lado que el 35% de pacientes portadores de cancer prostático, esté por debajo de 4 ng/ml de PSA, hace que pensemos en "reducir" dicho valor máximo permitido, posiblemente a 2.5 ng/ml.

El PSA total, no demuestra una gran especificidad y sensibilidad, motivo por el cual, se han ideado numerosos "tipos" de PSA, para mejorar la habilidad del mismo en su capacidad de "detectar", el cancer de próstata en etapas precoces o tempranas.

Ballentine-Carter del Johns Hopkins en Baltimore, señala que cuando el PSA está por debajo de 4 ng/ml, la posibilidad de detectar cancer es del 14 al 17%. En cambio con valores de PSA de 4 ng/ml o más, el chance de encontrar cancer prostatico es del 45 al 62%.

Richie-Catalona-Ahmann en el año 1993, en un estudio publicado en Urology 42:365,1993, demostraron en una población de 6.630 hombres, que con la combinación de tacto prostático y PSA, la tasa de deteccion del cancer es más alta 5.8% y aclaran que los tipos de cancer, podrìan ser diferentes con cada uno de los métodos.

Refieren que el 45% de los canceres, fueron asociados con un tacto prostático normal y podrían haberse"perdido", si no se hubiera realizado un PSA. Por otro lado 18% de los canceres prostáticos, podrían haberse "perdido" si hubieran usado solamente PSA, dado que éste había salido normal, pero el tacto prostático, hacía sugerir la posibilidad de cancer.

La detección del cáncer prostático relacionada al tacto prostático y a las estimaciones del PSA, segun Wood, podrían ser las siguientes:

PSA	**Tacto prostático+ para cáncer**	**Tacto prostático - para cáncer**
menos de 4 ng/ml	10.3 %	2.5 %
de 4.1 a 10.0 ng/ml	38.1 %	5.5 %
más de 10 ng/ml	65.6 %	31.3 %
más de 4 ng/ml	55.3 %	13.2 %

Es muy útil, mencionar la sensibilidad, especificidad y precisión diagnostica, que podrían tener los tres argumentos, que tiene el urólogo para realizar una detección precoz del cancer prostático.

	PSA	**Tacto prostático**	**Ecos. prostático (EPE)**
Sensibilidad	79%	86%	92%
Especificidad	69%	44%	27%
Precisión diagnóstica	64%	58%	43%

TIPS DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO (PSA)

Coley del Massachusetts General Hospital, asi como otros grupos de investigadores, han precisado los aportes del antigeno prostático especifico, en el manejo clínico de los pacientes afectados por el cáncer de próstata con ciertas caracteristicas que son mudialmente reconocidas.

* Es el más sensible de los test no invasivos para la detección precoz del cancer de próstata y nos permite con ello, diagnosticar canceres prostáticos agresivos, pero todavía curables (estadio T1-T2).

* Desde la introducción del test del PSA, como parte del estudio inicial de pacientes con patologías prostaticas, solamente en los Estados Unidos de Norteamerica, se han duplicado las cifras de incidencia y el número de muertes, reportadas en relación al cancer prostático, se han incrementado en un 40%.

* Si el valor máximo permitido es de 4 ng/ml, un nivel de PSA por arriba de éste limite, triplicaría las probabilidades que un hombre de 50 años de edad o más, tenga un cancer prostático mayor de 0,5 cc, pero todavía localizado. Niveles por arriba de 10 ng/ml, aumentarán las probabilidades, de que un hombre tenga un tumor prostático con extensión extracapsular.

*Aproximadamente 25 a 30% de los hombres con crecimiento prostatico benign y 80% con cáncer prostatico comprobado tendrán concentraciones sericas de más de 4 ng/ml. Alrededor del 20% de hombres con cáncer prostatico diagnosticado tendrán concentraciones de PSA por debajo de 4 ng/ml.

El 38 a 48% de los pacientes con cancer prostático "clinicamente significativo" y "organo-confinado", tendrán valores de PSA, dentro de los limites considerados normales, en comparación al 35% del trabajo mencionado con anterioridad.

* Un grupo de investigadores como Dugan-Bostwick-Myers y Oes-terling se unieron y publicaron en el JAMA en 1996 cómo podría predecirse que el cáncer prostático fuera clinicamente insignificante antes de la cirugía radical prostatica y concluyeron que sería considerando el tiempo en el cual el cáncer prostático duplica su volumen, sólo el 0.3 al 14.5% tendrán canceres clinicamente insignificantes.

* El tejido canceroso prostático, generará más PSA, que el tejido normal o que el tejido con crecimiento prostático benigno. El PSA, estará consistentemente elevado, solamente cuando el tumor exceda de 1 cc de volumen.

Stamey en la Universidad de Stanford-Palo Alto California, ya en 1987, demostró que el cancer prostático contribuyó 10 veces más, a la cantidad de

PSA, para la circulación sistémica que lo que aportaría el crecimiento prostático benigno, con una próstata del mismo volumen.

Los niveles de PSA, se mantendrán elevados por varias semanas despues de haber realizado biopsias prostaticas, cirugia prostática, o haber sufrido el paciente un episodio de prostatitis, o una retención aguda de orina, o haber eyaculado recientemente, por lo que se recomienda. tener abstinencia sexual 48 horas antes, de la determinación sérica del PSA.

A pesar de la controversia que existe en relación a los efectos que el tacto prostático ejerce sobre los niveles de PSA, en la cual algunos investigadores referían que no afectaba los valores del PSA en sus diferentes fracciones, hoy sabemos por estudios como los de Lechenvallier (Lechenvallier E, Eghazarian C, Ortega JL, Roux F, Coulange C. Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate specific antigen. Urology 54 #5; 857-861 Nov 1999), donde se confirma que el PSA aumentará posterior al tacto prostatico en su fraccion total, libre y libre/total.

* Las determinaciones del PSA, tienen mayor sensibilidad que el tacto prostático, pero tienen tambien menor especificidad.

*Gann y colaboradores, en un estudio de 22.071 hombres, hicieron el seguimiento 10 años y la sensibilidad del PSA, usando un valor máximo permitido ó cutoff, de 4 ng/ml, fué del 46%, para todos los canceres prostáticos y 56%, para los canceres prostáticos agresivos.

Si hicieramos la diferenciación, para la detección de todos los canceres, los agresivos y no agresivos, que pudieron ocurrir en los primeros 4 años, fué del 73%, del 87% y del 53% respectivamente. La especificidad fué del 91%.

Un dato muy importante que dejó ésta investigación, fué que si el cancer prostatico era detectado, despues de 5 años de seguimiento, por arriba del 60%, de éstos canceres demostrarían un comportamiento y un patrón histologico agresivos.

Esto es un punto más a favor de los Programas de Despistaje y Detección Precoz del cancer de próstata.

* Para el subgrupo de "canceres no agresivos", las mediciones del PSA mostraban solo un 37% de sensibilidad, para canceres diagnosticados, durante los 10 años y 53% de sensibilidad, para canceres detectados dentro de los 4 años de comenzar el estudio.

*90% de los canceres detectados por PSA, serán clinicamente localizados y dos terceras partes, estarán confinados a la glandula prostática, desde el punto de vista histopatológico (Brawer)

* Epstein publica en 1994 en JAMA que el 31 al 38% de los cánceres prostáticos identificados por PSA y cirugia radical tienen evidencia de extension extracapsular, de patrón histologico pobremente diferenciado, de cáncer prostatico de gran volumen y de presencia de metastasis

* El 60% de los pacientes en la practica diaria, a los cuales les fué detectado un cancer de próstata, tienen próstatas normales al tacto prostático y la única razón de su diagnostico, fué el haber tenido un PSA elevado en sangre (Partin).

* Sin embargo, es importante realizar el tacto prostático, en conjunto con el PSA, por cuanto el 35% de los hombres operados, tienen niveles normales de PSA y fueron sometidos a biopsia prostática sistemática por haber tenido un tacto prostático sospechoso (Partin).

* Mientras más grande sea la próstata, mayores serán los niveles de PSA y a su vez, será màs grande, mientras más edad tenga el paciente.

RANGOS DE REFERENCIA PSA-EDAD ESPECIFICO

* **LOS NIVELES DE PSA NORMALMENTE SE ELEVAN CON LA EDAD**, por lo cual se han creado rangos referenciales, de acuerdo a la edad del paciente y actualmente se han asociado a la raza del paciente, para hacer de dicho rango, algo más preciso.

El rango mostrado a continuación es muy util en la consulta diaria del urólogo por su aplicación practica, el cual fué propuesto por Oesterling (Oesterling JE.Cancer Supp-April 1, 1995;75:1795-1804)

EDAD	CAUCÁSICOS	ASIATICOS	AFROAMERICANOS
40s	2.5 ng/ml	2.0 ng/ml	2.0 ng/ml
50s	3.5 ng/ml	3.0 ng/ml	4.0 ng/ml
60s	4.5 ng/ml	4.0 ng/ml	4.5 ng/ml
70s	6.5 ng/ml	5.0 ng/ml	5.5 ng/ml

Estos rangos referenciales lograrán que el test del PSA sea más sensible para hombres jóvenes y sea más especifico para hombres viejos.

Aumentan además, el potencial de detección del cáncer prostático, un 18% en hombres jóvenes y disminuyen el número de resultados falsos positivos, en hombres por arriba de 70 años, eliminando o disminuyendo el numero de resultados falsos positivos, que inclinarían al urólogo, a la realización innecesaria de examenes ulteriores.

***LOS RANGOS REFERENCIALES DE PSA-EDAD ESPECIFICOS, AUMENTARÁN LA DETECCIÓN DE TUMORES POTENCIALMENTE CURABLES**, en hombres jovenes y disminuirán la detección de tumores menos avanzados en hombres viejos, comparados a la referencia standard de 4 ng/ml.

El 95% de los tumores que dejamos de diagnosticar, podrían tener hallazgos anatomopatologicos favorables.

La controversia en los rangos de PSA-edad especificos, comienza con el hecho de que al colocar el valor máximo permitido, de los hombres jovenes en 2.5 ng/ml (por debajo de 4 ng/ml, que era el valor maximo permitido usado por

muchos años), implicará la realización de más biopsias, que posiblemente encuentren canceres "clinicamente insignificantes" y por ende estaríamos haciendo más tratamientos quirurgicos innecesarios, con el consiguiente aumento de la morbilidad y de la afectación de la calidad de vida del paciente.

Cualquier cáncer una vez detectado, deberá ser tratado. Tal vez, el único cáncer que podríamos considerar "no tratarlo", una vez que se ha diagnosticado, es el cáncer de próstata.

* **CON LA EDAD, LA GLANDULA PROSTÁTICA, AUMENTA DE TAMAÑO Y CONTIENE MÁS TEJIDO PRODUCTOR DE PSA**. Este aumentará 0.04 ng/ml, por cada ml de aumento del volumen prostatico.

Las glandulas prostáticas de hombres viejos, son más delicadas y friables, es decir, dejan "fugar" más PSA, por la ruptura de las barreras "fisiologicas" normales, como por ejemplo, la capa de celulas basales acinares, la membrana basal de los acinos, la membrana basal de los capilares y la capa de celulas endoteliales de los capilares, las cuales, mantienen el PSA, dentro del sistema de conductos prostaticos. Todo ésto, hará que el PSA, llegue al estroma glandular, entre a los capilares y a los linfáticos y por lo tanto, sea detectado a nivel de los examenes practicados a nivel sérico.

* DeAntoni-Crawford y Oesterling, llevaron a cabo un trabajo de investigación acerca de la relación existente entre edad y PSA sérico. Llegaron a la conclusión, que **LOS VALORES PROMEDIOS DE PSA EN DIFERENTES GRUPOS DE 10 AÑOS, DIFIEREN SIGNIFICATIVAMENTE** y que en cada grupo, sucesivamente más viejo, la variabilidad del PSA, aumenta de manera significativa.

Esta investigación sugirió unos rangos de PSA edad-especificos de 0 a 2.4 ng/ml para los 40s, 0 a 3.8 para los 50s, 0 a 5.6 para los 60s y 0 a 6.9 para los 70s.

Anderson publicó la critica de los rangos expuestos anteriormente, por cuanto decía, que tenía limites muy altos para los hombres jovenes (por debajo de 60 años) y potencialmente muy bajos para los hombres de mayor edad, 70 años para arriba y su proposición fué la siguiente, 1.5 ng/ml para los 40s, 2.5 ng/ml para los 50s, 4.5 ng/ml para los 60s y 7.5 ng/ml para los 70s.

* **LOS PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, OBTIENEN UNA DETECCIÓN SIGNIFICATIVAMENTE INFERIOR, EN HOMBRES JOVENES, 3% EN HOMBRES DE 50 A 59 AÑOS**. Es en éste grupo etario, que existe el potencial más alto, para la detección del cáncer prostatico, órgano-confinado, es decir potencialmente curable.

Este trabajo, realizado por Richie y colaboradores, determinaron, que en el grupo etario de 50 a 59 años, el hallazgo de cáncer prostatico "organo-confinado", fué de 74%, de 60 a 69 años fué del 76% y 60% en hombres mayores de 70 años.

* Como vimos en la tabla presentada con anterioridad, **LOS RANGOS-EDAD ESPECIFICAS, RECOMENDADOS PARA LOS ASIÁTICOS, ES DEBIDO A QUE LOS JAPONESES TIENEN PROSTATAS MÁS PEQUEÑAS QUE LOS HOMBRES**

NORTEAMERICANOS Y QUE EL INCREMENTO EN VOLUMEN PROSTATICO, ES MENOR QUE EN LOS HOMBRES BLANCOS (Barry).

Lo que vemos reflejado, con los hombres afroamericanos es debido a que en éste tipo de pacientes el cáncer prostático, es más prevalente, ocurre en edades más tempranas y tienen la mayor tasa de muertes por la enfermedad.

* Criley-Partin-Zincke-Walsh y Oesterling, en un trabajo publicado en el Journal Urology, **MENCIONAN QUE AL UTILIZAR LOS RANGOS DE PSA EDAD-ESPECIFICOS, SE PODRÍAN DETECTAR 6% DE PACIENTES**, que no habrían sido identificados, con rangos de referencia de 0 a 4 ng/ml.

De éstos el 85% eran canceres "potencialmente curables", con enfermedad "órgano-confinada", o solamente con trasgresión capsular, con un score Gleason de 6 o menos.

Estos son los canceres que inclusive los clínicos, podrían detectar, ocurriendo en hombres jóvenes, con una expectativa de vida de 25 a 30 años, con lo cual se beneficiarían enormemente de un tratamiento definitivo.

* **ES INDISPENSABLE ELIMINAR CUALQUIER FACTOR QUE PUEDA INFLUENCIAR "TRANSITORIAMENTE" LOS RESULTADOS DEL PSA** y entre éstos están: la eyaculación, por lo cual los pacientes deberán abstenerse de eyacular 48 horas antes de realizarse un examen de PSA; episodios de prostatitis, tambien podrián ocasionar elevaciones transitorias del PSA; episodios de retencion aguda de orina; pacientes con crecimiento prostático benigno; la realizacion de biopsias prostaticas; masajes prostáticos y la reseccion prostática transuretral así como aspectos del manejo de la muestra y de su conservación refrigerada.

* Si la concentración de PSA está entre 3.0 y 10.0 ng/ml, deberemos determinar el porcentaje de PSA libre, por cuanto se podrá mejorar la sensibilidad y la especificidad del test. Esto lo ampliaremos en el próximo punto.

UTILIDAD DEL PSA PARA ESTADIAR AL PACIENTE CON CANCER PROSTATICO

Su utilidad clinica se incrementa día a día y la mayoría de los urólogos no dudan en considerarlo una prueba esencial para la detección y estadiamiento del cáncer prostático precoz.

1) UTILIDAD DEL PSA COMO INDICADOR DEL ALCANCE GANGLIONAR

Tenemos que saber que los procedimientos usuales utilizados para eso, eran la linfadenectomía ileopelvica abierta o por laparoscopia y solamente el 15% de los pacientes sometidos a dichos procedimientos, mostraban positividad a los mismos.

Por tal motivo y por la morbilidad que los procedimientos antes mencionados acarreaban, aparte del alto costo de los mismos, se ha pensado en buscar otras alternativas.

El primero en alertar sobre la habilidad de predecir el status del compromiso de los ganglios ileopelvicos, en pacientes con cancer de prostata fué Bluestein de la Clínica Mayo en Rochester, el cual concluye que las

posibilidades de que un paciente dado, tenga ganglios pelvicos positivos, para cancer prostatico, puede ser predecido por simple conocimiento del PSA preoperatorio, del estadio clínico local, a través del tacto prostático y de saber el grado primario histológico de Gleason, en el especimen de la biopsia prostática.

El grado de Gleason y la determinación del estadio local, a través del tacto prostático, favorecerán significativamente, el poder predictivo del PSA que sin duda alguna, por sí solo, está considerado el mejor predictor de las metastasis ganglionares del cancer prostatico.

A continuación mostraré el Nomograma, que Bluenstein recomienda, para determinar la posibilidad de tener cáncer metastásico en los ganglios pelvicos.

ESTADIO CLÍNICO (tacto prostático)	**GRADO DE GLEASON** (Biopsia)	**PSA**						
		1	**2**	**4**	**10**	**20**	**50**	**100**
T1a-T2b (A1-B1)	1 y 2	0.3	0.6	1.0	2.0	3.4	6.7	10.9
	3	0.6	1.0	1.8	3.5	5.9	11.4	18.2
	4 y 5	1.0	1.7	2.9	5.8	9.6	17.8	27.1
T2c (B2)	1 y 2	1.0	1.7	2.9	5.8	9.5	17.7	27.0
	3	1.8	3.1	5.1	10.0	16.0	28.0	40.1
	4 y 5	3.0	5.0	8.3	15.7	24.2	39.5	52.9
T3a (C1)	1 y 2	2.3	3.9	6.5	12.5	19.7	33.5	46.4
	3	4.1	6.8	11.2	20.5	30.7	47.6	61.0
	4 y 5	6.7	11.0	17.5	30.2	42.7	60.3	72.3

Valores expresados como la probabilidad x 100 (porcentaje)

De hecho se dice que cuando tengamos un PSA total por arriba de 10ng/ml, con cancer prostatico pobremente diferenciado segun el score de Gleason y un estadio clinico C (T3)(fuera de los límites prostaticos), tendremos casi con seguridad enfermedad ganglionar ileopelvica.

Igualmente cuando tengamos un PSA total por arriba de 10 ng/ml y más aun por arriba de 20 ng/ml, es frecuente conseguir en el análisis a-natomopatológico de la pieza quirurgica de la cirugia radical prostatica, penetración capsular y extensión extracapsular del cáncer prostatico, muchas veces sin presentar hallazgos sospechosos al tacto prostatico y en ocasiones con muy dudosos hallazgos en la ecosonografía prostática.

Las recomendaciones finales, están acorde con otros investigadores como Bishoff, Thompson, Narayan, Bangma, Schröder, los cuales determinaron un modelo estadistico para la estimación del riesgo relativo del compromiso o alcance ganglionar, en pacientes con cancer prostático y al final, al 30% de los pacientes se les podía evitar la realización de la linfadenectomía, bien sea abierta (clásica) o por via laparoscópica, lo cual aparte de disminuir la morbilidad inherente al procedimiento, traería un ahorro economico sustancial para el paciente, o para las instituciones u organismos que lo respaldaban.

En la actualidad existe un método que está dando resultados promisorios y es el Prostascint® (Indium 111 Capromab Pendetide), utilizado en los servicios

de Medicina Nuclear como el primer agente gammagrafico dirigido al cáncer prostático y consiste en un producto inmunológico dirigido al PSMA. Su sensibilidad es del 62% y su especificidad es del 72%. ya que las heces y los vasos tortuosos y asimetricos podrían dar falsos positivos.

Se utiliza despues que ya se ha efectuado el diagnostico de cáncer prostático por biopsia y antes de someter al paciente a cirugía o a radioterapia, para saber si hay o no la posibilidad de alcance ganglionar ileopélvico. Inclusive cuando el paciente ya se ha sometido a cirugia radical prostática y tiene elevación del PSA con gammagrafía ósea negativa o evaluación ecosonografica endorectal prostatica o resonancia magnetica nuclear negativas o dudosas, se podría someter a la realización de Prostascint®, para discernir las posibles metastasis ganglionares.

Ayudará a predecir la respuesta del cáncer prostático a la radioterapia de salvamento despues de cirugía radical fallida (recaida bioquimica). Es util detectando enfermedad prostatica neoplasica que no podamos diagnosticar por medio de la ecosonografía prostatica endorrectal, o con tomografía computada pelvica, o con resonancia magnetica nuclear. Se ha mostrado util en casos de cáncer prostático resistente a tratamiento hormonal. Presenta como efectos colaterales un incremento en las cifras de bilirrubina y podría producir hipotensión e hipertensión en un 1% de los casos. No deberá usarse en pacientes sensibles al Indium 111.

UTILIDAD DEL PSA PARA DETERMINAR LA POSIBILIDAD DE POSITIVIDAD DEL GAMMAGRAMA OSEO

* A pesar de que el 80% de los pacientes que fallecen por cáncer prostático,tendrán lesiones oseas producto de metastasis, muchas veces no será necesario realizar la gammagrafía osea. De nuevo el PSA demuestra ser util para predecir el alcance óseo de la enfermedad neoplásica prostática.

* Chybowsky refiere, que ningun paciente con cifras de PSA total, igual o por debajo de 15 ng/ml, tendría gammagramas óseos positivos .

* Oesterling en conjunto con muchos otros investigadores, finalmente ha determinado que pacientes que tengan cifras de PSA inferiores a 20 ng/ml, muy raramente tendrán metástasis óseas, debidos a su cáncer prostático. Por lo tanto, es innecesaria la practica de la gammagrafía osea, en pacientes asintomáticos con cáncer prostático no tratado y con niveles de PSA iguales o inferiores a 20 ng/ml.

* Dado que el PSA, no es un marcador "perfecto" para la detección precoz del cáncer de próstata, se han desarrollado varios modificaciones en su uso, para mejorar su utilidad clínica, su especificidad y su sensibilidad y entre éstas modificaciones están, el PSA densidad (PSAd), PSA-edad especifica, PSA velocidad (PSAv), PSA libre, relación PSA libre/total, tambien llamado porcentaje de PSA libre y RT-PCR-PSA.

VARIEDADES DE PSA EN LA PRACTICA CLINICA DIARIA

1) PSA DENSIDAD (PSAd)

Introducido por Cooner y Benson en 1992, para distinguir el crecimiento prostático benigno, del cáncer prostático.

Se logra dividiendo el valor del PSA total entre el volumen prostatico, determinado por ecosonografía prostatica endorectal al usar la formula $4/3\pi r3$, es decir 0.523x alto x ancho x largo.

Si el producto dá menos de 0.01, ésto significará que habrá menos del 5% de incidencia de cancer prostático.

Si el resultado en cambio vá de 0.1 a 0.15 estará asociado a un 15% de incidencia de cancer y si el resultado del PSAd, dá más de 0.15, ésto estará asociado a un 25% de cancer (Shinohara).

Parecía en un inicio que podría haber servido para distinguir pacientes con enfermedad tumoral incipiente, curable, de aquellos casos con crecimiento benigno de la glandula prostática, pero actualmente sabemos, que no es mejor que otras medidas de PSA.

Inclusive, se le quiso encontrar significado, como factor pronostico y tampoco ha podido demostrar su superioridad. Sabemos que menos del 20% de los urólogos, usan hoy en día éste parámetro en la practica clínica diaria.

Donde ha demostrado su utilidad, es en aquellos pacientes con PSA total entre 4.1 y 10 ng/ml, y donde el PSAd, está por arriba de 0.15, con lo cual se han podido detectar 48% de canceres, que de otra manera se hubieran "perdido".

Pero tener cifras de sensibilidad de aprox. 12%, la especificidad en 61% y el valor positivo predictivo en 6%, no son para nada, dignos de confianza.

En otros estudios los resultados son controversiales, sobre todo cuando se requiere rebiopsiar al paciente. Esto se podría explicar por las diferencias existentes entre los componentes epiteliales y estromales de cada paciente.

Uno de los aspectos que hacen dudar del método, es la variabilidad en la determinacion del volumen prostatico por ecosonografías prostáticas endorectales, las cuales sabemos que es del 25%, es decir hay variabilidad interpersonal de acuerdo al ecografista que practica el estudio. Otras limitaciones del PSAd, son, que no se han hecho estudios considerando la variabilidad en cuanto a la edad del paciente, en cuanto a la etnia del paciente y en cuanto a la variabilidad geográfica.

Las dificultades tecnicas y anatomicas en el calculo del PSAd, son el factor limitante más importante. Prostatas de tamaño y volumen similares resultarán con unas cifras diferentes de PSAd .

La realizacion de ecosonografia prostática endorrectal a todo paciente para poder determinar el PSAd podría convertirse en un inconveniente logistico y económico, si estuvieramos pensando en utilizar el PSAd en grandes masas poblacionales (Beduschi).

Si usaramos las referencias o rangos PSA-edad especifica en campañas de despistaje para cancer de próstata, el PSAd no podría proveer nos de información adicional relevante comparado con el PSA solo.

Aun así, el PSAd, podría usarse como un parametro de segunda linea, bien sea para tener una visión más completa de las caracteristicas de cada paciente y para reducir de manera sana el numero de biopsias practicadas en pacientes con tacto prostático normal y ecosonografía prostatica normal y que tenga cifras de PSA por debajo de 10 ng/ml y/o por arriba de los limites en los rangos PSA-edad especifica.

2) PSA DENSIDAD DE LA ZONA DE TRANSICION (PSAdT)

Considerado como una evolución del PSAd, no es otra cosa que la determinación del PSAd, en la zona de transicion de McNeal, en pacientes con PSA por debajo de 10 ng/ml, lo cual mejorará la predicción de un cancer de prostata y disminuiría la necesidad de realizar biopsias innecesarias.

Se calcula de la siguiente manera: se divide el PSA total entre el volumen de la zona de transición exclusivamente, determinada por ecosonografía prostática endorectal con transductores de 6.5 ó 7.5 Mhz.

Si se unen el PSA libre con el PSA densidad de la zona de transición, aumentará sin duda alguna, la posibilidad de diagnosticar un cáncer de próstata.

En el año 1993, salió publicado un trabajo de investigación que marcaría pautas en muchos aspectos relacionados a los rangos del antigeno prostático especifico puesto que se hizo de manera prospectiva en la comunidad de Olmsted County, donde Oesterling y colaboradores, determinaron, que el 30% de las variaciones, en los niveles séricos de PSA, pueden ser ocasionados por el volumen de la prostata y un 5% po-drían ser ocasionado por la edad.

Es por ésto, que en lo referente al PSA densidad (PSAd), éste aumenta moderadamente con cada década. Basado en ésto, se determinó que el PSAd podría incrementarse un 1.6% por año.

Edad	**Rango de referencia PSAd (ng/ml)**
40s	**0 - 0.08**
50s	**0 - 0.10**
60s	**0 - 0.11**
70s	**0 - 0.13**

Se ha investigado la posible utilización del PSAd, como posible indicador de micrometastasis o enfermedad localmente extendida, asi como factor de analisis de los resultados, en diferentes tratamientos, como tratamientos quirurgicos y en tratamientos de radioterapia.

En el primero, sus resultados han sido muy controversiales por cuanto el PSAd, como factor aislado, no ha demostrado superioridad en sus habilidades estadiantes o pronosticas, si las comparamos por ejemplo con el score Gleason o con los niveles del PSA.

En lo referente a los resultados consecutivos a los tratamientos de radioterapia, no se recomienda, por sus resultados nada favorables.

Sin embargo es útil mencionar, que hay otros factores que contribuyen a que el PSA total y sus variantes, se incrementen con la edad y ellos son

además del volumen prostático antes mencionado, episodios subclínicos o clínicos de prostatitis (bastante frecuente en la consulta diaria), brotes intermitentes de isquemia o infarto prostatico, a la presencia de cancer prostático microscópico, que no podría detectarse por otros métodos disponibles en la actualidad y que con la edad, la próstata puede convertirse en más permeable, es decir, las barreras que normalmente mantienen al PSA dentro del sistema de conductos, se vuelve más permeable, más permisivo y por ende hace que el PSA pueda llegar con más facilidad a la circulación general.

Sin embargo sigue siendo el volumen prostático, el factor de mayor responsabilidad en las variaciones de los niveles séricos de PSA.

3) PSA VELOCIDAD (PSAv)

El porcentaje de variación del PSA, en hombres con cáncer de próstata, deberá ser mayor que aquellos hombres que no tienen cancer. El PSAv se relaciona a los cambios en los niveles séricos de PSA en relación a un tiempo determinado.

El primero en señalar su posible aplicación fué Carter, que en el año 1992, publicó en JAMA 267:2215-2220, un trabajo titulado "Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease", donde para poder ser una prueba clínicamente útil, deberá cumplir con los siguientes requisitos: el PSA velocidad (PSAv) deberá estar basado, en al menos tres determinaciones y cada una de ellas deberá estar separada de 12 a 18 meses de la otra y como segundo requisito, se considera que las concentraciones séricas de PSA deberán estar determinadas, en cada ocasión bajo circunstancias similares a las mediciones previas.

Tenemos el caso de la eyaculación que eleva un 40%, los niveles por arriba del average acostumbrado. Por lo cual se le debería aconsejar a los hombres, que trataran de abstenerse sexualmente 24 a 48 horas antes de la realización del estudio.

Los pacientes con un average de aumento del PSA igual o por arriba de 0.75 ng/ml por año tenían 78% de sensibilidad y 66% de especificidad en relación a la presencia de cancer prostatico, en pacientes con PSA normal. Sin embargo si el PSA inicial está por arriba de 4 ng/ml, en pacientes por debajo de 70 años, el valor máximo permitido deberá reajustarse a 0.4 ng/ml/por año.

PSAv de más de 0.75 ng/ml/año, se vé en el 90-95% de pacientes con recurrencia local del cáncer prostático y en más del 50% de pacientes con recurrencia metastatica (a distancia).

El 72% de los hombres con cáncer prostatico, tuvieron un PSAv de 0.75 ng/ml/año, mientras solamente el 5% sin cáncer prostatico tenían un PSAv, por arriba de 0.75 ng/ml/año.

La sensibilidad del PSAv, fué del 79% y la especificidad fué del 66% (Smith-Catalona). Estas cifras son variables, por cuanto Mettlin consigue una sensibilidad del 55% y una especificidad del 95% y en el BLSA, fue del 72 y 95% respectivamente. La explicación de ésta diferencia, es sencilla y se debe al tiempo sobre el cual fue evaluado el PSAv. Todos utilizaron tiempos diferentes.

¿CÚAL PODRÍA SER EL TIEMPO OPTIMO PARA LA DETERMINACIÓN DEL PSAV ?

La respuesta es 18 a 24 meses, si uno se rige por la cifra de 0.75 ng/ml/año.

De hecho, cuando nos ajustamos a los cambios ocurridos en el PSA, sobre un periodo de 18 a 24 meses, menos del 5% de los hombres **sin** cancer prostatico, tendrán un PSAv de igual o más de 0.75 ng/ml/año y aproximadamente el 70% de los pacientes **con** cancer prostatico, tendrán un PSAv de igual o más de 0.75 ng/ml/año.

El concepto del PSA velocidad tiene numerosos puntos que pudieran considerarse controversiales, entre los que se cuentan, la variación biológica (cambios en el PSA no relacionados al cancer), variabilidad de la prueba (diferencia de manufactura), falta en precisar el intervalo que sería mejor para repetir el PSA.

El PSAv actualmente se considera útil en la practica clínica diaria en pacientes jòvenes con PSA elevado y biopsia prostática negativa. En éstos pacientes el PSAv, evitará la realización de biopsias innecesarias.

Se necesitarán sin embargo, muchos estudios para responder a tantas interrogantes, que todavía se suscitan en relación al tema del PSAv.

En el ultimo año, se han endurecido los criterios, al punto que se está considerando como cambios positivos del PSA velocidad a los cambios por arriba de 0.5 ng/ml/por mes, éste criterio esperará por trabajos de investigación que confirmen ésta tendencia.

4) TIEMPO DE DUPLICACION DEL PSA (PSA DT)

Consiste en el tiempo que necesita el PSA para duplicar sus valores (PSA doubling time ó PSA DT). Se emplea en pacientes con recaidas bioquimicas (elevaciones del PSA) posteriores a tratamientos como la cirugia radical prostática o posterior a tratamientos como la Radioterapia.

El tiempo de duplicación será más corto en pacientes que desarrollan metastasis tempranas que en aquellos pacientes que no la desarrollan. Si el PSA DT es menor a 10 meses, luego de la prostatectomia radical o de la radioterapia, habrá altas probabilidades de que el paciente tenga enfermedad metastásica y si fuera así, no serán buenos candidatos para tratamientos como la radioterapia local. Por el contrario pacientes con PSA DT mayores de 1 año, si podrían ser candidatos a radioterapia local o a tratamientos con criocirugia.

5) PSA libre-PSA total y relacion o radio PSA libre/total o % PSA libre

TIPS

* El comportamiento más agresivo de un cancer prostatico estará asociado con un bajo porcentaje de PSA libre entre 0 a 15 años, antes del diagnostico de dicho cancer, inclusive cuando los niveles de PSA total no mostrarán ningun indicio de la agresividad de dicho tumor (Ballentine Carter, Partin, Luderer, Metter, Landis, Chan, Fozard, Pearson. Urology 49,3 March 97), lo que lo hace útil en la practica clínica.

* Lilja en un interesante trabajo de investigación consigue un promedio del 18% de PSA libre en pacientes con cancer y del 28% en pacientes con crecimiento prostático benigno .

* El PSA en sangre está unido en un 85% y son el PSA-ACT y el PSA-MG y el 15% circula como PSA libre. Lo antes mencionado, hará posible que uno pueda calcular el radio PSA libre/total, para tratar de diferenciar a pacientes con crecimiento prostático benigno de aquellos pacientes con cáncer prostático.

Christensson (J Urol 1993;150:100-105) publicó unas cifras orientadoras al respecto y para pacientes con cáncer prostático, el radio es 0.18 (18%) y para pacientes con crecimiento prostatico benigno, el radio es 0.28 (28%).

Brawer, utilizó un valor máximo permitido del radio PSA libre/total de 0.20 (20%) y con ello obtuvo una sensibilidad del 87% y una especificidad del 52%, para la detección del cáncer prostático.

La importancia de lo antes mencionado, radicará que en pacientes con cifras de PSA entre 4 y 10 ng/ml, se disminuirán en un 25%, el total de biopsias prostáticas que pudieran hacerse innecesariamente, lo cual disminuirá la morbilidad ligada al procedimiento, disminuirán sustancialmente los costos y más aun, disminuirá o evitará en los pacientes el miedo y la preocupación, ante la posibilidad de tener cáncer. Es decir no afectaremos innecesariamente, la calidad de vida de nuestros pacientes.

* Stenman, sugirió que un valor máximo permitido de PSA libre del 18%, podría mantener la sensibilidad de la prueba en un 95% y al mismo tiempo, estaríamos disminuyendo el número de biopsias por resultados falsos-positivas en un 29% de los casos.

* Partin,Yoo y Carter del Instituto Urologico Brady del Johns Hopkins Medical Institutions de Baltimore, aclararon que el radio del PSA libre/total, solamente ayuda a diferenciar a pacientes con cáncer prostático de aquellos sin cáncer, en la franja de PSA total de 4 a 10 ng/ml. Ellos usaron un rango del radio PSA libre/total, de 20%, manteniendo con ésto una sensibilidad por arriba del 95%, para la detección de cáncer prostatico y se eliminaban en un 29% la realización de biopsias prostaticas innecesarias.

* Catalona, publica en el JAMA, un trabajo por demás interesante, donde correlaciona el volumen prostatico, con el radio del PSA libre/ total.

Vemos entonces, como hombres con prostatas de 40 gramos o menos, un valor máximo permitido del radio PSA libre/total de 14%, tendría una sensibilidad de más del 90%, pero el punto más trascendental, es que estariamos evitando un 79% de biopsias innecesarias y en prostatas mayores de 40 grs, el radio del PSA libre/total, que se debe utilizar es 23% o menos, lo cual podría eliminar un 31% de biopsias innecesarias, con la misma sensibilidad del 90%.

El punto débil de éste trabajo, es que los resultados serían muy dificiles de interpretar cuando el paciente tenga al mismo tiempo, crecimiento prostatico benigno y cáncer de próstata, lo cual en la practica clinica diaria, es una situación que se presenta con relativa frecuencia.

Sumado a ésto, el estudio de Catalona no puede diferenciar entre "canceres prostaticos localizados" y aquellos con diseminación extraglandular. En éste mismo trabajo, hay otras cifras que considero muy útiles en el manejo diario del paciente con cáncer.

PACIENTES CON UNA RELACION PSA LIBRE/TOTAL DE MENOS DEL 10%, TENDRAN UN CHANCE SUPERIOR AL 85% DE TENER CANCER PROSTATICO, EN CAMBIO UNA RELACION PSA LIBRE/TOTAL DE 25% O SUPERIOR A ESTA CIFRA TENDRAN MENOS DEL 10% DE CHANCE DE TENER UN CANCER PROSTATICO.

Aun cuando no tenemos un consenso internacional en lo referente a los valores máximos permitidos, en lo referente al radio PSA libre/total, hay **Recomendaciones generales**, que sugieren lo siguiente:

* Pacientes con un PSA total entre 4 y 10 ng/ml, se deberá pedir un PSA libre. Si es mayor del 25%, la posibilidad de que el paciente tenga un cáncer prostático es baja (menos del 10%).

* Si en cambio el PSA libre es menor del 10%, la posibilidad de que el paciente tenga un cáncer prostático es alta (más del 80%) y por lo tanto aquí deberiamos realizar una biopsia sistemática de prostata con pistola de biopsia en 8 puntos de la glandula prostatica (6 en areas externas de la zona periferica y 2 en areas de la zona de transición).

Hasta que no tengamos los resultados finales de numerosos estudios de investigación que se están realizando a éste respecto y tengamos un radio del PSA libre/total entre 10 y 25%, deberemos posiblemente someter al paciente a biopsias prostáticas sistemáticas.

* En pacientes con PSA total menor de 4 ng/ml, deberiamos practicarle biopsia prostática, solamente si el tacto prostático, así lo indicara por anormalidades a la palpación o por anormalidades claras en la ecosonografía prostática endorrectal.

* Si el PSA total es mayor de 10 ng/ml, todos los hombres de manera inequivoca, deberán ser sometidos a biopsia prostática sistemática.

* Oesterling sugiere en su algoritmo de comportamiento, en relación al PSA total y al radio PSA libre/total, que el rango apropiado del PSA total, para tener que medir el PSA libre, sea el que vá de 3 a 10 ng/ml.

* Cuando el PSA total vá de 3 a 4 ng/ml, el valor maximo permitido más apropiado para el PSA libre es 0.19 (19%) y entonces un porcentaje de PSA

libre de 0.19 (19%), o menos deberá ser considerado anormal y por lo tanto, debe remos someter al paciente a biopsias sistematicas prostáticas.

* Si en cambio el PSA total, vá de 4.1 a 10 ng/ml, el valor maximo permitido apropiado para el PSA libre es 0.24 (24%) y por lo tanto valores iguales o menores a 0.24 (24%) serán considerados anormales y por lo tanto ese paciente deberá ser sometido a biopsia prostatica sistematica.

* Stifelman y Benson (Stifelman M,Benson MC. Prostate Specific Antigen Ch 24;273-283 Urology for Primary Care Physicians. Nseyo, Weiman, Lamm. WB Saunders 1a ed. 1999) publican un cuadro muy interesante donde asocian los valores del radio PSA libre/total, o porcentaje de PSA libre, a las probabilidades de cáncer prostatico y vemos: un radio PSA libre/total de 0 a 10% tendrá un 56% de probabilidades de cáncer prostático; entre 10 y 15% de radio libre/total, tendrá un 28% de probabilidades de cáncer.

Un radio PSA libre/total de 15 y 20%, tendrá un 20% de probabilidades de cáncer prostatico, un radio PSA libre/total de 20 a 25%, tendrá una probabilidad de cáncer prostatico del 16% y cuando tengamos un radio PSA libre/total de más de un 25%, tendremos solamente un 8% de probabilidades de cancer en dichos pacientes.

ALGORITMO PARA LA DETECCION PRECOZ DEL CANCER PROSTATICO (Oesterling)

a) Todos los hombres a partir de los 50 años y con una espectativa de vida de 10 años o más deberán someterse a un tacto prostatico anual y a determinación anual del PSA total, PSA libre y radio PSA libre/total

b) En pacientes con antecedentes familiares de cáncer de próstata u hombres afroamericanos, se recomienda que la evaluación antes mencionada deberá comenzar a los 35 años. Si el hombre es caucásico con antecedentes familiares de cáncer prostatico la evaluación debería comenzar a los 40 años.

c) Si el tacto prostático es anormal, es decir con posibilidades de tener cáncer, el paciente deberá ser sometido a biopsias prostaticas, sin tomar en cuenta los valores séricos del PSA (es decir cualquiera sea el valor del mismo).

d) Si el tacto prostatico es normal y los niveles de PSA total, están por debajo de 3 ng/ml, el paciente deberá realizarse chequeos urologicos anuales, sin otro agregante.

e) Si el tacto prostático es normal y los niveles del PSA total están por arriba de 10 ng/ml, el paciente deberá ser sometido a biopsias prostáticas sistemáticas.

f) Si el tacto prostático es normal y los niveles de PSA total están entre 3 y 10 ng/ml, deberá realizarse medición del PSA libre y entonces, si el PSA total está entre 3 y 4 ng/ml el valor máximo permitido (VMP) del PSA libre será 0.19

(19%), lo cual significa que si el paciente tiene 0.19 (19%) o menos, deberemos realizar biopsias sistematicas prostáticas.

Si el paciente en cambio, tiene más de 0.19 (19%), debemos observar al paciente en chequeos anuales.

Si en cambio el PSA total, vá de 4 a 10 ng/ml el valor maximo permitido del PSA libre usado, deberá ser 0.24 (24%).

Si el paciente tiene 0.24 (24%) o menos, tendremos que realizar una biopsia prostática, si en cambio el paciente tiene más de 0.24(24%) de PSA libre, debemos observar al paciente con chequeos anuales.

Esto mejorará la sensibilidad, cuando los valores totales del PSA, son bajos y mejorará la especificidad del PSA, cuando los valores totales del PSA son altos.

Stamey refiere que hombres con PSA libre de más de 30%, raramente tienen el PSA total mayor que 4 ng/ml y si lo tienen, muy raramente tendrán cancer prostático.

Dos de los médicos, que más se han dedicado a investigar las aplicaciones y utilidades clínicas del antigeno prostatico especifico (Partin y Oesterling), recomendaron las diferentes aplicaciones del porcentaje del PSA libre o radio PSA libre/total, en la practica clínica diaria.

PUNTOS QUE RESPALDAN LA UTILIZACION DEL PORCENTAJE DEL PSA LIBRE o RELACION PSA libre/total, EN LA DETECCION PRECOZ DEL CANCER PROSTATICO

1) El uso del porcentaje del PSA libre ó radio PSA libre/total, fué introducido no solamente para mejorar la especificidad del PSA, dentro de las "zonas diagnosticas grises", pero tambien para mejorar la sensibilidad del PSA total, en valores por debajo de 4 ng/ml.

2) Gracias a un trabajo de Thiel, publicado en Urology, se confirmó que los niveles de porcentaje de PSA libre, por debajo de 7%, fueron altamente sospechosos para cáncer de próstata, mientras que porcentajes de PSA libre, por arriba de 25%, sugerian la ausencia de malignidad. La edad juega un rol muy importante, en el seleccionar un optimo valor maximo permitido, para el porcentaje del PSA libre.

3) Entre 4 y 10 ng/ml de PSA total, el volumen de la prostata y la edad podrían influenciar los valores del porcentaje del PSA libre (Partin).

4) Morgan, concluye que un porcentaje de PSA libre por debajo de 10%, pareciera ser un fuerte indicador de la presencia de cáncer prostático, aun despues de haber sido sometido previamente, a dos biopsias prostaticas negativas para cáncer.

5) El radio del PSA libre/total, es el más precoz de los marcadores séricos en poder predecir un diagnostico ulterior de cáncer prostático.

6) En un trabajo del Departamento de Urología del Johns Hopkins, liderizados por Pearson, se concluye que al usar un radio de PSA libre/ total, de igual o menos de 0.12 (12%), cuando el PSA total está entre 4 y 10 ng/ml, resultará en la obtención de una sensibilidad mayor (76%) y en una especificidad del 94%, para pacientes con o sin cáncer prostático.

Si se baja el rango del PSA a 2.5 ng/ml, es decir que vaya de 2.5 a 10 ng/ml, lo que se logrará será aumentar los test falsos positivos, mas que lograr aumentar su sensibilidad.

7) Los niveles de PSA total, fueron significativamente más altos, en casos de cancer prostático, que en casos de crecimiento prostático benigno, o casos control, de 0 a 4 años antes del diagnostico, mientras que el porcentaje de PSA libre, fué significativamente más alto entre casos de cáncer prostático.

8) En contraste con lo mencionado anteriormente, el radio del PSA libre/total, fué significativamente más bajo, en los casos de cáncer, que en los casos de crecimiento prostático benigno, o de los casos control, de 0 a 8 años antes del diagnostico.

Por lo tanto el radio del PSA libre/total, fué significativamente diferente entre casos de cáncer prostático y casos con ausencia de cáncer prostático, 3 años más precoz, que cuando utilizamos el PSA total.

9) El grupo de la Universidad de Michigan, recomienda usar un valor maximo permitido de 15% o más, en el radio PSA libre/total, para decidir que el paciente reciba una conducta expectante y por debajo de 15% del radio PSA libre /total, para que el paciente deba someterse a ecosonografía prostática endorrectal y a la posible realización de biopsias prostáticas.

Acordemonos que Catalona (Washington University), recomienda un 24%, para asegurar la detección de más canceres prostáticos, aun cuando se hagan más biopsias.

10) Se podría limitar la utilidad diagnostica del radio PSA libre/total, al coexistir una diversidad de patologias prostaticas (PIN, crecimiento prostatico benigno, prostatitis, infartos prostaticos, entre otros) (Catalona).

11) Las muestras de sangre que deberán almacenarse por más de 24 horas, deberán congelarse (a menos 70ºC). Las muestras de sangre deberàn ser procesadas y refrigeradas, dentro de las primeras tres horas de retirada la sangre. La sangre podrá almacenarse por 24 horas a 4ºC, pero deberá congelarse si pasa de 24 horas. Repetidos ciclos de congelamiento no afectarán el PSA libre, ni el PSA total, ni el radio PSA libre/total.

12) Aun cuando sabemos que la vida media del PSA, es de 2 a 3 dias, la vida media del PSA libre es de 110 minutos. Esto podrá tener implicaciones importantes a la hora de su analisis.

13) Pacientes con cancer prostático que presenten un score Gleason 2 a 4, en un 80% tendrán cancer órgano-confinado, mientras que el 75% de hombres con score Gleason 8 a 10, tendrán enfermedad extraprostática. Lo lamentable, es que por arriba del 85% de los hombre con enfermedad localizada tienen score Gleason 5 a 7, un rango en la cual es muy dificil predecir la presencia o no de enfermedad organo-confinada. Por lo tanto se concluye que el score Gleason por sí sólo, no es suficientemente confiable, para predecir un estadio patologico final.

14) En un estudio del Departamento de Urología de la Universidad de Innsbruck Reissigl refiere, que el porcentaje del radio PSA libre/ total, no se correlacionó con el estadio tumoral (enfermedad organo-confinada vs extensión extracapsular o compromiso de los ganglios linfaticos pélvicos).

15) La representación del Walter Reed Medical Center de Washington en las figuras connotadas de Morgan, McLeod, Murphy y Moul, se preocupan porque no hay una verdadera guia para el manejo de pacientes con cifras de PSA total persistentemente elevadas, tacto prostático normal y multiples sesiones de biopsias prostaticas negativas para cancer.

16) Ya que más del 20% de pacientes con cáncer prostático tienen valores de PSA por debajo de 4 ng/ml y que los pacientes que tienen PSA entre 2.5 y 4 ng/ml se les consigue cancer prostático en 13% a los 3 años y en 20% a los 5 años, se hace necesario una detección temprana para tener altos porcentajes de exito y curación.

Por lo tanto el radio PSA libre/total o porcentaje de PSA libre y el PSA de la zona de transición (PSAT) favorecerán la sensibilidad y especificidad de la detección del cáncer prostático y así Djavan del Departamento de Urología del Hospital de la Universidad de Viena y de la Universidad de Bruselas (Hospital Erasmo) en Belgica, aconsejan que cuando el porcentaje de PSA libre o relación PSA libre/total sea de más de 41% y el PSAT (de la zona de transicion) sea menor de 0.095 ng/ml/cc, no será necesario practicar biopsias prostaticas. El PSA de la zona de transicion será menos efectivo en prostatas de bajo volumen (menores de 30 gramos) .

Partin y Potter en Contemporary Urology 11(8)15-27 Aug 1999, puntualizan de manera magistral la gran utilidad del radio PSA libre/total y recomiendan la cifra del 18% como límite del radio PSA libre/total y aclaran que el 95% de los hombres con crecimiento prostático benigno tendrán valores por arriba de ésa cifra en cambio el 71% de hombres con cáncer prostático tendrán valores por debajo de la cifra del 18%.

Catalona, Partin y Slawin en 1998 encontraron por su parte que la cifra de 25% en el radio PSA libre/total, detectaba el 95% de los cánceres prostásticos

mientras que se evitaba el 20% de las biopsias prostaticas que resultaban negativas (innecesarias). Concluyeron que los pacientes con tacto prostatico normal y PSA total entre 4 y 10 ng/ml el valor del 25% del radio PSA libre/total, sin importar la edad del paciente o el tamaño de la glandula prostatica, podría aumentar la especificidad del PSA con la eficacia de “perder” pocos canceres.

El radio PSA libre/total mejorará la sensibilidad en pacientes con PSA por debajo de 4 ng/ml. En pacientes con PSA total de 2.4 a 4 ng/ml (Catalona), los cánceres prostaticos encontrados eran organo-confinados (localizados) es decir estadios T1-T2 .

En éste renglón, nuevamente el radio PSA libre/total, favorecerá de manera sustancial, la habilidad de distinguir entre crecimiento prostático benigno y cancer prostático, en pacientes con un PSA por arriba de 4 ng/ml, con tacto prostático normal y dos o más biopsias realizadas previamente negativas, para el diagnostico de cancer prostático.

Pacientes con un radio PSA libre/total, menor del 10%, tendrán un extraordinario indicador de la presencia de cáncer prostático.

Compartiendo una reflexión, con Partin y Carter, tenemos las siguientes dudas en relación al uso diario del radio PSA libre/total y ellas son:

¿Qué nivel de sensibilidad se aceptará definitivamente, para el radio PSA libre/total?
¿Cúal será el PSA total adecuado, para implementar el uso del radio PSA libre-total?
¿Qué relación habrá, entre los niveles de PSA libre, de PSA total y el estadio patologico en pacientes con cáncer prostatico clinicamente localizado(T1-T2)?
¿Qué efecto tendrá el Finasteride, que sabemos disminuye los niveles del PSA total, sobre el PSA libre y sobre el radio PSA libre/total?
¿Afectará el volumen tumoral y el grado de diferenciación histologica del tumor a los valores del PSA libre y al radio PSA libre/total ?
¿ Aun carecemos de conocimiento, en relación a los posibles cambios que sufriría el PSA en el curso del tiempo, antes de diagnosticarse un cáncer de próstata?
¿Qué debemos hacer con aquellos pacientes jovenes de 50 a 55 años, que no presenten hallazgos patologicos al tacto prostático, con un radio de PSA libre/total de más de 0.20 (20%) y un PSA total en la zona gris?

CARACTERISTICAS DEL RT-PCR-PSA EN CANCER PROSTATICO

Es altamente especifico y sensible. Su bajo porcentaje de falsos positivos (0.5 a 1%) y su alto porcentaje de detección de las celulas prostaticas en casos de metastasis (hasta un 90%), lo podrían convertir en un estudio util en la practica clínica diaria.

La tecnica de biología molecular conocida como reverse transcriptasa polymerase chain reaction (RT-PCR-PSA), representa un instrumento muy valioso en el estudio y determinación del alcance extraglandular del cancer prostático.

Este método permitirá la detección de una pequeña cantidad de celulas prostaticas, que no serán detectadas con los test actuales (PSA, ecosonografías prostaticas endorrectales, resonancia magnetica nuclear o tomografia axial computada), en pacientes con cancer prostático localizado (T1-T2) o con enfermedad con alcance a distancia-metastasica (estadiosT3-T4).

El proposito fundamental de las pruebas de RT-PCR-PSA, actualmente en pleno desarrollo, es detectar la presencia de metastasis de cancer prostatico

en un tiempo significativamente más corto, que lo requerido por las pruebas actuales.

TIPS DEL RT-PCR-PSA EN CANCER PROSTATICO

1) Es altamente especifico y sensible. Su bajo porcentaje de falsos positivos (0.5 a 1%) y su alto porcentaje de detección de las celulas prostaticas en casos de metastasis (hasta un 90%), lo podrían convertir en un estudio util en la practica clínica diaria.

2) Con valores de PSA total, por arriba de 40 ng/ml, casi siempre es indicativo de metastasis del cáncer prostático. Pero con valores por debajo de 40 ng/ml, la correlación clínica con metástasis, no será tan obvia.

3) El poder identificar las metastasis de manera temprana, en el curso de la diseminación de un cáncer prostatico, nos permitirá un tratamiento eficaz, antes de que el tumor sea de un volumen demasiado grande.

4) Es importante aclarar que la identificación de celulas, a través del RT-PCR-PSA que inferiremos por la presencia de micrometastasis, nos indicará de manera definitiva, que la metastasis se ha producido, por lo cual la detección de dichas celulas podría indicar una propensión para las metastasis y podria servir como un indicador pronóstico, para los pacientes con cáncer de próstata.

5) El hecho que el RT-PCR-PSA, se convierta en un indicador pro-nostico para determinar la evolución clinica del cáncer prostatico, o como un factor determinante en la necesidad de tratamiento adyuvante, deberá esperar a que concluyan los estudios que se llevan a cabo en la actualidad.

6) La extravasación de celulas tumorales prostaticas dentro de la circulación periferica, representa solamente un evento singular en la cascada de los eventos metastásicos.

7) El RT-PCR-PSA, podría ayudar en la estratificación de pacientes con cancer de próstata, en el periodo preoperatorio de 2 maneras: la primera, determinando quienes se podrían beneficiar del tratamiento localizado, como la prostatectomía radical, la segunda manera, es determinando aquellos pacientes que requerirán tratamientos adicionales. Mejorará el estadiamiento operatorio del cancer prostático y mejorará la detección de células positivas en los ganglios linfáticos.

8) Util para el seguimiento y tratamiento de pacientes, despues de la terapia definitiva, como por ejemplo de una prostatectomia radical, debido a su mayor sensibilidad , que la presentada por los test de PSA actuales. Al estar positivo un RT-PCR-PSA, indicaría la necesidad de una inmediata terapia adyuvante con una mejoria en los resultados finales de dicho paciente.

9) La tasa de falsos positivos baja (0.8%) y la alta tasa de detección de celulas prostaticas en pacientes metastásicos (88%), cumpliría con los requerimientos básicos de una modalidad diagnostica clinicamente efectiva (Olsson)

10) Cuando hay una prueba de RT-PCR-PSA, negativa en el preoperatorio, se le podría asegurar al paciente un resultado operatorio exitoso en un 88% de los casos (Olsson).

11) Si el PSA es superior a 10 ng/ml y el RT-PCR-PSA es positivo, 90% de los pacientes sometidos a cirugía radical prostatica, tendrán reportes de anatomia patológica adversa, por lo tanto más de la mitad de dichos pacientes, estarán destinados al fracaso quirurgico.

12) En casos de penetración capsular del cáncer prostático, el RT-PCR-PSA, tuvo una sensibilidad de 74% y una especificidad del 89%. En casos de enfermedad cancerosa extendiendose a los margenes de la cirugía, el RT-PCR-PSA, tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 80%.

Los valores más bajos los tiene en la determinación del compromiso de las vesiculas seminales, con una sensibilidad del 64% y una especificidad del 73%. Con un RT-PCR-PSA positivo, hay 23 veces más probabilidades de tener compromiso o trasgresión de la capsula prostática, por el cáncer, que con un RT-PCR-PSA negativo.

13) El RT-PCR-PSA, es un mejor indicador de recurrencia bioquimica, que el PSA actual.

14) Es preciso recordar, que en algunas series se reportan hasta un 25% de pacientes con enfermedad o extension extracapasular, teniendo valores de PSA debajo de 4 ng/ml, por lo cual el RT-PCR-PSA, viene a cumplir un rol determinante en éstos pacientes.

15) Con un PSA por encima de 10 ng/ml y RT-PCR-PSA positivo, el 100% tendrá margenes positivos de la enfermedad o invasion de las vesiculas seminales. Más del 50% de éstos pacientes han tenido recaidas bioquimicas en el primer año y medio.

En cambio en pacientes con PSA mayor de 10 ng/ml, pero con RT-PCR-PSA negativo, sólo el 20%, tuvieron fracasos quirurgicos y el 8% tuvieron fracasos bioquimicos. El RT-PCR-PSA, deberá ayudar a la toma de decisiones del urólogo en pacientes con PSA por arriba de 10 ng/ml (Katz)

ASPECTOS CLINICOS Y DESVENTAJAS DEL RT-PCR-PSA

1) Es una prueba extremadamente sensible y el saber recoger la muestra y su manejo posterior, juegan un rol bastante crítico, en los resultados finales de la prueba. Se necesita procesar rápidamente la muestra.

Todavía no hay unanimidad en los tiempos de incubación, la elección de incluir un inhibidor de la RNAsa y la fuente precisa. Al igual que no hay unanimidad, con respecto a la temperatura y al número de ciclos y otros aspectos (Olsson)

2) Se sabe que un 10% de hombres normales, un 21% de pacientes con crecimiento prostático benigno y un 22% de mujeres normales tendrán un resultado del RT-PCR-PSA positivo.

3) El gene del PSA, es andrógeno sensible, por lo tanto cualquier tratamiento que afecte los andrógenos, podría alterar la sensibilidad del RT-PCR-PSA (Olsson)

4) Las muestras de la médula ósea pueden ser más sensibles para la detección de las metástasis del cáncer prostático, que las muestras de sangre, en el test de RT-PCR-PSA (Olsson).

PSA y TRATAMIENTO HORMONAL EN CANCER PROSTATICO

Poder monitorear a los pacientes tratados con bloqueo androgénico total por cancer de próstata, con la ayuda del antigeno prostático especifico en sus diferentes modalidades, permitirá un abordaje terapeutico más completo, será un indicador pronóstico más preciso y permitirá una identificación precoz de la posible progresión o recaida de la enfermedad.

Sabemos que el bloqueo androgénico, reducirá tanto la sintesis de PSA, llevada a cabo por el epitelio prostático normal y por el epitelio neoplasico, asi como el número total de celulas prostáticas.

Una vez que ha comenzado el tratamiento del BAT (bloqueo androgénico total), los niveles séricos de PSA, en más de 30% de los casos caerán a niveles normales, es decir, entre 0 y 4 ng/ml, a pesar de que el paciente pueda tener sintomatología o signología que refleje una enfermedad progresiva o avanzada.

Los receptores celulares androgenicos, regularán la sintesis del PSA y las posibles mutaciones que se produzcan en éstos receptores y con ello se podría alterar su especificidad y su afinidad a los numerosos esteroides disponibles. Por lo tanto la producción de PSA, en presencia o ausencia de androgenos puede variar, de acuerdo a las anormalidades de los receptores, haciendo posible la progresión del tumor, a pesar de los bajos niveles sericos de PSA.

En relación al comportamiento del PSA y a la respuesta hormonal, en pacientes con cáncer prostatico, tenemos que los pacientes con un PSA pre-tratamiento de más de 300 ng/ml, tendrán un pronostico menos favorable, comparados con aquellos pacientes con niveles más bajos.

STAMEY SUGIERE QUE TENER NIVELES SERICOS DE PSA TOTAL NORMALES DESPUES DE 6 MESES DE TRATAMIENTO PREDECIRA UNA RESPUESTA FAVORABLES AL TRATAMIENTO HORMONAL.

Smith reporta, que despues de 3 meses de terapia hormonal, pacientes con PSA por debajo de 4 ng/ml tenían un tiempo promedio para progresion y sobrevida de 30 y 36 meses, respectivamente.

En cambio en pacientes con PSA por arriba de 4 ng/ml las cifras bajaron a 17.5 y 28.5 meses en lo referente a progresión y sobrevida.

EL INDICADOR MAS PRECISO DEL RESULTADO DEL TRATAMIENTO EN LOS BLOQUEOS ANDROGENICOS TOTALES ES LA NORMALIZACION DEL PSA EN LOS SIGUIENTES TRES MESES DE INICIADA LA TERAPIA.

Casi dos terceras partes de pacientes, con respuesta favorable, tendrán un PSA nadir (cifra más baja a la que pueda llegar el PSA en un momento dado) de menos de 4 ng/ml (Ercole).

El PSA es por lo tanto, extremadamente útil, en los seguimientos y controles de pacientes sometidos a terapia hormonal por cáncer prostático.

Por otro lado la mayoría de los pacientes, que aun cuando estén recibiendo tratamiento hormonal, tengan evidencias de progresión de la enfermedad, el aumento del PSA se presentará de 6 a 12 meses antes que cualquier signo clinico o radiologico, o sintomas de enfermedad recurrente o progresiva.

Siempre se recomienda que la primera determinacion de PSA, siguiendo al inicio de una terapia hormonal, deberá ser a los tres meses repetida cada 6 a 12 meses.

PSA y RADIOTERAPIA EN CANCER PROSTATICO

Los niveles de PSA en el periodo del pretratamiento, es hoy por hoy, un parámetro pronóstico esencial, inclusive, aún más, que el score Gleason, o el estadio clinico de la enfermedad.

Cuando tenemos un nivel sérico elevado de PSA, en el periodo del pretratamiento en pacientes con cáncer de prostata, se ha podido establecer, que guarda una correlación bastante precisa, con el estadio patológico, con el score Gleason y con la tasa de exito del tratamiento en muchas series revisadas.

Para pacientes sometidos a radioterapia, el PSA es el más significativo indicador pronostico, de los resultados del tratamiento efectuado.

Los mejores resultados de la radioterapia, se obtienen de pacientes, que al momento del diagnotico, tengan cifras de PSA de 4 ng/ml o menos.

HANKS DEMOSTRO QUE PACIENTES CON PSA TOTAL, IGUAL O MENOR DE 10 ng/ml, NO DEMOSTRARON NINGUN BENEFICIO EN TERMINOS DE STATUS DE ENFERMEDAD-LIBRE, COMO RESULTADO DE UNA ELEVACION DE LAS DOSIS DE RADIACION ADMINISTRADA. SIN EMBARGO LA ESCALADA DE LAS DOSIS DE RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON PSA MAYOR DE 10 ng/ml, SI RESULTO EN UN MAS BAJO PSA NADIR POSTERIOR AL TRATAMIENTO.

Pacientes con PSA igual o menor de 10 ng/ml, tenían una recaida del PSA en el 36 por ciento de los casos, despues de 3 años, comparado con el 84% para aquellos cuyos valores estaban por arriba de 10 ng/ml.

Entre pacientes con un PSA por arriba de 20 ng/ml, sometidos a una dosis de más de 71 Gy, el 83%, estuvieron libres de recaidas del PSA, comparados con el 0% cuando la dosis fué inferior a 71 Gy (Roach).

En las fases iniciales de la radioterapia, hay un aumento del PSA, debido posiblemente al daño celular y a subsecuentes descargas de grandes cantidades de PSA dentro de la circulacion.

Luego de ésta fase aguda, el PSA, cae rapidamente en un periodo de 3 meses, seguida por una reduccion continua pero más lenta, que podría persistir por 12 meses o más.

NIVELES DE PSA POR ARRIBA DE 0.5 ng/ml, LUEGO DE TRATAMIENTO DEFINITIVO CON RADIOTERAPIA SERAN SECUNDARIOS A LA PERSISTENCIA DE TEJIDO PROSTATICO MALIGNO (recurrencia o persistencia local, o a distancia).

El umbral de PSA que se cree es indicativo de un status libre de enfermedad siguiendo a la radioterapia, permanece controversial.

Muchos trabajos de investigación, han dado valores de PSA nadir de 0.5 a 4 ng/ml, pero un valor standard no ha sido establecido. Hay amplia discordancia al respecto.

Recordemos que PSA nadir es el punto más bajo que presenten los valores de PSA en un momento determinado por algun tipo de tratamiento efectuado (cirugía, radioterapia u hormonoterapia entre otros) y segun esos valores se habla o no de cura bioquimica.

Muchos pacientes sometidos a radioterapia tienen valores elevados de PSA en el periodo del pretratamiento; solamente una minoría de ésos pacientes podrá alcanzar beneficios a largo plazo, despues de un tratamiento de radioterapia sola.

CONSIDERANDO EL SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE SOMETIDO A RADIOTERAPIA, UN PSA NADIR DE IGUAL O MENOS DE 0.5 NG/ML, PARECIERA SER EL NIVEL MÁS APROPIADO PARA DEFINIR UN RESULTADO EXITOSO, SIENDO ÉSTE EL VALOR MÁS ACEPTADO MUNDIALMENTE.

El fracaso del tratamiento deberá ser dado por cierto, luego de producirse tres aumentos del PSA serico.

Sin embargo las diferentes escuelas urologicas han endurecido las consideraciones referentes a la recurrencia bioquimica en cáncer prostático, en relación al PSA posterior a cirugía radical prostatica y actualmente se está manejando la cifra de 0.2 ng/ml, como PSA nadir, lo cual de estar por arriba de ésta cifra se confirmaría la recurrencia local del cancer prostatico, previamente operado por cirugía radical o sometido a tratamientos de radioterapia.

En el reciente reporte del RTOG Study 8610, Hanks concluyó que basado en los niveles de PSA menores de 4 ng/ml, 35% de pacientes recibiendo terapia hormonal neoadyuvante (bloqueo androgenico total), no demostraron evidencia de enfermedad en éste tiempo, comparado con el 15% de aquellos que recibian radioterapia sola. El grupo de terapia hormonal demostró tambien menos metastasis 34 vs 41% y mejor control local 54 vs 29%.

Crawford, en el tercer Symposium Internacional de cancer prostatico en Londres en Enero 1997, puntualizó el rol del bloqueo androgenico total en el manejo clínico del cáncer prostático.

Se demostró que es de gran utilidad para pacientes con sintomas severos de cancer prostatico metastasico. Aun cuando no se ha demostrado que aumente la sobrevida proveerá una mejoría rápida, de los sintomas y reducirá los niveles de los marcadores tumorales.

Se ha demostrado tambien, que el BAT es efectivo, acompañando a tratamientos de Radioterapia. Se están haciendo estudios comparativos con orquidectomía sola y/o con analogos LH-RH solo.

¿COMO ENFOCAR UN AUMENTO DEL PSA POST-TRATAMIENTO DEFINITIVO?

Cuando tengamos un aumento del PSA siguiendo una prostatectomia radical o una radioterapia, sin presentar sintomas o signos clinicos, se presentan debates en relación a su manejo.

Las conductas a seguir no son simples y dependerán de una serie de factores que iremos señalando en el curso del tema de tratamiento. Realizar bloqueo androgenico total o máximo, pudiera ser una de las conductas.

Malkowicz sugiere que éstos pacientes, podrían ser candidatos ideales para monoterapia con antiandrogenos, o candidatos a una combinación de terapias con antiandrogenos y con un inhibidor de la 5-alfa reductasa-Finasteride (Proscar®-Nasterol®) o podrían tambien ser candidatos a bloqueo androgénico intermitente (BAI).

En el capitulo de tratamiento del cáncer prostático veremos más ampliado éste aspecto de las recaidas bioquimicas del paciente (por PSA alterado), posterior a diversos tipos de tratamientos.

PSA, POSTERIOR A PROSTATECTOMIA RADICAL

TIPS

1) EL PSA ES EL PARÁMETRO MÁS UTIL, PARA SEGUIR EL STATUS CLINICO DE PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL POR CÁNCER PROSTÁTICO. Su desaparición posterior a cirugía indica que tanto los tejidos prostaticos benignos como los tejidos prostaticos malignos han sido extirpados. Se considera que el tener niveles indetectables de PSA posterior a cirugía por al menos 5 años es indicativo de curación.

Se aconseja que la primera determinación del PSA posterior a cirugía sea entre el primero y el tercer mes postoperatorio y posteriormente cada 3 meses.

Lange en 1989 refirió que la totalidad de los pacientes que en el periodo postoperatorio tenían más de 0.4 ng/ml tenían recurrencia clínica.

Se estima que entre el 15 al 40% de pacientes sometidos a cirugía radical con estadios clinicos T1-T2 (cáncer prostatico localizado) tendrán cifras detectables de PSA y/o elevaciones del PSA en los primeros 5 años del postoperatorio.

En un trabajo de investigación publicado en el JAMA año 1999 muy interesante, Pound, Partin, Eisenberger, Chan, Pearson y Walsh analizaron la historia natural de la progresión del cáncer prostático en pacientes con recaidas bioquimicas (elevación del PSA posterior a tratamiento definitivo) que se convertirían en metastasis y los llevaria inclusive a la muerte. Refieren que...

EL 35% O MAS DE LOS HOMBRES OPERADOS DE CANCER PROSTATICO (CIRUGIA RADICAL RETROPUBICA O PERINEAL) TENDRAN NIVELES DE PSA ELEVADOS (RECAIDA BIOQUIMICA = RECURRENCIA TUMORAL), EN LOS PRIMEROS 10 AÑOS SIGUIENTES A LA CIRUGIA PROSTATICA.

Lo que siempre ocurre en éstas circunstancias es que tanto el médico como principalmente el paciente, querrán saber qué se deberá hacer en ésa circunstancia no anhelada por ninguno de los dos, es decir que tipo de terapia deberemos agregar a nuestro enfoque del caso.

¿Deberemos dar Radioterapia u Hormonoterapia, o ambas o alguna otra modalidad de tratamiento?

¿Qué tiempo de sobrevida tendrán nuestros pacientes en ésas delicadas circunstancias?

Para responder a éstas interrogantes investigadores como Partin se han dado a la tarea de crear TABLAS o nomogramas de predicción para poder estimar las probabilidades de extensión de la enfermedad (a ganglios, a vesiculas seminales, hacia la capsula prostatica traspasandola) antes de la cirugia radical, tomando en cuenta el PSA total, el score Gleason y el estadio clínico.

Pero el grupo de Pound previamente mencionado crearon un algoritmo para poder estimar las posibilidades de cada paciente de permanecer “libre de enfermedad recurrente y/o metastasica” tomando en cuenta el score Gleason, el estadio patologico y el tiempo en que ocurre la primera elevación del PSA y el tiempo en que sucede la duplicación de los valores del PSA (PSA dT).

El tiempo que estimaron para que una recurrencia bioquimica se convirtiera en metastasis era de 8 años.

Cuando el momento de recaida bioquimica sucede antes de los 2 años de haberse practicado la cirugía, con un score Gleason de 8,9 y 10 y un PSA DT (doubling time) de 10 meses, fueron considerados factores primordiales en el desarrollo de metastasis. Otro dato interesante de este trabajo es que desde el momento en que la enfermedad metastasica prostatica se ha desarrollado, el promedio de años de sobrevida son 5 años.

ENTRE LOS TIPS PRACTICOS DEL TRABAJO DE POUND TENEMOS QUE SI EL PACIENTE TIENE UN AUMENTO DEL PSA EN EL PRIMER AÑO DE OPERADO, CON UN SCORE GLEASON AGRESIVO (8, 9 Y 10) CON HISTOPATOLOGIA DANDO CÁNCER PROSTATICO EN VESICULAS SEMINALES O GANGLIOS ILEOPELVICOS SE DEBERÁ DAR RADIOTERAPIA AL LECHO PROSTÁTICO.

Walsh recomienda hacer gammagrafía osea anualmente, sin considerar los niveles de PSA ya que se han visto casos donde con un PSA por debajo de 10 ng/ml, hay metastasis óseas. Se recomienda entonces hacer anualmente radiologia toracica, TAC abdominopelvico y gammagrafia osea. No se recomienda hacer biopsias del lecho prostatico ya que una biopsia no excluirá un cáncer de reducido volumen.

2) La prostatectomia radical, es el tratamiento definitivo más eficiente para pacientes jóvenes con enfermedad clinicamente localizada con valores de PSA "indetectables", siendo ésto el standard de oro para definir la curación.

3) Los rangos indetectables de PSA serán variables, dependiendo de la modalidad del test utilizado.

4) El usar el test del PSA "ultrasensible" (umbral, menos de 0.04 ng/ml) permitirá la detección del fracaso bioquimico en un tiempo más precoz (300 dias) comparado con los metodos usados actualmente (0.1 ó 0.5 ng/ml).

5) Un PSA elevado posterior a la prostatectomia radical, indicará el fracaso del tratamiento y la mayoría de pacientes con patrones progresivos de PSA, aumentará la posibilidad del desarrollo de signos clinicos o enfermedad recurrente.

6) La elevación en el cambio del PSA en el tiempo, es decir PSA velicidad (PSAv), en el score Gleason y en la invasión de las vesiculas seminales o los ganglios linfaticos ileopelvicos, serán los mejores indicadores de recurrencia local o a distancia.

7) La determinacion precisa del sitio de la recurrencia nos permitirá dar la terapia adyuvante apropiada. Por ejemplo Radioterapia para enfermedad localmente recurrente o bloqueo androgenico total, para metastasis a distancia.

Pound-Partin-Walsh, demostraron que la velocidad del PSA (PSAv), el estadio patológico y el score Gleason, son las mejores herramientas para determinar las recurrencias locales, o a distancia, que siguen a una prostatectomia radical. Hacen las siguientes conclusiones:

*Pacientes con enfermedad tumoral de bajo grado de diferenciación, usualmente presentaron recurrencia local.

*Pacientes con vesiculas seminales involucradas por la enfermedad tumoral, generalmente progresaron con metastasis a distancia.

*Pacientes con score Gleason intermedio (5-6-7), tuvieron una distribución mixta en sus recurrencias.

*Una velocidad de PSA de 0.75 ng/ml/año, fué observado en menos del 90% de pacientes con recurrencia local, mientras que el 50% de pacientes con lesiones a distancia tuvieron una velocidad de PSA por arriba de 0.75 ng /ml/año.

*Las variables que mejor distinguen la recurrencia local, de las metastasis a distancia fueron: el tiempo de la recurrencia del PSA (recaida bioquimica), el cual cuando supera los parámetros establecidos como normales (hasta 0.5 ng/dl) dentro de los 2 primeros años de la cirugia radical, podría indicar metastasis a distancia; el score Gleason, en caso de ser superior a 7, es decir 8,9 y 10 y presentar vesiculas seminales y ganglios linfáticos positivos para cáncer prostático, con recaida bioquimica del PSA, podría indicar tambien

metastasis a distancia. Son éstas las variables más importantes desde el punto de vista de indice pronostico.

NUEVOS MARCADORES PARA EL CANCER PROSTATICO

1) Factor I de crecimiento como la insulina (IGF-1)

Es un factor mitogénico para las células epiteliales prostáticas. Existe una asociación entre niveles plasmáticos de IGF-I y el riesgo de presentar cáncer de próstata, independiente de los niveles séricos de PSA.

El radio IGF-1/PSA mejorará significativamente la detección del cáncer prostatico mas que usar solamente el PSA, por lo cual el tener elevaciones de lso niveles de IGF-1 (IGF-1/PSA) no solo estaría asociado a tener mas riesgo de presentar cancer prostatico, sino que puede ser una prueba util para la detección precoz de cáncer prostatico. (Djavan)

2) Kalikreina humana tipo 2 (hK2)

Localizado predominantemente en la prostata, tiene la habilidad de detectar precozmente el cáncer de próstata y aun más de discriminar entre tumores de diferentes grados de diferenciación celular (Gleason). Su presencia se constató en el 71% de pacientes con cáncer de próstata y en el 54% de pacientes con enfermedad benigna.

En un trabajo aparecido en el Journal de Urología en 1998, Becker hace la mención de ésa capacidad de diferenciar entre cánceres prostáticos de diferentes grados de diferenciación celular. Se utiliza en combinación con los niveles de PSA libre.

Se asemeja mucho al PSA en los relacionado a la especificidad del órgano localizado (próstata), se asemeja en secuencia y estructura, en función enzimática y en los factores que regulan su producción.

Tiene una actividad proteasa potente y presenta una actividad enzimática 20.000 veces mayor que la que exhibe el PSA.

Al igual que el PSA la Kalicreina tipo 2 (hK2), es producto especifico de la secreción del epitelio prostático, más que un producto proteico-cáncer específico, generado por la transformación neoplàsica.

Partin, Catalona y Finlay, en una publicación en la revista Urology referente a la detección precoz del cáncer de próstata a través de la utilización de la kalicreina tipo 2 (hK2) no tuvieron resultados prometedores, a pesar de que la combinación de la hK2 y la fracción libre del PSA, si mejora la especificidad para la detección precoz del cáncer prostático.

3) Antígeno de membrana próstata-especifico (PSMA)

Está en plena investigación, sin la aprobación de la FDA norteamericana, al igual que los dos marcadores tumorales precedentes. Su utilidad es para monitorear, las respuestas a los diferentes tratamientos administrados en el paciente con cáncer de próstata.

Es específico para células epiteliales prostáticas bien sean de etiología benigna o maligna. Cuando tengamos elevación del PSMA, estará asociado la progresión o avance clínico de la enfermedad carcinomatosa prostática.

Demostrará su utilidad sobre todo en pacientes con cáncer prostático hormono-resistente u hormono-refractario.

En lesiones con significación premaligna como el PIN de alto grado, el PSA no muestra ningún tipo de cambios para indicarnos la posible presencia concomitante de un cáncer de próstata, pero con el PSMA si hay cambios, por lo cual tendríamos un marcador más efectivo y sobre todo con la posibilidad de adelantarnos en cuanto a diagnostico y tratamiento, con lo que tendríamos posiblemente una repercusión positiva en la sobre vida del paciente. Esto por supuesto, tendrá que ser demostrado por trabajos de investigación de grupos importantes de todo el mundo.

4) <u>N-Telopeptido</u> (telopeptido colágeno tipo I)

Aprobado por la FDA norteamericana, es utilizado para monitorear las metastasis óseas del cancer prostático, son marcadores específicos de la resorción ósea tipo osteoclástica.

Como siempre hemos sabido, el cáncer prostático es radiográficamente osteoblástico, pero desde el punto de vista biológico, en los sitios de metástasis óseas por cáncer prostático, habrá un equilibrio entre la actividad osteoblástica y la actividad osteoclástica.

CRIOTERAPIA y BRAQUITERAPIA EN CANCER PROSTATICO

Ambas terapias podrían ser utiles en pacientes con enfermedad prostatica tumoral órgano-confinada (T1-T2).

La Crioterapia, cuando es utilizada 2 ó 3 veces está asociada, a una altisima incidencia de impotencia (80% en algunas series) y hasta 30% de pacientes necesitarán resección transuretral de tejido necrotico, posterior al procedimiento llevando a incontinencia urinaria posterior al procedimiento en un 15% de los casos.

Se podría decir, que en la actualidad, la Crioterapia podría tener un lugar en el tratamiento de la recurrencia post-Radioterapia y en el tratamiento de la recurrencia postquirurgica. Esto debido a que tanto la prostatectomia de último recurso, posterior a una radioterapia, asi como la Radioterapia despúes de una prostatectomia radical, van unidas a un alto porcentaje de complicaciones, impotencia, incontinencia, fistulas o daños rectales en general.

En cuanto a la Radioterapia intersticial es una terapia atractiva para enfermedad organo-confinada, evitandonos las complicaciones usuales de la radioterapia externa.

Podría tambien, la radioterapia intersticial, tener un lugar en los casos de tratamiento de enfermedad tumoral prostática de alto volumen y la localmente extendida, como parte de un tratamiento adjuvante a la radioterapia externa.

2) TACTO PROSTATICO EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER PROSTATICO

El tacto prostático sigue siendo una de las principales herramientas, con las cuales puede contar el urólogo, para el diagnostico y estadiamiento del cancer prostático, pero su utilidad como método único de detección, es de un valor limitado, por ser un examen dependiente de las habilidades y nociones del examinador.

Esto, hace que disminuya su sensibilidad y a su vez, la especificidad, ambos alrededor del 50%. A pesar de que es un procedimiento médico rechazado por la mayoría de nuestros pacientes y de que tanto su sensibilidad, como su especificidad, no están a la altura de lo que debiera ser, no hay, sin embargo, un solo esquema de diagnostico y detección del cáncer de próstata, que no tome en consideración, en primer lugar, al tacto prostático.

Hace varios años cuando Cooner, sugería un diagrama de estudio urologico (algoritmo), en pacientes con posible cáncer prostático, recomendaba de inicio, la realización del tacto prostático, con determinación de niveles sericos de PSA y la realización de la ecosonografia prostática endorrectal.

Pues bien, a varios años de haber sido dictada ésta sistemática de comportamiento, hoy se ha reducido al tacto prostático y a determinaciones séricas de PSA, de los cuales, dependería la realización o no, de la ecosonografía prostática endorectal, dando con ésto, nuevamente un espaldarazo de confianza, al tacto prostático, tan antiguo como la propia civilización humana.

Sabemos que el tacto prostático, puede palpar solamente, los 180º posteriores de la prostata, por cuanto las paredes rectales, nos impiden llegar a los otros 180º y ésta limitación se puede compensar con la realización del PSA y de la ecosonografía prostática.

Tenemos la ventaja, que de las zonas prostáticas palpadas, posiblemente, la de mejor palpación, es la zona periferica de McNeal, donde es necesario alcanzar la mayor sensibilidad, para la detección del cáncer prostático, que por otro lado, es la zona más frecuente donde se puede conseguir un cáncer prostático.

La palpación de zonas como la zona central y la zona de transición, ésta última como sabemos asiento del crecimiento benigno prostatico, no presentan la sensibilidad de la zona periférica, sin embargo la zona de transición, será mejor palpada, en la medida que aumente el volumen del adenoma prostático.

Por otro lado, sabemos que para el tacto prostatico, es más facil palpar tumores de gran volumen, que tumores de bajo volumen o insignificantes.

Las porcentajes de detección de cáncer a través del tacto prostatico, van del 0.1 al 25% y los rangos de valores positivos predictivos, van del 17 al 31%.

En series de Brawer y de Partin, se ha demostrado, que el tacto prostatico, alcanza cifras de falsos negativos de 50 y 53%, respectivamente y segun Rifkin de un 39%.

La gran limitación del tacto prostático, radica en no poder precisar exactamente la extensión local de la enfermedad, en no poder detectar la enfermedad extracapsular, sabiendo además que la mayoría de las extensiones extracapsulares son de hecho microscópicas, no detectables a través del tacto prostático.

Todos éstos, son hechos que confirman, la baja sensibilidad que tiene el tacto prostático, en poder determinar, si el tumor está o no ubicado, dentro de la glandula.

Un tercio de pacientes diagnosticados con cáncer prostático, por valores anormales del PSA sérico, tendrán un tacto prostático normal.

Por otro lado, hasta un 30% en las mejores series (pero usualmente menos de éste porcentaje), de pacientes con cáncer de prostata, tendrán un PSA normal y el tacto prostático podría ayudar a identificar la enfermedad neoplásica en dichos pacientes, evidenciando la gran importancia que tiene el realizar de manera rutinaria, ambos examenes.

El tacto prostático, subestadiará, más del 50% de los casos que tienen extensión extracapsular del cáncer prostático y subestadiará, un 14% de las vesiculas seminales comprometidas con cáncer prostático, supuestamente localizado (Catalona)

A su vez el tacto prostático, sobreestadiará en más del 17%, a los tumores prostáticos clasificados, como estadio T3 y fallará en diagnosticar el 40% de canceres localizados, que no son palpables (T1c-tumores de la zona de transición), dato, éste último, que nos explicaría, por qué en ocasiones, nos conseguimos con analisis anatomopatologicos favorables, que hubieramos creido iban a ser de peor pronóstico, tanto por los niveles del PSA, como a veces, por las imagenes obtenidas en la ecosonografía prostática endorrectal.

Donde parece haber consenso es en afirmar que cuanto menores sean los valores del PSA (antígeno prostático específico), en éste caso por debajo de 4 ng/ml, menos eficacia diagnostica tendrá el tacto rectal para descubrir posibles patologías tumorales prostáticas.

3) ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL EN CANCER PROSTATICO

Se ha convertido en una de las pruebas más importantes, dentro de la evaluación clínica de los pacientes sometidos a programas de despistaje del cáncer próstatico, no sólo por sus aportes imageneológicos sino por su trascendencia en la toma de biopsias prostáticas dirigidas, las cuales sin duda alguna han incentivado la cirugía prostática radical al tener diagnosticos histopatologicos positivos para cáncer, usualmente en etapas precoces de su evolución clinica (estadio T1-T2).

Siempre se deberá puntualizar, que no deberá utilizarse como prueba única para el despistaje del cancer prostático y que no sustituye al tacto prostático y que más bien, deberá integrarse a la determinación sérica del PSA y al tacto prostático, cuando éstos den resultados anormales, ya que es la unión de los tres que nos dará una especificidad y sensibilidad diagnostica elevada. Se utilizan con transductores endorrectales de 6.5 o 7.5 MHz

INDICACIONES ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL

1) Como parte de la evaluación de pacientes que tienen un tacto prostático anormal, con nódulos duros y no ocasionados por procesos in-

flamatorios (sindromes de prostatitis) o glandulas prostáticas de consistencia petrea o leñosa (con alta sospecha de cáncer).

2) Evaluación de pacientes con solamente un PSA anormal en cualquiera de sus modalidades.

3) Como guía para la realización de biopsias prostáticas dirigidas ecográficamente.

4) En pacientes que habiendosele realizado biopsias prostáticas dirigidas digitalmente y no ecograficamente han sido negativas para cáncer.

5) En pacientes con sintomatología relacionada a la próstata o a las vesiculas seminales, o a la salida vesical, que no esté claramente definida.

6) En pacientes con stress psicológico, por el miedo al cancer en general(cancerofobia) que deseen descartar patologias neoplásicas prostáticas y que en la actualidad, ayudado por la difusión masiva de información acerca del cancer de prostata, ha ocasionado un miedo real hacia la enfermedad, que se verá aliviado con la noticia de una ecosonografía negativa para cancer.

7) En pacientes que al ser estudiados por crecimiento benigno de la glandula, terminarán teniendo en un 15 a 20% de los casos un carcinoma incidental de pròstata (T1),que ameritará estudios complementarios como la ecosonografía prostatica endorrectal.

8) Como parte de los Programas de Detección del cáncer prostático.

9) En familias donde haya antecedentes de cáncer de próstata (historia familiar).

10) Inmediatemente después de haber descubierto un carcinoma incidental de próstata (T1).

11) Para precisar el estadio de un cáncer de pròstata, dado que podría cambiarse radicalmente el tipo de tratamiento en función del mismo.

12) En pacientes que podrían recibir tratamientos definitivos tipo radioterapia o cirugia radical, pero que los aceptan solamente bajo la condición, de que la enfermedad esté mostrando signos de progresión y es aqui donde la ecosonografía es de gran aporte.

En 1992 Siders-Lee publican en (Human Pathology 23(4)344-351 April 1992) un trabajo de investigación donde realizaron ecosonografía prostatica endorrectal en aquellos casos donde había cáncer persistente o recurrente y que habán recibido Radioterapia. En éstos casos el patologo tenía grandes problemas para

poder aplicar los criterios histologicos diagnosticos y ésto debido a los cambios inducidos por la radiación sobre el tejido glandular prostatico que podría confundirse facilmente con un cáncer prostático irradiado.

CRITERIOS ECOGRAFICOS EN CANCER PROSTATICO IRRADIADO

a) Lesiones con caracteristicas hipoecoicas ligeras o moderadas.
b) Margenes anatomotopográficos mal definidos (zonas de McNeal no precisadas).
c) Ecotextura más homogenea que las regiones irradiadas normales.
d) Asociación frecuente con focos hiperecoicos o ecogenicos.

El porcentaje de detección de la ecosonografía prostatica endorrectal para cáncer prostático recurrente postradioterapia es del 71% con biopsias dirigidas. El porcentaje de detección de cáncer prostatico en casos de biopsias prostaticas randomizadas “a ciegas” es menor del 30%, aun cuando ésta última cifra pueda tener ligeras variaciones de acuerdo a la experiencia del medico que realiza las biopsias.

Hay que considerar que los canceres prostaticos irradiados muestran cambios en el score Gleason y en los parámetros biológicos (ploidia del ADN) volviendolos más agresivos.

13) Se podría realizar como seguimiento de la radioterapia definitiva en pacientes que desarrollen progresión clínica de su enfermedad, o desarrollan elevación del PSA sérico (recaida bioquímica), por arriba de 0.2 y/o 0.5 ng/dl, de acuerdo a la escuela urológica seguida.

14) Como seguimiento de cirugía ó prostatectomia radical, si hubiera sospechas clínicas de recurrencia local o elevación de su PSA, o si tuvieramos complicaciones de la salida vesical (contractura de cuello vesical o cicatrización concentrica del cuello vesical).

15) En pacientes con enfermedad metastásica en sitios comunes de siembra a distancia del cancer de prostata, pero en quienes se desconoce la ubicación del tumor primario.

16) En pacientes con nódulos prostáticos hipoecoicos, isoecoicos o ecogenicos, con caracteristicas ecograficas compatibles con una enfermedad tumoral prostatica, en quienes la biopsia previa, ha sido negativa para cancer.

17) En todo paciente que requiera tener una ecosonografía prostática comparativa , para ulteriores evaluaciones.

18) En aquella población considerada de "alto riesgo" (afroamericanos y pacientes con historia familiar de cáncer prostatico, o en pacientes que han tenido elevaciones previas del PSA o han tenido biopsias prostaticas con lesiones premalignas (HAA, PIN de alto grado entre otras) en Programas de Despistaje y Detección Precoz del cancer prostático.

¿TIENE EL CANCER PROSTATICO UN PATRON ECOGRAFICO PARTICULAR?

El patrón ecográfico habitual en la glandula prostática, lo vemos representado en la zona periférica de McNeal, la cual, normalmente es isoecoica y nos sirve como patrón de referencia para identificar la ecogenicidad de las otras zonas anatomo-topográficas de McNeal.

La ecogenicidad de la zona central, es mayor (ecogénica o hiperecoica), que la de la zona periférica, por la presencia de cuerpos amilaceos y porque hay glandulas mas grandes y más reflectivas.

Sin embargo la zona central podría tambien mostrarse hipoecoica, por la presencia de atrofia glandular y tambien podría ser isoecoica.

La zona de transicion, usualmente es hipoecoica, antes que se desarrolle el crecimiento prostático benigno, es decir en pacientes jóvenes por debajo de 50 años.

En la próstata normal, las estructuras fibromusculares, como el estroma fibromuscular, la pared uretral, los esfinteres periuretrales y los conductos eyaculadores tendrán una apariencia hipoecoica, al igual que las vesículas seminales, que normalmente son hipoecoicas.

A pesar de que los tumores en la zona periférica, son hipoecoicos, la reflexión de las ondas ultrasónicas, entre el estroma prostático y los fluidos acinares y el estroma reemplazado por tumor glandular infiltrante, podremos ver en un 25 a 30% de los casos, lesiones hiperecoicas o ecogénicas, que tambien podrían ser cancer.

No nos olvidemos que tambien se han descrito lesiones cancerosas isoecoicas.

Hay un 10 a 15% de probabilidades de que una lesión no-hipoecoica, sea cáncer, con lo cual, debemos quitar de la mente del urólogo-ecografista, la asociación "lesión hipoecoica= cáncer", porque hemos visto, que lesiones, con otras caracteristicas ecográficas, tambien pueden, en definitiva, ser cáncer.

Los tumores anaplásicos, es decir con un patrón histologico, muy indiferenciado, podrían ser ecogénicos o hiperecogénicos, por la fibrosis del estroma, estimulada por el mismo cáncer prostático.

El tumor prostático podría cambiar su patrón ecográfico en relación a la zona anatomotopográfica de McNeal donde se desarrolle.

En la zona de transición, es dificil detectar el cáncer prostático, ya que ésta zona, es por esencia hipoecoica y el hecho de que se puedan ver patologías como cálculos prostáticos, cuerpos amilaceos, adenomas prostáticos y posibles antecedentes quirurgicos de la próstata, podrían confundir al urólogo-ecografista.

Tendremos cáncer prostático, no sólo de apariencia hipoecoica, sino tambien tambien isoecoica e hiperecoica ó ecogénica.

Cuando el cáncer prostático es de bajo volumen, usualmente es hipoecoico. El carcinoma intraductal, tiene una apariencia ecográfica triangular y se disemina a lo largo de los conductos, los cuales están en la zona periférica y en la zona central de McNeal, ambas zonas, en la periferia de la glándula

prostática (glandula externa). Se localiza, en el extremo distal de la uretra prostática y se insinúa hacia la zona del verumontanum, dando con ésto, una apariencia triangular hipoecoica caracteristica.

¿TIENEN LAS IMAGENES ECOGENICAS O HIPERECOICAS DE LA ECOGRAFIA PROSTATICA ENDORECTAL, SIGNIFICACION ABSOLUTA DE MALIGNIDAD EN LA GLANDULA PROSTATICA?

Las imagenes hiperecoicas ó ecogénicas, contienen fibrosis estromal y ésto abre una perspectiva más amplia en la interpretación de las imagenes ecogenicas de la ecosonografía prostatica endorectal.

Según Bree de la escuela urológica de Ann Arbor en Michigan, se describen 4 tipos de patrones histológicos correlacionados al cáncer prostático, con caracteristicas ecográficas hiperecoicas o ecogenicas y son los siguientes:

1) Carcinoma cribiforme con comedonecrosis. Tiende a tener calcificaciones distróficas, vistas como calcificaciones dentro de las lesiones hipoecoicas. Esto es considerado un signo de cáncer avanzado. El crecimiento tumoral, sobrepasará la capacidad de vascularización y por lo tanto ocurrirán las calcificaciones distróficas

2) Desmoplasia o fibrosis estromal (componente musculo liso)

3) Estructuras tipo cristales, en el interior del cáncer o rodeando el cáncer prostático

4) Histología invasiva de bajo grado de diferenciación (grado III, ó Score Gleason 8-9-10)

Uno de los problemas que se nos presenta es cómo podríamos detectar aquellos canceres de patrón ecografico isoecoico, los cuales no podemos verlo por cuanto adoptan el mismo patrón ecográfico del resto del tejido circundante, haciendo dificil su identificación. La respuesta, la podriamos buscar, en los signos secundarios que nos harían sospechar la presencia de una lesión cancerosa.

SIGNOS ECOSONOGRAFICOS SECUNDARIOS EN CANCER PROSTATICO CON PATRON ISOECOICO

a) Asimetria de la glándula prostática, sobre todo de la zona periférica

b) Abultamientos o irregularidades capsulares, o ruptura de la capsula prostática

c) Areas de atenuación ecográfica.

d) Dificultad en poder precisar la distribución anatómica zonal de McNeal, es decir, límites no precisos o confusos, tanto de las zonas internas como de las zonas externas de la glandula prostatica.

e) Nódulos isoecoicos, sin halo hipoecoico circundante, caracteristico de nodulo inflamatorio benigno

f) Alto indice de sospecha por parte del examinador.

g) Apariencia ecográfica "diferente" en un previo examen ecográfico.

h) Crecimientos asimetricos sobre todo de la zona periferica

Cuando en un crecimiento prostático supuestamente benigno, no vemos una clara diferencia o delimitación, entre la glándula externa y la interna, debemos pensar en la posibilidad de una patología tumoral prostática (Rifkin)

CORRELACION ECOGRAFICA-HISTOPATOLOGICA EN EL CANCER PROSTATICO

No existe la menor duda de que podremos tener una correlación entre el grado de diferenciación celular que tenga el tumor y la apariencia que dicho tumor pueda exhibir en la ecografía prostatica endorectal

En estudios de investigación del Baylor College, en Houston, se determinó, la apariencia del cáncer de próstata, a través de ecosonografía prostática endorrectal y se correlacionaron las imágenes ecográficas, con el examen histopatológico global de la próstata, una vez extraida, a través de cirugias radicales.

Las conclusiones más destacadas, de éstas investigaciones fueron:

1) Tumores no palpables, estadio A(T1), se pudieron detectar ecográficamente en 38% de los casos, debido a que en 20% de ellos, había áreas hipoecoicas. El 44% de los estadios A2, eran hipoecoicos. El 80% de los estadios A1 y el 56% de los estadios A2, tenían patrón isoecoico.

2) En los estadios palpables (estadio T2-T3-T4), el 83%, tuvieron lesiones hipoecoicas.

El Dr Fornage, Jefe de la Sección de Ultrasonido, del Departamento de Radiología del MD Anderson en Houston-Texas, señala que los pacientes con estadio T3, donde conceptualmente el tumor ha penetrado la capsula y es marcadamente asimétrico, el ecopatrón será mixto-heterogeneo, con áreas primarias hipoecoicas con irregularidades capsulares, únicas o multiples.

3) Existe una correlación entre el tamaño de la lesión tumoral (volumen tumoral) y su ecogenicidad. A medida que el volumen tumoral aumenta, aumentará tambien la hipoecogenicidad de dicho tumor.

Sin embargo, aún así, el 19% de los tumores mayores de 2 cm, no pudieron ser visualizados ecograficamente. En un 89% de los casos, tampoco pudieron ser visualizados focos pequeños de tumor, presentes en glandulas prostáticas con un tumor predominante de gran volumen.

4) Los investigadores de la Universidad de Stanford (Stamey-McNeal), aportaron su gran contribución, en demostrar la relación entre el volumen tumoral, el estadio patológico y el pronóstico. Demostraron una fuerte relación, entre el volumen tumoral y la incidencia de extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales y metástasis ganglionares.

Por lo tanto, si pudieramos estimar, de manera exacta, el volumen del tumor prostático presente, pudieramos tener, un dato de significación pronóstica y de gran valor para el estadiamiento clínico del caso respectivo.

Lee, ha propuesto un sistema de estadiamiento, basado en el tamaño del tumor visible ecográficamente. En la mayoría de los casos, el tumor visualizado

ecográficamente, es de volumen menor, que el evidenciado en la realidad en las secciones histológicas.

5) Hay correlación entre la ecogenicidad tumoral y el grado de diferenciación celular. Los tumores hipoecoicos, son más propensos a ser pobremente diferenciados o moderadamente diferenciados, mientras que los tumores isoecoicos, tendieron a ser bien diferenciadas o moderadamente diferenciadas.

Solo el 11% de próstatas con tumores con score Gleason 2-3-4, pudieron ser visualizados por ecosonografía, mientras que el 75% de aquellos con score Gleason 5-6-7, pudieron ser detectados ecográficamente.

EN CONCLUSIÓN, MIENTRAS MÁS DIFERENCIADOS SEAN LOS TUMORES PROSTATICOS, MENOS SE PODRÁN VER DE MANERA CLARA Y PRECISA EN LA ECOSONOGRAFÍA PROSTATICA ENDORRECTAL.

A MAYOR BENIGNIDAD DEL TUMOR, MENOR POSIBILIDAD DE PESQUISA ECOGRÀFICA, SIENDO ÉSTA UNA CARACTERISTICA QUE ENSOMBRECE EL PANORAMA DE LOS CASOS QUE PODRÍAN TENER UN EXCELENTE PRONÓSTICO DE PODER SER DIAGNOSTICADOS PRECOZMENTE.

6) Sabemos que el 30-35% de los tumores prostáticos, en estadios precoces, no podrán detectarse ecosonograficamente.

Los tumores menores de 4 mm, son muy dificiles de detectar y ván más allá de las posibilidades tecnologícas ecográficas actuales.

7) La mayoría de los canceres pequeños, no reemplazan completamente las estructuras prostáticas normales, sino que más bien, se infiltran entre los ácinos normales, produciendo un ecopatrón, practicamente normal.

8) En la experiencia del Baylor College en Houston-Texas, los tumores en estadio A (T1), son isoecoicos en el 59% de los casos y estarán localizados principalmente en la zona de transición.

Por lo tanto, los canceres prostáticos estadio A(T1), son dificiles de distinguir del patrón ecomixto de la zona de transición, al contrario de lo que sucede, con los pacientes que tienen tumores estadio B (T2), donde la mayoría, son facilmente distinguidos por el ecopatrón homogeneo de la zona periférica, donde estarán principalmente ubicados y es aquí donde tiene importancia la toma de biopsias de la zona de transición.

9) Pequeñas lesiones en la zona periferica comprimidas por un gran crecimiento prostático benigno, son bastante dificiles de detectar ecograficamente. Los tumores ecogénicos o hiperecoicos, tambien son difíciles de conseguir y los veremos en carcinomas ductales o comedocarcinomas, ya descritos anteriormente.

10) En relación al PIN (neoplasia prostatica intraepitelial), sabemos que es sinónimo de displasia severa o carcinoma in situ de la próstata, sobre todo cuando es de alto grado. A pesar de que se describe como de patrón

hipoecoico, en la practica clínica diaria ecográfica, no se ha podido detectar facilmente el PIN y ésto debido a que las áreas de displasia severa, son usualmente muy pequeñas y son similares a los tejidos próstaticos circundantes normales.

11) Rifkin y Resnick, en su libro de Ultrasonografía del Tracto Urinario, hacen una comparación, entre la descripción anatómica prostática de Lowsley y la de McNeal, basados en la frecuente utilización, que aún, hoy en día, hacen urólogos de todo el mundo, con la antigua descripción prostática, por la nomenclatura de Lowsley.

Así tenemos, que el lóbulo anterior de Lowsley, se corresponde con el estroma anterior fibromuscular de McNeal, el lóbulo medio de Lowsley, se corresponde a la zona central de McNeal, pero ésta última, es de mayor volumen, extendiendose más posteriormente. Por último, la unión del lóbulo posterior y de los dos lóbulos laterales de Lowsley, se corresponde, con una gran extensión de la zona periférica de McNeal.

DENOMINACIÓN ANTIGUA		**DENOMINACIÓN ACTUAL**
Lóbulo anterior de Lowsley	=	Estroma Anterior Fibromuscular de McNeal
Lóbulo medio de Lowsley	=	Zona Central de McNeal
Unión del lóbulo posterior y de los dos lóbulos laterales de Lowsley	=	Zona Periférica de McNeal
Lóbulos laterales de Lowsley	=	Zona de Transición de McNeal

Los orígenes del cáncer prostático, por lo tanto, están en un 80%, en las zonas externas de la glándula, y de éstas 70%, en la zona periférica y 10% en la zona central (que a pesar de su nombre, forma parte de la glandula externa), 20%, de los canceres prostáticos, estarán originados en la glándula interna, representada en su totalidad, por la zona de transición.

12) En los orígenes del crecimiento prostático benigno, la región interna de la glándula es la que tendrá un rol predominante y de ésta región tenemos que el 95%, está ubicada en la zona de transición y el 5%, estará ubicada en el tejido glandular periuretral.

Las cifras que podrían traducir, la utilidad de la ecosonografía prostática endorrectal, en relación al despistaje para el cáncer de próstata son:

La Sensibilidad, de la ecosonografía prostática endorrectal, tomando en cuenta, todos los estadios del cáncer de próstata, es del 65-95%

La Sensibilidad, de la ecosonografía prostática endorrectal para la detección del cáncer oculto de próstata es del 60-85%.

La Especificidad, de la ecosonografía prostática endorrectal, para todos los estadios del cáncer de próstata, es del 40 -85%

El Valor Predictivo Positivo de la ecosonografía prostatica endorrectal, es del 15-35%.

En conclusión los adelantos en la tecnología aplicada al ultrasonido en todas las áreas, en especial para la urológica, han redundado en una mayor facilidad de operatividad, en una mejor resolución de imágenes y por supuesto en una mayor ayuda para el urólogo en relación al estudio de pacientes, para el despistaje, diagnostico y tratamiento de pacientes con cáncer de próstata.

Como lo vimos en la primera parte de éste segmento, son innumerables las aplicaciones de la ecosonografía prostática endorrectal.

Nos ayudará en la detección precoz del cáncer de próstata, en su estadiamiento y en su monitoreo.

Los seguimientos del paciente bajo tratamiento, por cáncer de prostata a través de la ecosonografía prostática, nos darán, una mayor confianza, tanto a nosotros, como al paciente, lo cual, desde el punto de vista de su calidad de vida, resultará en extremo valioso.

Tambien servirá de base, para la indicación formal de tratamientos coadyuvantes tipo Radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, crioterapia y/o braquiterapia, si fuera necesario.

ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL EN CANCER PROSTATICO

* La ecosonografía prostática endorrectal, es más precisa en la detección de cánceres mayores de 2 mm de volumen, que en aquellos menores de 2 mm.

* La extensión extracapsular del cáncer prostático, pudo ser detectada, sólo en aproximadamente un 60% de los casos.

* La ecosonografía prostática endorrectal, nos permitirá cuantificar el volumen tumoral, así como guiar la aguja de biopsia a la lesión sospechosa, o a la capsula, o hacia las vesiculas seminales y calcular la densidad del PSA (PSAd), al conocer el volumen prostatico.

* Una de las desventajas, fué la variabilidad del observador y la al-ta frecuencia de falsos negativos, debido a la eventualidad de canceres prostáticos isoecoicos o hiperecoicos.

* Sabemos que 14 a 30% de canceres prostáticos, serán isoecoicos y no podrán ser detectados por ecosonografía prostática endorrectal, por lo tanto habrá un porcentaje significativo de canceres prostáticos, que no podrán ser exitosamente biopsiados a través de la guia de la ecosonografía, siendo éste, un punto a favor de la realización de biopsias sistemáticas, no dirigidas por ecosonografia

* Globalmente la ecosonografía prostática endorrectal, tendrá una precisión diagnostica del 65%, una especificidad del 78-98% y una sensibilidad del 58-88% en poder estadiar un caso de cáncer prostático.

Por ende, no debemos basar las evaluaciones de pacientes con cáncer prostático, exclusivamente en la ecosonografía prostática endorrectal.

* Varias entidades pueden dar lesiones hipoecoicas en la ecosonografía prostática endorrectal, como por ejemplo, histología normal, inflamaciones

agudas o crónicas de la próstata, neoplasia intraepitelial prostatica (PIN) e infarto prostático, e inclusive áreas o zonas que usualmente son ecogénicas en ciertas circunstancias son hipoecoicas.

* La utilidad de la ecosonografía endorrectal prostática, se ubica, no solo en los programas de despistaje y detección precoz del cáncer prostático, en los cuales, su utilidad es motivo de controversia, sino en la contribución que presta en aquellos casos que presentan hallazgos anormales o dudosos en el tacto prostático y para la realización de biopsias prostáticas dirigidas (biopsias selectivas). Todo ésto ha contribuido al diagnóstico de cánceres prostáticos de escaso volumen, que sin su contribución hubieran pasado desapercibidos.

* La clave del éxito, no sólo se logra disponiendo del instrumental apropiado y mas actualizado, sino en poder combinar la instrumentación apropiada, con la pericia técnica y clínica aunado a la experiencia y juicio clínico.

* En la anatomía prostática descrita por McNeal, la uretra, sus esfinteres (rabdoesfinter y lisoesfinter) y los conductos eyaculadores son el entramado que soportará las tres zonas glandulares: zona central zona periferica y la zona de transición, que a su vez, son rodeadas por una cápsula prostática y cubiertas en su región anterior por un denso estroma fibromuscular.

* El 75% de los cánceres prostáticos los veremos en la zona periférica y en la zona central y 25% aprox. ocurrirán en la zona de transición.

* Los tumores de la zona periférica son usualmente palpables, porque están a menos de 3 mm de la cápsula, pero un 25% de los tumores de ésta zona, se originarán anteriores al nivel del verumontanum y no podrán ser palpables.

EL 25% DE LOS CANCERES PROSTATICOS NO SE PODRAN VER EN LA ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL, POR LO QUE SE INFIERE QUE SON ISOECOICOS.

* La mayoría de los tumores prostáticos, nacen apicalmente y de hecho el apex de la zona periférica, deberá ser un área importante en la evaluación ecográfica, por cuanto la capsula prostática no rodea el extremo apical de la zona periferica y ésto podría ocasionar, que un cáncer que se origine en ésta zona, pueda diseminarse hacia un área trapezoidal que tiene como límites la uretra, el músculo rectouretralis y la pared rectal, conllevando ésto a un cambio en el pronóstico y al estadio clìnico y patológico de la enfermedad, en etapas incluso precoces.

* La zona central, tiene una incidencia del 5% como sitio de origen del cáncer prostático. La importancia de la zona central, reside en que es el sitio de invaginación de los tejidos del espacio extraprostático, el cual está considerado como la continuación del tejido conjuntivo y vascular que rodean a los conductos eyaculadores, desde la parte externa hasta el nivel del verumontanum.

Por lo tanto la importancia de éste hecho reside en que un tumor prostatico que alcance ésta zona, podría diseminarse con gran rapidez a lo largo de dicha zona y llegar hasta los tejidos adyacentes de la próstata y a la base de la próstata, siendo ésto un factor que ensombrecerá el pronòstico del caso.

TUMORES BIEN DIFERENCIADOS DE LA PRÓSTATA, SON EN GENERAL MÁS HIPOECOICOS QUE EL RESTO DEL TEJIDO NORMAL. LOS TUMORES MODERADAMENTE DIFERENCIADAS SON MÁS ISOECOICAS. LOS TUMORES MAL DIFERENCIADOS, ANAPLÁSICOS, TENDRÁN CARACTERISTICAS O PATRONES MIXTOS DE ECOGENICIDAD, CON PREFERENCIA HACIA EL PATRÓN ECOGÉNICO O HIPERECOICO.

VALOR DE LA ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL

En un estudio de investigación, llevado a cabo por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, uniendo los esfuerzos de varios Centros de Salud de primer orden, determinaron el valor de la ecosonografía prostática endorrectal, para el estadiamiento del cáncer prostático y sus conclusiones fueron las siguientes:

* La ecosonografía prostática endorrectal, es más precisa para estadiar canceres ubicados en el segmento posterior que aquellos ubicados en el segmento anterior.

* Ningun examen por imágenes, que dependa de cambios estructurales grandes para su diagnostico, tendrá un alto grado de precisión, en detectar extensiones microscopicas extracapsulares del cáncer prostatico observados con relativa frecuencia en piezas operatorias posteriores a cirugia radical prostática.

* Ni el tacto prostático, ni la ecosonografía prostatica, son superiores el uno del otro para determinar o estadiar la extensión local del cáncer prostático.

* Se ha determinado que ocurrirán subestadiamientos en el 50% de los pacientes sometidos a cirugia radical prostática por un nodulo tumoral palpable (T2) y ocurrirá subestadiamiento en el 25% de los pacientes con canceres prostáticos no palpables (T1c). Esto es muy importante tenerlo siempre en mente.

* El entusiasmo inicial para la utilización de la ecosonografía prostática, como argumento para estadiar el cáncer de próstata, se ha venido a menos al saberse hoy en día, que las micrometastasis tumorales, más allá de las fronteras de la capsula prostatica, pueden ocurrir, sin que haya cambios en la ecosonografía prostática.

Ser precisos en determinar el estadio clínico del cáncer prostático, es la clave para escoger el tratamiento más apropiado para ése paciente, por lo cual se deduce la importancia que pueda tener para nosotros los urólogos, el poder determinar preoperatoriamente, el punto preciso de extensión local de la enfermedad, para no someter a los pacientes a terapias, que podrían ocasionar una gran morbilidad y que pudieran no ser las mejores alternativas.

Si no que lo digan, la gran cantidad de pacientes, que son operados de cirugias radicales prostáticas y cuyos informes posteriores de anatomia patologica, revelan que dichos casos, tenían extension local a vesiculas seminales, o tenían margenes positivos de la enfermedad, o tenían extensión extracapasular de la enfermedad, o inclusive alcance ganglionar, con lo cual la cirugía radical realizada, no lograría los objetivos para los cuales fué creada (curación sin recaidas bioquimicas) y lo que si se obtendría, es aumentar la

morbilidad del paciente por el procedimiento en sí, afectando negativamente la calidad de vida del paciente operado.

Todo lo cual se hubiera podido evitar si hubieramos tenido a nuestra disposición un examen o prueba clinica, que nos hubiera advertido o aclarado de manera precisa, la posible extensión local del tumor en estudio, antes de tomar medidas terapeuticas definitivas.

CRITERIOS PARA DETERMINAR LA EXTENSION LOCAL DEL CANCER PROSTATICO

Hay criterios que se utilizan para la determinación de la extensión local del cancer prostático y ellos son:

1) Asimetría glandular, el cual es un criterio no muy preciso, por cuanto en el crecimiento prostático benigno, los nódulos hiperplásicos podrían ocasionar el mismo hallazgo.

2) Aumento del diametro anteroposterior de la glandula prostática, medido en el scan axial o transversal de la ecosonografía. Es usalmente consecuencia de canceres prostáticos de gran volumen.

3) Perdida de la capacidad compresiva de la glandula prostática, cuando utilizamos el transductor endorrectal y es debido al aumento de la consistencia de tumores de gran volumen.

4) Abultamiento de la capsula o irregularidades de la misma, con transgresión o penetración de la misma hacia las zonas adyacentes.

5) Perdida de la sombra acústica, que se forma en los limites laterales de la glandula y más si estamos cerca del tumor que ha sido plenamente identificado, lo cual podría sugerir extensión extracapsular del tumor.

6) Las zonas anatomotopográficas de McNeal, no se pueden precisar debido a una gran heterogenicidad ecográfica que no deja definir bien los límites de cada zona.

7) Imposibilidad en definir la región de las vesiculas seminales-prostata (confluencia vesiculo-prostatica), en el scan longitudinal o sagital, debido a la presencia de extensión local del tumor en dicha zona.

CRITERIOS PARA DETERMINAR EL ALCANCE TUMORAL DE LAS VESICULAS SEMINALES POR EL CANCER DE PROSTATA

1) Asimetría vesicular, la cual podría ser tambien un hallazgo no tumoral, visto en afecciones inflamatorias agudas y/o crónicas (sindromes de prostato-vesiculitis), con irregularidad del contorno.

2) Perdida del plano graso (hipoecoico) entre la base de la próstata y las vesiculas seminales.

3) Areas hipoecoicas dentro de las vesiculas seminales, son sospe-chosas de extensión de tumor.

4) Distensión o atrofia de las vesiculas seminales (signo de la adhesión, la cual se produce por la perdida de la reflexión ecográfica, de los planos grasos entre la próstata y las vesiculas seminales y la convexidad posterior de las vesiculas seminales.

4) RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR EN CANCER DE PROSTATA

El gran beneficio de la resonancia magnetica nuclear deriva de su alta capacidad de contraste en tejidos blandos. Si esto lo unimos a su capacidad de imagenes multiplanos, a su variable visión de campo, hacen de la RMN, una herramienta valiosa para las imagenes de la próstata, de los tejidos periprostaticos y de la pelvis (Parivar).

En un estudio multicentrico Bagshaw, estudió el papel de la RMN en la detección y estadiamiento del cancer prostático clinicamente localizado (T1-T2), en relación a la ecosonografía prostática endorrectal y se demostró que la RMN es al menos,tan buena como la ecosonografía prostática endorrectal en la detección y estadiamiento local del cáncer prostático.

La resonancia magnetica nuclear, no podrá diferenciar claramente las zonas anatómicas de McNeal, sino que desde el punto de vista practico se les denominará globalmente como glandula central. Sin embargo en imagenes axiales, se pueden individualizar dichas zonas anatomo-topograficas de McNeal comparandolas con la glandula central en cuanto si tienen más o menos intensidad de señal que la glandula central.

Un detalle de la RMN, es que la capsula prostática punto vital en la determinación del alcance local de la enfermedad, no siempre será completamente delineada.

Con relación al cáncer de próstata hay al menos 2 factores, que afectarán la habilidad de detectar nodulos cancerosos, por la RMN y éstos son el grado de diferenciación tumoral (histológico) y el volumen del tumor.

La intensidad de la señal del cáncer prostático, estará en función de su celularidad y de su diferenciación celular.Tumores bien diferenciados o moderadamente diferenciados crecerán en nodulos de elementos glandulares densamente unidos, con un espacio central muy pequeño para almacenar mucina.

Tumores pobremente diferenciados, tenderán a crecer de manera infiltrativa, causando muy poca distorsión de la arquitectura normal de la glandula y con eso compartir su intensidad con las celulas normales adyacentes, haciendose pobremente visible en la RMN.

Por lo tanto un nódulo canceroso típico, se caracterizará, por ser una lesión hipointensa en la zona periferica de la glandula. Lesiones de alta intensidad (hiperintensas), deberán ser interpretadas con mucho cuidado y precisión especialmente si están ubicados en la glandula central, dado que tambien la mayoría de nodulos benignos del crecimiento prostático, ubicados en ésta región, será tambien hiperintensos.

El volumen tumoral, es el menos importante de los dos factores mencionados arriba, para detectar el cancer.

Un tumor bien diferenciado, tiene sus limites muy imprecisos, por cuanto está intimamente relacionado al tejido normal y por lo tanto la estimación del volumen del mismo, tambien resultará dificil. No habrá correlación entre el tamaño tumoral y el porcentaje de detección.

Cuando el tumor invade la capsula prostática, lo hace habitualmente a las horas 5 y 7 de la esfera del reloj, donde el haz neurovascular, penetra a la glandula. Cualquier perdida de la continuidad, en la capsula prostática, o irregularidad de sus margenes, en proyecciones axiales de la RMN, podría sugerir infiltración capsular.

Cualquier anormalidad de los plexos venosos periprostáticos y alteraciones de las señales de intensidad, en la grasa periprostática, podrían tambien ser evidencias de infiltración capsular.

Las vesiculas seminales, cuando están tomadas por el cancer prostático, tendrán en la RMN, apariencia de lesiones de baja intensidad de señal, dentro de las vesiculas seminales.

Otro de los puntos a favor de la RMN, es la identificación preoperatoria de los haces neurovasculares, por cuanto sería de gran ayuda para planear o no la cirugía radical de próstata. Cualquier desplazamiento lateral de éstas estructuras, o cambios en su intensidad de señal, podría considerarse como diseminación tumoral.

En conclusión, los niveles de precisión de la RMN, son comparables a aquellos de la tomografia computarizada (Narayan). Hoy en día sabemos que la RMN, sobreestimará el tamaño de la lesión en un 44% de los casos e infraestimará el tamaño de la lesión en un 55% de los casos.

Usando espirales endorectales o en combinacion con espirales de fase ordenada, la precisión para diagnosticar extensión tumoral extracapsular es del 82% y para precisar invasion a vesiculas seminales, será del 97%.

Williams, puntualiza que las imagenes compatibles con cáncer prostático localizado, se podrán ver como areas de baja intensidad en la zona periferica.

CARACTERISTICAS DEL CANCER PROSTATICO AVANZADO CON LA RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

* Abultamientos capsulares en la periferia, con perdida de la distinción de la interfase, entre la zona periferica y la fascia de Denonvilliers.

* Diferenciación difusa, entre la región externa y la región central de la próstata, en un área focal.

*Aumento del volumen de las vesiculas seminales, con areas de baja intensidad, particularmente en la unión con la próstata .

* Obliteración del angulo vejiga-vesiculas seminales vistos en las proyecciones longitudinales o sagitales.

La RMN, carece de precisión y tiene una tasa de falsos positivos y negativos del 30%, debido a otras lesiones benignas con apariencia similar, o bien a error del observador.

La RMN, tiene una tasa de precisión diagnostica del 55 a 65% y para detectar enfermedad cancerosa extracapsular, es del 65 a 80%, una de las ventajas de la RMN

En lo que respecta a la precisión de los posibles alcances ganglionares (adenopatias), la tomografía y la resonancia magnética nuclear, tendrán alcances similares.

5) TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA EN CANCER PROSTATICO

La Tomografía axial computarizda (TAC) es un estudio que iniciamente tuvo un auge considerable, pero que en la actualidad se manejan criterios más estrictos, en relación a su contribución en el estadiamiento de pacientes con cáncer de próstata.

En primer lugar, la TAC no podrá diferenciar, crecimientos benignos, de aquellos con cancer prostático en etapas precoces (T1-T2), debido a la sobreposición de los coeficientes de atenuación de los tejidos.

Al examen tomográfico, le es dificil diferenciar, entre inflamación extraprostatica, isquemia y cancer, a pesar de que sí podría visualizar la invasión de tejidos adyacentes o de organos adyacentes, por el tumor prostático y podría detectar la infiltración de la base vesical por el proceso canceroso.

Cuando hay agrandamientos de una vesicula seminal, con obliteración del angulo vesicula seminal-próstata, se considera un signo de invasión o alcance de las vesiculas seminales por el cáncer.

Cuando tengamos un ganglio de 1 a 1.5 cm, en la pelvis, en pacientes con diagnostico de cáncer prostático, se considera como positividad para cáncer.

El grado de precision que tiene la tomografía, para el estadiamiento del cáncer de próstata es de un 60%. La sensibilidad de la tomografía en las evaluaciones de adenopatias, es del 25 al 90% y la especificidad es del 85 al 100% y los rangos de precisión van del 75 al 90%.

6) GAMMAGRAFIA OSEA EN CANCER PROSTATICO

Forma parte de los examenes, que usualmente nos servirán de base para el estadiamiento del cáncer prostático.

Recientes trabajos de investigación, realizado por destacados urologos, han demostrado que por debajo de 20 ng/ml de PSA sérico, es innecesario realizar gammagrafias óseas, por cuanto la posibilidad de metástasis óseas es muy rara (2%) y además ocasionaremos un aumento considerable del costo de los estudios para estadiar a un paciente.

Pero aún así, siempre formará parte de los examenes indispensables para conocer los posibles sitios de extension extraglandular de la enfermedad tumoral prostatica, como lo es el sistema esquelético.

Altamente sensible, pero no especifico, por cuanto, los hallazgos positivos podrían no ser exclusivamente por cáncer (osteoartritis, enfermedad de Paget) y porque tiene un 8% de falsos negativos.

Sabemos que una Rx simple de hueso, podría dar resultados positivos, solo cuando el 50% de la medula ósea, ha sido reemplazada por cáncer. En cambio en el caso de la gammagrafia ósea, con sólo el 10% de reemplazo, ya el estudio, será considerado anormal.

7) BIOPSIA PROSTATICA EN CANCER DE PROSTATA

La condición indispensable para el diagnostico del cancer prostático es la identificación del tejido canceroso prostático, en un especimen extraido de la próstata, usando una tecnica conocida como biopsia prostática, la cual puede hacerse a través de una aguja de trucut, que se coloca en una pistola especial para biopsia (pistola de biopsia), o a través de estudio citológico aspirativo, a través de la aguja de Franzen, éste último usado muy raramente.

No hay ningun otro test clínico,que pueda proveernos un diagnostico preciso y absoluto de cáncer de próstata, como lo hace la biopsia prostática.

"LA REALIZACIÓN DE BIOPSIAS PROSTÁTICAS SISTEMÁTICAS, USANDO ECO-SONOGRAFÍA PROSTÁTICA ENDORRECTAL O BIOPSIAS DIRIGIDAS POR TACTO PROSTÁTICO, EXTRAYENDO CILINDROS DE LA BASE, DEL TERCIO MEDIO Y DE LA PORCIÓN APICAL DE LA GLANDULA, EN LA ZONA EXTERNA-PERIFÉRICA Y DE LA ZONA DE TRANSICIÓN, COMBINADO CON BIOPSIAS DIRIGIDAS POR ECOSONOGRAFIA, HACIA LAS LESIONES HIPOECOICAS, OPTIMIZARÁN LA DETECCIÓN DE CÁNCER PROSTÁTICO" (HODGE)

Sabemos que las biopsias sistemáticas en seis sextantes tienen un porcentaje de falsos negativos entre un 20 a un 30%. Terris (Urology 54 (3)486-489,Sep 1999) demostró que las biopsias prostaticas en seis sextantes son principalmente sensibles para la detección de tumores mayores de 2 cc y en canceres de la zona periferica, que en aquellos tumores mas pequeños y ubicados en la zona de transicion. Esto se traducirá en un aumento en el numero de biopsias y una estrategia diferente en los sitios de biopsia.

Epstein revela que con las biopsias sistematicas se podrían escapar un 25% de los casos de cáncer prostático.

INDICACIONES PARA LA REALIZACION DE LAS BIOPSIAS PROSTATICAS

1) ANORMALIDADES AL TACTO PROSTATICO

1) Zonas prostáticas con aumento de su consistencia, con asimetría glandular o palpación de nodulos al tacto prostatico, aumentados de consistencia o no, sin tener ninguna relación con los valores séricos del PSA, que tenga el paciente. Es decir, las anormalidades del tacto prostático, por sí solas, podrían determinar la realización de una biopsia prostática.

No nos olvidemos como menciona Ballentine-Carter (AUA News Sep-Oct 1999), que las biopsias sistematicas en seis sextantes fueron ideadas originalmente, para los pacientes con tacto rectal sugestivo de cáncer prostatico, por lo que su implementacion en la era actual del PSA, deberá sin duda alguna ser modificada, tanto en el sitio o lugares a biop-siarse, como en el numero de biopsias a realizar, en relacion al volumen que tenga la glandula prostatica. Por lo pronto hoy en día ninguna biopsia deja de considerar 3 muestras de cada lobulo lateral prostatico en sus areas mas posterolaterales (externas) posibles y 2 muestras de la zona de transicion.

2) ANORMALIDADES DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO

Niveles séricos del PSA, que hagan sospechar la presencia de cancer prostático. En relación a ésto, tenemos algunas variantes que son:

a) PSA de 4 ng/ml o más, en pacientes sin prostatitis y sin haber sido sometidos a manipulación urológica. Si hubiera sindrome de prostatitis, se deberá dar de 2 a 3 semanas de antibioticos y repetir el PSA. Si se hizo manipulación, esperar de 1 a 2 meses y repetir el PSA. Nunca se debería proceder a determinadas conductas, basados en un sólo examen de PSA.

b) PSA variando en el tiempo, como el PSA velocidad (PSAv), con más de 0.75 ng/ml/año, basandonos, como mínimo, en tres mediciones realizados en por lo menos, 18 a 24 meses. Sabemos que pacientes con cáncer prostático, tendrán cambios del PSA sérico con mayor rapidez que aquellos que no lo tienen.Recordar que tenemos que seguir el PSA, por el tiempo arriba mencionado, para que podamos descartar que los cambios sean debidos a un crecimiento prostatico benigno.

c) PSA de 2 ng/ml o más, en un paciente tomando finasteride(bloqueante de la 5 alfa-reductasa), al cual no se le había determinado el PSA antes del inicio de la terapia con el finasteride.

En pacientes tratados por 1 año como mínimo, el descenso del PSA es de aproximadamente un 50%. Por lo tanto si tenemos un paciente, al cual no le desciende el PSA un 50% despues de comenzada la terapia con finasteride, o bien presente cualquier elevación del PSA, tomando el medicamento antes mencionado, deberá pensarse que estamos en presencia de un posible cáncer de próstata y por lo tanto se deberán realizar biopsias prostáticas.

3) <u>CRECIMIENTO PROSTATICO BENIGNO</u>

Pacientes que teniendo crecimiento prostático benigno y en quienes se sospeche la posible presencia de cancer prostático por razones clinicas, o por la presencia de metástasis a distancia de origen desconocido, o por resultados anormales del PSA, sin causa aparente

4) <u>EN CASO DE RECURRENCIA TUMORAL</u>

En pacientes con ecosonografias prostáticas compatibles con recurrencia siguiendo a tratamientos definitivos (cirugias radicales o tratamientos de radioterapia), en quienes el tacto prostático, es normal.

5) ANORMALIDADES SUGESTIVAS DE CANCER EN LA ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL

Como mencionamos en páginas precedentes, si el paciente presentara criterios ecograficos sugestivos de cáncer prostático, deberá ser sometido a biopsia prostatica guiada por ecosonografía prostatica endorrectal, independiente de los hallazgos al tacto prostatico.

Pacientes con cambios en la ecografía prostática endorrectal, con-comitante con anormalidades al tacto prostático, tambien serán candidatos a biopsia prostatica.

Pacientes sin anormalidades en la ecografía prostática endorrectal, ni anormalidades en el tacto prostático, pero con elevaciones importantes del antígeno prostático especifico.

NO DEBEMOS OLVIDAR QUE EL 20% DE LOS CÁNCERES PROSTATICOS DE LA ZONA PERIFERICA NO SERAN PALPABLES Y EL 8% DE LOS CANCERES PROSTÁTICOS PALPABLES, SON ISOECOICOS EN LA ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL.

¿CUANDO DEBEMOS REPETIR UNA BIOPSIA PROSTATICA?

1) Cuando en la biopsia(s) anterio(es) prostática(s), se obtengan informes patológicos ambiguos o con diagnosticos de "atipias" o "hiperplasia atípica", ya que en un porcentaje considerable de casos existirá la presencia de un adenocarcinoma prostático concomitante, sin considerar los niveles del PSA.

2) Cuando hay que considerar la toma de muestras de la zona de transición derecha e izquierda, en casos de elevaciones persistentes del PSA, con tacto prostático y biopsias prostáticas previas negativas.

3) Cuando tengamos un tacto prostático sugestivo para cáncer.

4) Cuando tengamos un tacto prostático normal, pero con PSA sérico, persistentemente elevado, de 10 ng/ml o más, medidos entre 2 a 6 meses de haber realizado la primera biopsia prostática.

5) Cuando tengamos pacientes con tacto prostático normal, pero con PSAd igual o mayor de 0.15, concepto que podría estar cambiando a 0.10 ó 0.12

6) Cuando tengamos un tacto prostático normal, niveles de PSA sérico de 4 a 10 ng/ml, pero con una velocidad de PSA, mayor de 0.75 ng/ ml/año, basado como minimo en tres medidas realizadas aproximadamente en 18 a 24 meses de seguimiento.

7) En un excelente trabajo de investigación, Babaian del MD Anderson concluye, que los valores de PSA y los valores de PSA volumen-relacionado, son los mejores parámetros de predicción, para tomar la decision de repetir una biopsia.

Por otro lado es indispensable saber que no todos los cánceres prostáticos son facilmente detectables por biopsias sistemáticas de próstata al azar.

“LA AUSENCIA DE CÁNCER PROSTÁTICO EN BIOPSIAS PROSTÁTICAS NO DESCARTARÁ LA PRESENCIA DE CÁNCER PROSTATICO INCLUSO HISTOLOGICAMENTE AGRESIVO, DEBEMOS SABER QUE UN TERCIO DE LOS CÁNCERES PROSTATICOS NO SERÁN DETECTADOS POR LAS BIOPSIAS SISTEMATICAS PROSTATICAS”

8) Otra indicación para repetir una biopsia prostática, es cuando no tengamos una buena tecnica de preparación de la muestra (por ejemplo hipercoloreada, lo cual no hace posible precisar los detalles finos histo-patologicos que podrían llevar al diagnostico de cáncer) y haya criterios para pensar en la presencia de cáncer prostático (PSA elevado, ecosonografía sugestiva de cáncer y/o tacto sugestivo de cáncer) y no tengamos los bloques de la inclusión en parafina, por lo cual se haría necesario repetir la biopsia.

Teoricamente, es obvio que al repetir una biopsia, aumentaría el riesgo potencial de detectar canceres prostáticos clinicamente insignificantes. Sin embargo, Babaian, concluye que las biopsias repetidas, son útiles para detectar canceres clinicamente significativos y que el valor absoluto de 4 ng/ml del PSA, es superior a todas las otras variantes del PSA, pero que de todas ellas, la más precoz en positivizarse, es la que relaciona el rango de referencia volumen-especifico.

No debemos olvidar que tanto la sensibilidad como la especificidad de las biopsias prostáticas, han sido dificiles de precisar.

La realización de las biopsias prostáticas podría causar complicaciones inherentes al procedimiento y tambien podría alterar la calidad de vida (QOL) del paciente, evidenciado por los efectos que su indicación logra en el aspecto psicológico de los pacientes.

Antes del procedimiento, sus efectos se notarán en el área sexual, observandose una disminución de la frecuencia de las relaciones sexuales, así como estados de ansiedad.

Durante el procedimiento, observaremos ansiedad, dolor y molestias en el área perineal y prostática y en caso de penetrar la uretra veremos sangre en el meato uretral.

Despues del procedimiento podremos observar dolor en el area de la biopsia, dolor perineal, dolor pélvico, hematuria, hematospermia la cual puede durar semanas, sangramiento rectal (hematoquesia), dificultades miccionales, con o sin retención de orina, que podría llegar a la retención aguda de orina en muy pocos casos. Tambien podríamos observar fiebre con infeccion urinaria leve, moderada o grave, pudiendose llegar a la sepsis en casos muy esporádicos,tendremos tambien en el periodo postbiopsia, deterioro de las relaciones sexuales por disminución de la libido y ansiedad por los posibles resultados negativos de la misma.

Por todo lo antes mencionado es obvio que los efectos de la biopsia prostatica es significativa, por lo cual debemos enfocarlas de la mejor manera posible y con las consideraciones psicológicas-emocionales que se merece.

Es util mencionar otro procedimiento conocido como aspiración con aguja fina o FNA, la cual presenta numerosos puntos a destacar. El primero es que para obtener excelentes resultados se necesitará un excelente citopatologo, con entrenamiento adecuado lo cual es dificil, ya que es una tecnica que no es adoptada ampliamente por los urólogos, lo cual secundariamente afectaría el entrenamiento de cualquier patólogo que quisiera dominar la tecnica.

Tiene una tasa de falsos positivos debido principalmente a la presencia de hiperplasia atipica y de PIN focal, lo cual es dificil distinguir citologicamente del cancer. Esto evitará a que se practiquen biopsias por trucut, para esclarecer el caso y tener bases más firmes para la toma de decisión.

Otro problema del FNA, es la descripción en ocasiones indeterminada o imprecisa de los informes, por ejemplo atipia o sospecha de malignidad. Tiene sin embargo, una especificidad del 97% y una sensibilidad del 95%, cuando se puede contar con un excelente citopatólogo.

Volviendo a la biopsia prostática, el especimen que se obtiene del paciente en la biopsia, se extrae a través de un procedimiento conocido como biopsia sistemática en seis sextantes. Esto quiere decir, que se extraen de una manera ordenada, seis cilindros de tejido prostático, de las zonas apicales, medias y basales, tanto derechas como izquierdas, de las zonas posterolaterales prostaticas, con o sin la guia de la ecosonografía prostática endorectal .

En la actualidad, se le agregan a los seis cilindros anteriores, dos biopsias más (de la zona de transición de McNeal), que es la zona donde se desarrolla el adenoma prostático. No debemos olvidar que hay un 10 a 20% de los tumores, que podrían originarse de ésta zona.

Es útil mencionar, que en la realización de las biopsias convencionales en seis sextantes, usualmente dejamos de biopsiar zonas como la zona periférica de la linea media, el asta anterior de la zona periférica y la parte anterior de la zona de transición, según la descripción anatomotopográfica de McNeal, por lo cual es útil agregar éstas zonas a las biopsias usuales, con lo que estariamos incrementando la posibilidad de obtener resultados positivos para cancer y con ello dar un mejor enfo-que de tratamiento. Estas son recomendaciones dadas por el grupo de Troncoso-Babaian (MD Anderson-Houston) y presentadas en el AUA Meeting de Dallas 1999.

Por otro lado Wallen menciona y sugiere que en lugar de realizarse el procedimiento convencional de las biopsias sistemáticas en seis sextantes usuales, se lateralicen más y se conviertan en biopsias en seis sextantes pero laterales, con lo cual según Wallen, aumentará ligeramente la detección del cáncer prostático.

La tesis de la lateralidad en las biopsias se vé reforzada por la escuela del Johns Hopkins de Baltimore, donde Epstein y colaboradores mencionan la utilidad de realizar biopsias prostáticas más posterolaterales para aumentar el porcentaje de detección del cáncer.

Otros métodos se han ideado para la toma de biopsia prostática, con la intención de aumentar la detección de canceres, sobre todo clinicamente significativos.

Tenemos la denominada "Biopsia sistemática de las 5 regiones prostáticas", las cuales, además de las previamente mencionadas, se le agregarían 2 biopsias más, obtenidas de las regiones más laterales de la glandula y tres de la zona media prostatica.

Se harían entonces al menos 13 biopsias por paciente, que son tomadas, cuando la prostata tiene un volumen de menos de 50 grs y alrededor de 18 biopsias por paciente, cuando el volumen prostatico supera los 50 grs(Eskew). En 1997 el mismo autor publicó en el Journal de Urología un trabajo donde recomendaba adicionar 7 biopsias a las ya conocidas biopsias en seis sextantes y la detección del cancer prostatico aumentaba en un 35%.

Aqui debo mencionar, los excelentes trabajos de investigación, llevados a cabo en Stanford, por el Dr McNeal, creador de la nomenclatura actual de la anatomía zonal, el cual ha tratado de identificar los patrones de crecimiento y de diseminación del cancer prostático.

La diseminación transversal de la enfermedad, es siempre mayor que la diseminación anteroposterior (que es la dirección tomada por la mayoría de las biopsias realizadas bajo guia ecográfica endorrectal) y el crecimiento, es hacia la base de la glandula y proporcional a la diseminación transversa, aun cuando con las nuevas tecnologías ecográficas, podremos realizar biopsias prostaticas tanto en posición anteroposterior (axial) como en posición longitudinal (sagital).

De los canceres de la zona periferica el 94%, se extienden transversalmente a lo largo de la capsula, la cual es importante incluirla en las biopsias tomadas por lo cual se aconsejaba extender más lateralmente las biopsias que se hacen en las zonas más externas (Stamey-McNeal).

Todavía no se ha determinado internacionalmente el número de biopsias necesarias para asegurar la detección del cáncer prostático en pacientes que no tengan anormalidades en el tacto prostático. Lo que si es ya un hecho aceptado por todas las escuelas oncologicas, es alcanzar con la biopsia las zonas mas laterales de la región periferica de la glandula, sumadas a la region parasagital de la linea media. Se recomiendan entonces 10 a 14 biopsias dependiendo por supuesto del volumen glandular prostatico.

Joseph Presti Jr ha demostrado que la estrategia de 6 biopsias prostaticas no es adecuada para todas las glandulas prostaticas. Recomienda de 8 a 10 biopsias (Norberg con 8 biopsias tenía un 96% de detección de cáncer prostático) y Chang con 10 biopsias alcanzaba tambien un 96% de detección de cáncer prostático).

Presti sugiere que se hagan además de las 6 biopsias prostaticas usuales en la zona periferica, 4 biopsias adicionales a las zonas mas laterales de la zona periferica y de las zonas mas laterales de la zona de transicion. En conclusion sugiere biopsias del apex prostatico, del lobulo medio,de la glandula media, de la glandula media lateral, y de la base lateral, y adelanta la posibilidad de que en un futuro cercano el numero de biopsias sea posiblemente determinado por el volumen o tamaño prostatico y por los niveles de PSA. Refiere Presti Jr que con las biopsias tradicionales en 6 sextantes se “pierden” mas del 20% de los canceres prostaticos existentes.

Recomienda eliminar las biopsias en la zona media basal ya que lo que se extrae son especimenes de la zona central (con una bajisima deteccion de cáncer).

Catalona en el Journal de Urologia de Enero 2000 recomienda 12 biopsias prostaticas ya que las biopsias en seis sextantes fueron inadecuadas en el 46% de los pacientes con glandulas de 30 cc o menos y en el 64% de pacientes con galndulas mayores de 30 cc.

Con 12 biopsias se incrementará un 37% la detección de cáncer prostático y no hubo aumento de las complicaciones excepto la hematoquesia y la hematospermia.

Ya sabemos que la región media de la zona periférica de McNeal, es la menos probable a ser afectada por canceres prostáticos menores de 4 cc.

Por otro lado, se sabe que las virtudes de la ecosonografía prostatica endorectal como guiador de biopsias prostaticas dirigidas, deja mucho que desear y escuelas como la de Stanford, entre otras, se preguntan si el hecho de

detectar un 35% más de casos con cáncer, no sea en realidad debido más al número de biopsias realizadas (cada vez en mayor cantidad), que a la región seleccionada para la biopsia.

Es probable, refiere Stamey que se necesite un algoritmo, para determinar el numero ideal de biopsias, que sean necesarias realizar de acuerdo al volumen prostático.

Se sabe tambien que los canceres de la zona de transición menores de 4 cc, estarán casi exclusivamente ubicados en el tercio anterior de la zona de transición. Esta ubicación es extremadamente dificil de poder incluir en una biopsia de la zona de transición, guiadas por ecosonografía. Se aconseja entonces realizar la toma de biopsia por via transuretral de la zona de transicion más proximal al cuello vesical, desde la hora 11 a la hora 1 de la esfera del reloj, la cual de dar positiva para cancer, se procedería a la realización de la prostatectomia radical.

Un 40% de los hombres de 65 años podrían tener un cancer invasivo de próstata y solamente el 8% tendrán un cáncer mayor de 0.5 cc de volumen, que lo haría "clinicamente significativo" (Stamey).

Muchas trabajos de investigación acerca de los resultados de la prostatectomia radical, reportan en el 11 a 30% de las glandulas prostaticas extraidas, volumenes de cancer menores de 0.5 cc.

"EL RIESGO QUE REPRESENTA, QUE 1 DE CADA 4 PROSTATECTOMIAS RADICALES QUE REALIZEMOS, SEAN INNECESARIAS, ES POR SUPUESTO DIGNO DE PREOCUPACIÓN" (STAMEY)

Es decir, vale le pena que afinemos lo mejor posible, el tipo de cáncer que podamos detectar, para lograr que el tratamiento vaya dirigido, a aquellos canceres "clinicamente significativos" y no que estemos de manera equivocada pesquisando canceres que sean "clinicamente insignificantes" y que sin duda alguna, no comprometerían la vida del paciente.

Por otro lado Terris del Centro Medico de Veteranos de Palo Alto, en unión con la Stanford University, demostró que las biopsias sistemáticas de rutina de la zona de transicion y de las vesiculas seminales, no se justifican.

Es util mencionar, que la utilización de Ecosonografía-color-Doppler, no modificará la politica de biopsias prostáticas.

En un trabajo interesante publicado en el Journal de Urología, Fowler, Condon y Terrel analizaron el diagnostico de cáncer prostático con PSA por arriba de 10 ng/ml, donde los resultados de las biopsias prostáticas habían dado resultados negativos para cáncer.

La causa más probable que existía de la negatividad de las biopsias, era en primer lugar que no se había tomado adecuadamente las biopsias al no recoger muestras de la zona periferica prostatica, o bien a que el tumor prostático estaba asentado en la zona de transición (25% de los cánceres prostáticos) se originan en ésta zona.

Los autores concluyen que al menos el 30% de hombres con PSA por arriba de 10 ng/ml y biopsias negativas de la zona periferica, tendrán cáncer prostático. Y en ésos casos, el 50% tendrán cáncer prostatico en la zona de

transición, por lo cual se hace indispensable la toma de biopsias de dicha zona anatomotopográfica.

Por otro lado, en Urologic Oncology 1996, se concluyó, que las biopsias randomizadas sistemáticas, podrían ser claramente superiores, a las biopsias dirigidas por ecosononografía prostática endorrectal, para la detección del cáncer prostático.

Cuando es un experimentado ecografista quien realiza la biopsia dirigida, habrá un aumento en la detección del cancer en un 9%, pero deberá asociarse a biopsias sistemáticas randomizadas, para maximizar la detección del cancer y sobre todo para tener una adecuada confirmación de la bilateralidad de la enfermedad.

Posteriormente, al llegar al patólogo, éste hace las interpretaciones de la biopsia que incluyen, criterios de anaplasia nuclear y desorden de la arquitectura acinar normal. Tambien se especifica si hay o no, invasión de los espacios perineurales.

Epstein, del Hospital Johns Hopkins de Baltimore, recomienda ser lo más preciso y extenso posible en los informes de las biopsias prostáticas, ya que nos dará una cantidad de información útil para ser utilizada como índice pronóstico de la evolución de la enfermedad.

Es fundamental hablar con el patólogo para motivarlo en la posible presencia de cáncer, por las causas que sean, bien sea por hallazgos al tacto rectal, o por hallazgos en los valores del antígeno prostático específico, o por hallazgos en la ecosonografía prostática endorrectal, lo cual motivaría más al patólogo y podríamos obtener resultados bastante útiles para nuestro caso clínico.

Es el caso de encontrar en la biopsia la presencia de PIN de alto grado, lo cual sucederá en el 4 al 5% de los casos. Esto estará unido hasta en un 50% de los casos, con el hallazgo de un cáncer prostático en biopsias posteriores.

En la correlación de los grados histológicos de la biopsia prostatica previa a la cirugia radical y el especimen de la cirugia radical, se nota que a mayor score Gleason, mayor correlación biopsia previa-especimen final.

Uno de los aspectos que siempre ha inquietado a los cirujanos urologos y sobre todo a los patólogos es saber si el diagnostico que se dá, en base a la muestra recibida de la biopsia prostática, pueda ser o no fidedigna.

Menciona Epstein, que una sola muestra de biopsia prostatica (es decir un fragmento), representa una 10.000 parte, de la glandula prostática total y aún así, es útil, por pequeña que sea la muestra, referir el grado histológico, tanto el patrón primario como el patrón secundario, en el score Gleason.

En una palabra, el patólogo no deberá ignorar o pasar por alto, ningun tipo de información de la biopsia prostática en cuestión, aunque sea una sola muestra.

Otro aspecto de importancia tanto para el urólogo como para el patólogo, es cómo cuantificar la extensión del cáncer prostático en las muestras recibidas e informadas.

Como sabemos ésto se realiza mencionando de manera simple cuantos especimenes de biopsias fueron positivos para cáncer, lo cual se co-

rrelacionaría con el alcance a las vesiculas seminales, con el volumen tumoral en la prostatectomía radical, con la extensión extraglandular, con el score Gleason del especimen de la prostatectomia radical, con el status de los margenes quirurgicos de la prostatectomía radical, con el tiempo de negatividad postoperatoria a la progresión de la enfermedad.

La extensión del tumor tambien puede ser cuantificado en milimetros de cancer prostático en la muestra. Otra forma de determinar la extensión del cáncer prostático en las muestras de la biopsia prostática, es mencionar el porcentaje de cancer prostático en la muestra informada.

INVASION PERINEURAL

La invasión perineural, es uno de los requisitos para que el cáncer prostático se extiende fuera de los límites glandulares y muy frecuentemente lo veremos descrito en los resultados de las biopsias que día a día realizamos en nuestra practica diaria, pero con toda seguridad, no se le dá la trascendencia que debería tener, ya que del 60 al 90% de los casos donde exista cáncer prostático con invasión perineural habrá alcance extraglandular del mismo, con todas las repercusiones y consideraciones que ésto conlleva, sobre todo al momento de estar realizando la cirugía radical, ya que su presencia podría indicar formalmente la realización de la extirpación de los haces neurovasculares sin hacer entonces una cirugía con preservación de los haces y por ende de la potencia sexual.

La extensión extraglandular del cancer de prostata que se vé en 1/3 de los pacientes con cáncer prostatico localizado (T1-T2) se produce en las areas donde los nervios penetran a la capsula prostatica haciendo probable la tesis que la invasion perineural favorecerá o facilitará la diseminación extraprostatica del cáncer.

La utilidad que pueda tener la invasion perineural se verá en la capacidad de predecir estadios patologicos finales, predecir recurrencias del PSA posterior a cirugia radical prostatica, predecir metastasis ganglionares y predecir si el paciente podría o no tener alcance hacia los haces neurovasculares.

Por lo tanto tener el diagnostico de invasion perineural en las biopsias prostaticas preoperatorias será de trascendental importancia.

Sumados al score Gleason la invasión perineural puede considerarse un indicador de alto riesgo de presentar una enfermedad sistémica.

No nos olvidemos que la inervación prostática se considera una de las vias de diseminación extraprostática de la enfermedad cancerosa. Tiene entre 90 y 96% de porcentaje de especificidad en predecir una penetración capsular del cáncer (trasgresión capsular) uno de los limites o fronteras para considerar un cáncer prostatico localizado. En 1993 apareció en la prestigiosa publicación Am J Surgery Pathol un trabajo de Bastacky sobre dicha relación.

Esto por supuesto está sustentado por numerosos trabajos de investigación, donde la extirpación de los haces neurovasculares en pacientes con cáncer prostático e invasión perineural disminuirá la incidencia de márgenes positivos.

Pero a su vez es importante aclarar, que cuando las biopsias prostáticas no reflejen la presencia de invasión perineural, no significa que dicho caso clínico no tenga tambien alcance extraglandular de la enfermedad cancerosa prostática, ya que aproximadamente hasta en un 45% podríamos tener extralimitación glandular del cáncer recien diagnosticado.

El Departamento de Urología y Patología de la Universidad de Columbia (Olsson, Rubin, Katz) acaba de publicar un trabajo retrospectivo que es de suma importancia en relación a la capacidad predictiva de la invasión perineural en las biopsias prostaticas por trucut en relación a la posible recurrencia tumoral, posterior a tratamientos como la cirugía radical prostatica. Estudiaron 319 pacientes desde al año 1993 hasta el año 1998 y sus conclusiones fueron que la presencia de invasión perineural en los fragmentos de biopsias prostaticas por trucut tienen una capacidad de predecir la recurrencia del PSA (recaida bioquimica) en pacientes sometidos a cirugia ablativa radical de prostata.

Su presencia estaría tambien correlacionada con la posibilidad de extensión extraglandular de la enfermedad cancerosa, con lo que se estaría planteando la posibilidad de darle a éstos pacientes terapias combinadas, es decir no solamente cirugia radical sino tambien darle de manera coadyuvante terapias de tipo radioterapia y/o terapia antiandrogenica, y/o ambas.

Se utilizan entonces, clasificaciones usadas internacionalmente, como por ejemplo las de Gleason, las del MD Anderson y tambien se usa un sistema de gradación, que se denomina score Gleason, donde se precisan los dos patrones arquitecturales predominantes, de los acinos glandulares malignos y entonces al patrón primario y al secundario, se le asigna una calificación del 1 al 5, por parte del patólogo y se suman ambas (1 el más diferenciado y 5 el menos diferenciado).

Tumores con score Gleason de 2-3-4, son considerados bien diferenciados, con score Gleason 5-6-7, son considerados moderadamente diferenciados y con score Gleason 8-9-10 , pobremente diferenciados.

Esto tiene un gran valor para el urólogo, que los interpretará y en base al estadio, al grado de diferenciación se tomará las conductas adecuadas, para cada paciente.

Una vez conocido el parámetro de la diferenciación celular, el urólogo deberá estadiar a dicho paciente, es decir, determinar el alcance o extensión de la enfermedad, bien sea local, regional o a distancia.

Esto significa, que debemos realizar otras pruebas, que nos permitan ubicar en el estadio correcto, al paciente en estudio. No nos olvidemos que el subestadiamiento, es muy frecuente, en lo relacionado al cáncer de próstata.

¿QUÉ HACER CON UN PACIENTE QUE TENGA VALORES PROGRESIVAMENTE CRECIENTES DE PSA TOTAL Y % DE PSA LIBRE (RADIO PSA LIBRE/TOTAL) Y QUE SABEMOS QUE NO TIENE OTROS FACTORES PROPICIADORES DE ELEVACION DEL PSA Y QUE NO PODEMOS FINALMENTE DIAGNOSTICAR COMO CANCER PROSTATICO PORQUE LAS BIOPSIAS TANTO DIRIGIDAS COMO AL AZAR, TANTO EN LAS ZONAS EXTERNAS COMO INTERNAS SALEN CONSTANTEMENTE NEGATIVAS?

Podrìas hacer lo que a continuaciòn mencionamos, a saber:

1) ¿Reexaminariamos las biopsias, o se pediria al patologo rehacer los cortes con los bloques celulares originales pero con coloraciones mejor realizadas o con coloraciones diferentes?

2) ¿Esperariamos.....pero cúanto tiempo?

3) ¿Seguiriamos haciendo biopsias cada 6 meses con las repercusiones ya conocidas sobre la calidad de vida del paciente, o variariamos las estrategias en la toma de biopsias, para mejorar la detección del cáncer?

Cambiar las estrategias sería realizar 8,10 o 12 biopsias laterales prostaticas en areas o zonas perifericas y 2 de ellas en la zona de transicion en sus areas mas laterales posibles.

4) ¿Dariamos terapias tipo Finasteride (Proscar®-Nasterol®) (bloqueantes de la 5 alfa reductasa-terapia hormonal) para "frenar" hormonalmente la posible presencia de un cáncer prostático, o dariamos medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos (Teratozin-Hytrin®,Doxazosin-Cardura®,Tamsulozina-Secotex®) que afecten el indice apoptosis/proliferación celular, que tambien influenciaría la evolución del posible cáncer prostatico presente, o que permiten una relajacion del componente estromal para que el resto de la terapia farmacologica (antiobioticos, fitofarmacos) dé mejores resultados en el objetivo de 'bajar' el PSA?

5) ¿Dariamos antiandrogenos como el CPA (acetato de ciproterona-Androcur® o flutamida (Etaconil®, Eulexin®) o bicalutamida (Calutol®,Casodex®) o nilutamida (Nilandron®, Anandron®) para "detener" farmacologicamente la evolución del cáncer?

6) ¿Dariamos Braquiterapia o procederiamos con las modalidades de "terapias minimamente invasivas" con las consecuencias por todos inmaginadas?

7) ¿Hariamos resección transuretral de prostata (RTUP) con resección de la zona de transicion y de áreas consideradas criticas, con la esperanza de conseguirnos con un tumor en las areas de transicion que "curaría" al paciente, aunque sepamos que esto sucede en un minimo porcentaje de pacientes?

8) ¿Daríamos antibioticoterapia por largo plazo pensando en una prostatitis cronica?

9) ¿Dariamos terapia biologica (estrategias de medicina complementaria alternativa) para la prostata con el posible efecto benefico sobre la estructura bioquimica y funcional de la glandula prostatica?

Todas éstas eventualidades tendrán su pro y su contra, pero lo más importante es que debemos estar siempre estudiando todas y cada una de las posibilidades que nos permiten tratar mejor y mas rapidamente un posible foco de cancer que pueda tener nuestro paciente, aun cuando o sepamos con seguridad si ése posible cancer sea clinicamente significativo, o sea clinicamente insignificante.

ESTADIAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA

El estadiamiento del cáncer prostático o alcance de la enfermedad, consiste en la ubicación clinico-patologica de cada paciente en particular, en

relación al cáncer prostatico que padece, tomando en cuenta, los resultados de los diferentes examenes que les practiquemos, tanto clínicos (tacto prostático), como de imagenes (ecosonografía prostatica endorrectal, urografía de eliminacion o urotomografia, tomografía y RMN), como de laboratorio (PSA en todas sus variantes), como los resultados histopatológicos (resultados histológicos de las biopsias prostaticas) y que al final dicho estadiamiento tendrá una connotación muy importante no sólo en relación al tratamiento que deberemos darle a ése paciente en particular, sino tambien tendrá un valor pronóstico y se relacionará con los resultados del tratamiento impartido, así como con la sobrevida del paciente.

Han sido muchas las clasificaciones que han salido al campo urologico, de las cuales las más importantes, las describiré a continuación.

SISTEMA DE ESTADIAMIENTO DEL CANCER PROSTATICO (AJC)

Tumor Primario (T)

TX El tumor primario no se puede precisar.
T0 No hay evidencia del tumor primario
T1 Tumor clínico no aparente, no palpable y no visible por imágenes.
T1a Tumor incidental (hallazgo histológico) en 5% o menos del tejido resecado.
T1b Tumor incidental (hallazgo histológico) en más del 5% del tejido resecado.
T1c Tumor identificado con biopsia por aguja. Por PSA elevado.
T2 Tumor confinado dentro de la próstata.
T2a Tumor que involucra la mitad de un lóbulo o menos.
T2b Tumor que involucra más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
T2c Tumor que involucra ambos lóbulos.
T3 Tumor que se extiende a través de la capsula prostática.
T3a Extensión extracapsular unilateral.
T3b Extensión extracapsular bilateral.
T3c Tumor que invade una o ambas vesiculas seminales.
T4 Tumor fijo o invade estructuras adyacentes más que las vesiculas seminales.
T4a Tumor invade: cuello vesical, esfinter externo, recto.
T4b Tumor invade musculo elevador o está fijo a la pared pélvica.

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser precisados
N0 No hay metastasis regional ganglionar.
N1 Metástasis en 1 ganglio de 2 cm o menos en su dimensión más grande.
N2 Metástasis en 1 ganglio mayor de 2 cm pero no mayor de 5 cm en su dimensión más grande ó multiples metastasis ganglionares, ninguna mayor de 5 cm en su dimensión más grande.
N3 Metástasis en 1 ganglio mayor de 5 cm en su dimensión más grande.

Metástasis a distancia (M)

MX La presencia de metástasis a distancia no puede ser precisada.
M0 No hay metástasis a distancia.
M1 Metástasis a distancia
M1a Ganglio linfático no regional o ganglios.
M1b Hueso o huesos
M1c Otro sitio u otros sitios.

CORRELACION SISTEMAS TNM y el ABCD

Estadio

TNM	ABCD	Descripción
T0		No hay evidencia de tumor
T1a	A1	Tumor clinicamente no aparente, encontrado de manera casual a través de resección prostatica (RTUP) por razones no oncologicas, tumor que involucra menos del 5% del tejido resecado.
T1b	A2	Tumor no aparente clinicamente, encontrado de manera casual a través de resección prostática, por razones no oncologicas,tumor que involucra más del 5% del tejido resecado.
T1c	B0	Tumor que no puede ser palpado por tacto rectal, e identificado solamente por niveles elevados de PSA.
T2a	B1	Tumor que involucra la mitad o menos de un (1) lobulo prostático.
T2b	B1	Tumor que involucra más de la mitad de un (1) lobulo pero nunca ambos lobulos prostaticos.
T2c	B2	Tumor que involucra ambos lobulos prostáticos.
T3a	C1	Extensión unilateral del tumor fuera de los limites prostaticos (invade o penetra la capsula)
T3b	C1	Extensión bilateral del tumor fuera de los limites prostaticos (márgenes positivos)
T3c	C2	Tumor que invade una (1) o ambas (2) vesiculas seminales
T4a	C2	Tumor que invade el cuello vesical y/o el esfinter externo estriado y/o el recto.
T4b	C2	Tumor que invade areas adicionales adyacentes a la prostata.
N0		No hay metastasis en ganglios linfáticos.
N1	D1	Metastasis en un (1) ganglio linfático de 2 cm o menos en su dimensión más larga.
N2	D1	Metastasis en un (1) ganglio linfático de más de 2 cm, pero no mayor de 5 cm en su dimensión más larga, o tambien ganglios linfáticos multiples ninguno mayor de 5 cm en su dimensión más larga.

N3	D1	Metastasis en un(1) ganglio linfático mayor de 5 cm en su dimensión mayor.
M0		No se precisan metastasis a distancia.
M1	D2	Metastasis a distancia, tales como las de la columna vertebral.

CLASIFICACION DEL CANCER PROSTATICO T y N

T1	Incidental
T1a	< de 3 focos con cáncer
T1b	> de 3 focos con cáncer
T2	Tumor clinicamente detectable(tacto rectal) o clinicamente detectable, pero limitados a la glandula, sin sobrepasarse de sus fronteras o limites.
T2a	< 1,5 cm de diametro del cáncer
T2b	> 1.5 cm de diametro del cáncer o estar en más de un lóbulo prostático.
T3	Invasión al apex prostático, o más allá de la capsula prostatica o invasión al cuello vesical, o a las vesiculas seminales, pero no fijo a estructuras profundas o contiguas.
T4	Está fijo o invade, a estructuras adyacentes.
N1	Invade un (1) ganglio de menos de 2 cm.
N2	Invade un (1) ganglio linfático de más de 2 cm de menos de 5 cm, o afectación ganglionar multiple, pero menores de 5 cm.
N3	Invasión a ganglios linfáticos de más de 5 cm.

ESTADIAMIENTO CLINICO DEL CANCER PROSTATICO

St A1	Tres (3) o menos focos, bien diferenciados
St A2	Más de tres (3) focos, difusos, pobremente diferenciados y con mayor extensión que los casos ubicados en el St A1.
St B1	Lesiones clinicamente palpables, menores a 1.5 cm e involucrando un (1)lóbulo.
St B2	Lesiones clinicamente palpables mayores a 1.5 cm con ambos lobulos involucrados
St C	Extensión tumoral más alla e la capsula prostática, sin evidencias de metastasis.
St D1	Cáncer metastásico a los ganglios linfáticos, por debajo de la bifurcación aórtica.
St D2	Cáncer metastásico a los ganglios linfáticos, por arriba de la bifurcación aórtica, y/o metástasis distantes a otros sitios, no solamente ganglionares.

NOMOGRAMAS O TABLAS DE PREDICCION DE RIESGOS ESPECIFICOS EN PACIENTES CON CANCER PROSTATICO

Con el objetivo de poder predecir los resultados y riesgos de cada paciente por individual, se crearon modelos estadisticos y matemáticos (nomogramas o tablas de predicción), basados en el estadio clínico (T) de la enfermedad, en el grado histologico de Gleason y en el score Gleason, determinado por las biopsias prostáticas, en los niveles sericos del PSA en todas sus fracciones utilizadas, antes de proceder con cualquier modalidad de tratamiento.

En los principales Centros Oncologicos de Estados Unidos de Norteamerica y de Europa se han ideado y conformado dichos nomogramas o tablas de predicción, los cuales en muchos casos, sobrepredecían las probabilidades de alcance en las vesiculas seminales o de los ganglios linfáticos ileopelvicos, por lo cual se están llevando a cabo estudios de investigación en varios paises y en varias instituciones de gran importancia, para definir Tablas o Nomogramas que sean mejores, más válidas y duraderas.

El pionero de las Tablas, fue el Dr Alan Partin del Johns Hopkins de Baltimore y de hecho, inicialmente se llamaban las Tablas de Partin, pero posteriormente aparecieron muchas otras (Zincke, Walsh, Vijvernerg,Tempany, Schielber, Ohori, Scardino entre otras).

Describiré las Tablas de Partin para entender su alcance y significación. Estas fueron realizadas y desarrolladas por un grupo de urologos del Instituto Brady, en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore y perfeccionadas (Polascik, Pearson, Partin) y se basan en analisis multivariados de datos recolectados de mas de 4.000 pacientes con cáncer prostatico en relación a su PSA, a su estadio clinico,a su score Gleason del tumor, asi como al analisis anatomopatologico en relacion a la extension del tumor.

No deberemos ver los valores de cada situación en particular, como"valores absolutos" y por lo tanto sus aportes deberían enfocarse con discreción. Es un orientador del caso clinico, no un mecanismo para decidir conductas terapeuticas.

NOMOGRAMAS O TABLAS DE PREDICCION

Se utilizan básicamente con los siguientes objetivos:

1) Para estimar la probabilidad de que el paciente tenga una enfermedad completamente "órgano-confinada".

2) Para estimar la probabilidad de que el paciente tenga "penetración capsular establecida", que tiene una connotación de extensión local de la enfermedad.

3) Para estimar la probabilidad de que el paciente tenga extensión de su cáncer prostático, hacia las vesiculas seminales

4) Para estimar la probabilidad de que el paciente tenga cáncer prostático extendido hacia los ganglios linfáticos ileopélvicos.

Indudablemente, aunque no queramos, éstas determinaciones tendrán su influencia sobre la toma de decisiones,en cuanto a las modalidades de tratamientos que podamos aplicar en cada caso en particular.

A continuación mostraré las Tablas, a las que hacemos mención, las cuales se extrajeron de las páginas de Internet Prostate Pointers cuya dirección es: http://www.prostatepointers.org/prostate/prostate.html y de la página www.patientcareonline.com

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD DE ENFERMEDAD "ORGANO-CONFINADA"

PSA = 0 - 4 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	90	80	89	81	72	77	-
5	82	66	81	68	57	62	40
6	78	61	78	64	52	57	35
7	-	43	63	47	34	38	19
8-9-10	-	31	52	36	24	27	-

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 4.1 - 10 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	84	70	83	71	61	66	43
5	72	53	71	55	43	49	27
6	67	47	67	51	38	43	23
7	49	29	49	33	22	25	11
8-9-10	35	18	37	23	14	15	6

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 10.1 - 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	76	58	75	60	48	53	--
5	61	40	60	43	32	36	18
6	-	33	55	38	26	31	14
7	33	17	35	22	13	15	6
8-9-10	-	9	23	14	7	8	3

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = más de 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	-	38	58	41	29	-	--
5	-	23	40	26	17	19	8
6	-	17	35	22	13	15	6
7	-	-	18	10	5	6	2
8-9-10	-	3	10	5	3	3	1

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD DE PENETRACIÓN CAPSULAR

PSA = 0 - 4 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	9	19	10	18	25	21	-
5	17	32	18	30	40	34	51
6	19	35	21	34	32	37	53
7	-	44	31	45	51	45	52
8-9-10	-	43	34	47	48	42	-

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 4.1 - 10 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	14	27	15	26	35	29	44
5	25	42	27	41	50	43	57
6	27	44	30	44	52	46	57
7	36	48	40	52	54	48	48
8-9-10	34	42	40	49	46	40	34

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 10.1 - 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	20	36	22	35	43	37	-
5	33	50	35	50	57	51	59
6	-	49	38	52	57	50	54
7	38	46	45	55	51	45	40
8-9-10	-	33	40	46	38	33	26

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = más de 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	-	47	34	48	52	-	-
5	-	57	48	60	61	55	54
6	-	51	49	60	57	51	46
7	-	-	46	51	43	37	29
8-9-10	-	24	34	37	28	23	17

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD DE ALCANCE DE VESICULAS SEMINALES

PSA = 0 - 4 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	1	1	1	2	2	-
5	1	2	1	2	3	3	7
6	1	2	1	2	3	4	7

7	-	6	4	6	10	12	19
8-9-10	-	11	9	12	17	21	-

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 4.1 - 10 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	1	2	1	2	4	5	10
5	2	3	2	3	5	6	12
6	2	3	2	3	5	6	11
7	6	9	8	10	15	18	26
8-9-10	10	15	15	19	24	28	35

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 10.1 - 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	2	4	2	4	7	8	-
5	3	5	3	5	8	9	15
6	-	4	4	5	7	9	14
7	8	11	12	14	18	22	28
8-9-10	-	15	20	22	25	30	34

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = más de 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	-	9	7	10	14	-	-
5	-	10	9	11	15	19	25
6	-	8	8	10	13	17	21
7	-	-	22	24	27	32	36
8-9-10	-	20	31	33	33	38	40

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD DE ALCANCE DE GANGLIOS LINFÁTICOS ILEOPELVICOS

PSA = 0 - 4 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	0	0	0	0	0	-
5	0	1	0	0	1	1	2
6	1	2	0	1	2	2	5
7	-	6	1	2	5	5	9
8-9-10	-	14	4	5	10	10	-

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 4.1 - 10 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	1	0	0	1	1	1
5	1	2	0	1	2	2	3
6	3	5	1	2	4	4	9
7	8	12	3	4	9	9	15
8-9-10 18	23	8	9	16	17	24	

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 10.1- 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	2	0	1	1	1	-
5	3	5	1	2	4	4	7
6	-	13	3	4	10	10	18
7	18	24	8	9	17	18	26
8-9-10	-	40	16	17	29	29	37

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = más de 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	-	4	1	1	3	-	-
5	-	10	3	3	7	7	11
6	-	23	7	8	16	17	26
7	-	-	14	14	25	25	32
8-9-10	-	51	24	24	36	35	42

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

Oesterling y Ritchie en su libro Urologic Oncology editado en 1997 publicaron un Nomograma para la predicción del estadio final patologico, al igual que el Nomograma editado por la TAP Pharmaceuticals que tienen cifras identicas, por lo cual me permitiré reproducirlo ya que se diferencian de lasTablas de Partin desde el punto de vista numerico, por lo cual es util tener dos diferentes Nomogramas como parte de la intención de éste libro de darle al lector la mayor cantidad posible de argumentos clinicos a tomar en cuenta en el enfoque y tratamiento de un caso de cancer prostatico.

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD DE ENFERMEDAD "ORGANO-CONFINADA"

PSA = 0 - 4 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	100	85	92	88	76	82	-
5	100	78	81	81	67	73	-
6	100	68	69	72	54	60	42
7	-	54	55	61	41	46	-
8-9-10	-	-	-	48	31	-	-

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 4.1 - 10 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	100	78	82	83	67	71	-
5	100	70	71	73	56	64	43
6	100	53	59	62	44	48	33
7	100	39	43	51	32	37	26
8-9-10 -	32	31	39	22	25	12	

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 10.1 - 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	100	-	-	61	52	-	-
5	100	49	55	58	43	37	26
6	-	36	41	44	28	37	19
7	-	24	24	36	19	24	14
8-9-10	-	11	-	29	14	15	9

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = más de 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	-	-	33	20	7	-	-
5	-	-	24	32	-	3	-
6	-	-	22	14	11	4	5
7	-	-	7	18	4	5	3
8-9-10	-	-	3	3	1	2	2

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD DE PENETRACIÓN CAPSULAR

PSA = 0 - 4 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	15	22	14	26	17	-
5	0	22	30	20	34	26	-
6	0	30	34	29	46	38	59
7	-	43	40	39	59	50	-
8-9-10	-	-	-	50	68	-	-

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 4.1 - 10 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	22	29	19	34	27	-
5	0	29	34	28	45	34	58
6	0	45	38	38	56	49	68
7	0	58	44	49	68	59	75
8-9-10 -	64	48	59	77	71	87	

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 10.1 - 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	-	-	40	49	-	-
5	0	49	40	43	58	61	75
6	-	62	45	56	73	59	82
7	-	73	52	64	81	73	86
8-9-10	-	87	-	70	86	82	92

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = más de 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	-	-	50	80	94	-	-
5	-	-	54	68	-	97	-
6	-	-	53	86	90	96	95
7	-	-	67	80	96	95	98
8-9-10	-	-	74	97	99	97	98

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD DE ALCANCE DE VESICULAS SEMINALES

PSA = 0 - 4 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	1	<1	1	2	2	-
5	0	3	<1	2	4	4	-
6	0	6	1	5	9	9	8
7	-	12	4	9	17	17	-
8-9-10	-	-	-	17	29	-	-

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 4.1 - 10 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	2	<1	1	3	3	-
5	0	4	<1	3	6	6	5
6	0	9	1	6	11	12	11
7	0	18	5	12	22	23	18
8-9-10	0	29	23	22	38	40	40

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 10.1 - 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	-	-	3	4	-	-
5	0	7	<1	5	8	12	11
6	0	15	1	11	19	17	18
7	-	28	6	19	33	33	31
8-9-10	-	55	-	29	50	53	49

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = más de 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	-	-	<1	12	30	-	-
5	-	-	<1	11	-	29	-
6	-	-	2	35	40	53	31
7	-	-	9	31	73	62	55
8-9-10	-	-	81	81	93	73	65

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD DE ALCANCE DE GANGLIOS LINFÁTICOS ILEOPELVICOS

PSA = 0 - 4 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	2	<1	1	2	4	-
5	0	4	1	2	4	8	-
6	0	8	2	3	9	17	15
7	-	15	2	7	18	31	-
8-9-10	-	-	-	13	32	-	-

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 4.1 - 10 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	2	1	1	2	5	-
5	0	4	1	2	5	10	8
6	0	9	2	4	11	19	16
7	0	18	3	8	20	34	28
8-9-10	-	30	5	15	35	53	50

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = 10.1- 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	0	-	-	1	3	-	-
5	0	5	3	2	6	13	11
6	-	11	4	5	13	22	20
7	-	21	7	9	24	39	35
8-9-10	-	41	-	17	40	59	54

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

PSA = más de 20 ng/ml

Gleason Score	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-3-4	-	-	6	2	7	-	-
5	-	-	9	3	-	29	-

6	-	-	8	9	18	53	31
7	-	-	24	11	44	62	55
8-9-10	-	-	41	35	76	73	65

Los números representan porcentajes de probablidades predictivas

Predecir el estadio patologico de la enfermedad, podría afectar la toma de decisiones en pacientes con cancer prostatico, por lo cual éstas Tablas o Nomogramas se deberán tomar como un punto de información más que obtenemos del caso clinico de cada paciente y no darle ni un valor absoluto, ni mucho menos ser considerado como un factor determinante en la escogencia terapeutica del paciente afectado por cáncer prostático.

Inclusive no solo por el tipo de terapia que podríamos impartir, sino por la variedad de terapias que un paciente determinado, podría recibir en base al status de su enfermedad, en la cual, las Tablas o Nomogramas podrían jugar un rol decisivo.

Estas tablas de predicción del estadio patológico han sido adaptadas corregidas y actualizadas por Partin y por Polascik y las podremos ver en (JAMA 1997;278:118) y en (Seminars in Urologic Oncology 1998;16:160-171).

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA

I) Tratamiento del cáncer prostático localizado (T1a-T1b-T1c-T2-N0-M0), A-B o cáncer órgano-confinado

El tratamiento del cáncer prostatico clinicamente localizado (T1-T2), es una de las areas de la oncología urologica, donde existe mayor controversia ya que tendremos una gama muy amplia de opciones terapeuticas que van desde la observación del paciente, hasta tratamientos radicales, bien sea quirurgicos o radioterapicos, pasando por los tratamientos hormonales de diversa indole que hasta hace unos años atrás, hubiera sido considerado una escogencia inconcebible.

CANCER PROSTATICO LOCALIZADO

T1 (Tumor clinicamente NO palpable)

- **T1a: hallazgo histológico incidental, involucrando menos del 5% del tejido resecado.**
- **T1b: hallazgo histológico incidental, involucrando más del 5% del tejido resecado**
- **T1c: identificado por biopsia prostática, en una glandula benigna a la palpación.**

T2 (Tumor clinicamente palpable, confinado dentro de la próstata)

- **T2a: involucra la mitad o menos, de un lóbulo prostático.**
- **T2b: involucra más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.**
- **T2c: involucra ambos lóbulos**

Es importante puntualizar, que hay solamente dos tratamientos potencialmente curativos para éste estadio T1-T2 y éstos son la prostatectomia radical y la radioterapia.

Gracias a los adelantos creados en la tecnica de la prostatectomia radical por urólogos tan eminentes como Walsh, Catalona, Stamey, Scardino, Crawford, entre otros, se ha podido extender mundialmente, la practica de dicha cirugía, antes, en manos de muy pocos especialistas.

Al alejar la sombra de la mortalidad operatoria a menos del 1%, de la incontinencia urinaria a menos del 2% y de la impotencia, en la cual, la mayoría de los pacientes con el actual abordaje anatómico y la preservación de la inervación erectiva, han logrado preservar su potencia sexual sobre todo relacionado con la edad del paciente. Así vemos como en el 90% de los pacientes menores de 50 años, se mantiene la capacidad erectiva para poder mantener un coito en el 64%, de los pacientes a los 50-60 años y en 58% de los pacientes a los 60-70 años.

Aparte de que la aparición en el mercado mundial del Sildenafil (Viagra®) ha sido de gran ayuda para todos ésos pacientes que podrían quedar con transtornos erectivos postoperatorios.

Posteriormente ampliaremos este tema de las complicaciones siguiendo a la cirugia radical prostática.

Debemos además recalcar que uno de los logros de la cirugía radical prostática, es la remoción de la totalidad de la población de celulas cancerosas, siempre y cuando éstas no hayan traspasado la capsula prostática y no se haya producido la diseminación local o a distancia de la enfermedad.

De manera general, la radioterapia definitiva en pacientes con cáncer prostático localizado es la segunda modalidad terapeutica curativa, siempre y cuando no tengamos un tumor prostático, que posea clones que no puedan ser erradicados, con dosis terapeuticas de radioterapia.

Esta eventualidad podrìa presentarse hasta en un 30 a 40% de los casos (Catalona), por lo cual podrían ser pacientes que presenten en su evolución clínica, biopsias prostáticas positivas de manera persistente, asi como cifras crecientes de PSA (recaidas bioquimicas) y presencia de metástasis a distancia.

De hecho se sabe que en pacientes sometidos a radioterapia por enfermedad tumoral localizada de prostata, un 35 a 75% de pacientes, mostrarán niveles elevados de PSA, dentro de los primeros 5 años y un 80%, mostrarán dicho incremento en los siguientes 10 años, por lo cual a primera vista, pareciera que la decisión de dar radioterapia, no cuenta con un respaldo y una seguridad, como la que otorga la cirugia radical prostática cuando está bien indicada.

En éste estadio, volverá a aparecer la sombra de aquellos que dicen que debido al aumento de los programas de despistaje y detección precoz del cáncer de próstata, se estarían detectando, "canceres indolentes, latentes, o clinicamente insignificantes" que estarían engrosando la lista de las estadisticas quirurgicas y que dichas cirugías, podrían haberse evitado, con un ahorro sustancial en morbilidad, en costos económicos y psíquicos y por ende en una mejor calidad de vida.

Esto ayudado por el hecho, de que como sabemos la prevalencia del cancer prostático, excede por mucho la incidencia clínica de la enfermedad. Con mucha probabilidad, esos canceres "indolentes", no progresarían en el resto de la vida de ésos pacientes.

Urólogos de la talla de Stamey y Whitmore, han sido puntales, en el tratamiento y en el enfoque "racional" de los estadios precoces del cáncer de próstata.

a) OBSERVAR Y ESPERAR

Se define como la serie de acciones, cuidadosamente planeadas y diseñadas, para monitorear los progresos percibidos, de cualquier signo de cáncer prostático, en un paciente que, teniendo cáncer prostatico confirmado por biopsia, en estadios precoces o tempranos, o teniendo signos probables de cáncer de prostata (PIN de alto grado, niveles elevados de PSA), ha preferido no practicarse una biopsia, que aclare el diagnostico y no someterse a ningún tipo de tratamiento invasivo de la naturaleza que sea, para tratar dicha enfermedad tumoral.

Esta modalidad de enfoque, se ha denominado tambien "observar y esperar" conocida internacionalmente como watchful and waiting y consiste en no dar ningún tipo de tratamiento al paciente que se le ha diagnosticado un cáncer prostático.

Eso sí, no se le debe dar al paciente la sensación de que está abandonado a su suerte, sino todo lo contrario, es decir, estar siempre muy atento de él, con exámenes periódicos cada 3 a 6 meses, realizando exámenes de PSA y tactos prostáticos, así como ecosonografía prostática, si estuviera indicada.

En el momento que se tengan datos clínicos de "progresión" de la enfermedad deberiamos emprender un tratamiento diferente, siempre con la autorización del paciente.

PUNTOS IMPORTANTES A DILUCIDAR EN LA MODALIDAD DE OBSERVAR Y ESPERAR

a) Conocer las creencias y subjetividades del paciente en relación a su edad y a su espectativa de vida y los planes que tiene a corto y largo plazo.

b) Conocer la percepción del paciente en relación a su calidad de vida

c) Conocer la opinión del paciente en relación a los posibles tratamientos de la cirugia radical prostatica, la radioterapia y la hormonoterapia para el cáncer de próstata.

d) Conocer la opinión del paciente en relación a los problemas de incontinencia urinaria y a los problemas de erección (potencia sexual) que podrían ocurrir despues de los tratamientos tipo cirugía radical o radioterapia o inclusive tratamientos hormonales en el caso de la disfunción erectil.

e) Conocer el estado de la actividad sexual que tenga el paciente, en relación al deseo, número y calidad de sus relaciones intimas, si tiene trastornos de la esfera sexual, si ello le ha causado un deterioro de su calidad de vida y si ha recibido tratamientos para ellos.

f) Conocer la opinión del paciente en relación a la posibilidad de ser tratado con la modalidad de “esperar y observar”, sin recibir ningun otro tipo de terapia.

VENTAJAS DEL METODO DE OBSERVAR Y ESPERAR EN CANCER PROSTATICO

El punto fundamental que sustenta la modalidad de “observar y esperar” es el tipo de calidad de vida que le ofrezcamos al paciente que tenga un diagnostico de cáncer de próstata, lo cual, es un punto bastante controversial y genera enormes disputas en el ámbito científico.

De hecho el principal beneficio de ofrecerle al paciente la alternativa de “observar y esperar”, es que su calidad de vida no se modificaría, porque se estarían evitando las posibles complicaciones de tratamientos como la prostatectomia radical, la radioterapia, la hormonoterapía, la crioterapia, y la braquiterapia, entre otros.

Otro beneficio sería, que se disminuirían los costos a corto plazo, ya que no se dá ningun tipo de tratamiento y el paciente no experimentará ninguna perdida de tiempo en su trabajo o en cualquier otra actividad productiva o recreativa.

Se están creando términos como Qaly, que engloba conceptos como costos del tratamiento, expectativa de vida por parte del paciente y/o del médico y calidad de vida, ajustada a los años de vida del paciente. Cuando se mencione Qaly, nos estaremos refiriendo a 1 año de vida con optima salud física y mental.

Es decir, el concepto de calidad de vida, ha dado origen inclusive, a intentos de definiciones, que con el tiempo se podrían usar como punto de comparación, entre diferentes modalidades de tratamiento.

En pacientes con tumores grado 1 o 2, el seleccionar la modalidad de observar y esperar, tiene en general bajo riesgo, mientras que los que exhiben un grado histológico 3 en sus tumores, tendrán un alto riesgo de morir por su enfermedad en los siguientes 10 años al diagnóstico (Chodak).

Además los porcentajes de metástasis, están en coincidencia con el grado histológico del tumor, lo cual hace del cáncer prostático sin duda alguna, una enfermedad progresiva, cuando se maneja conservadoramente

Pacientes con cáncer prostático localizado y grado histológico bien diferenciado o moderadamente diferenciado, solo en un pequeño porcentaje morirán por su enfermedad y más de la mitad de ellos estarán vivos y sin metástasis en el curso de los primeros diezaños siguiendo al diagnóstico.

DESVENTAJAS DEL METODO DE OBSERVACION EN CANCER PROSTATICO

La primera gran desventaja, es que el porcentaje de progresión local del cáncer prostático es alto en los primeros diez años de control, tendremos un porcentaje moderado de progresión a distancia y tendremos un porcentaje muy bajo de muerte debido al cáncer prostatico.

Otra desventaja es la formación para "curar" que tiene el urólogo en relación a las patologías oncológicas y por lo tanto, le será muy dificil a él y por

supuesto al paciente, sustentar ésta modalidad, sin flaquear y mostrar preferencias, por los tratamientos curativos (invasivos) conocidos hasta hoy.

Uno de los puntos que son controversiales en ésta modalidad de tratamiento es cuando el cancer progresa, metastiza y comienza a dar problemas de diversa indole.

Podría pasar, desafortunadamente para el paciente, que tenga una variedad de cáncer, que progrese rápidamente y que al momento de que el médico lo precise, el cáncer haya escapado de los limites prostáticos y por ende sea una enfermedad incurable (estadio T3-T4).

Los seguidores de ésta modalidad, dicen que ya para cuando éso ocurra, han pasado muchos años y la calidad de vida del paciente, desde un punto de vista general, se habría deteriorado de todos modos, de una manera considerable. Esto por supuesto, es un punto de vista muy polémico.

No debemos olvidar que la progresión local del cáncer no deberá ser relacionada con su capacidad metastasica y por lo tanto, no tenemos seguridad de que el cancer no metastice, aun cuando, tengamos tactos prostaticos normales, o PSA estables.

La que considero una desventaja fundamental, es que aproximadamente en el 25 a 35% de los pacientes manejados con tratamientos de observar y esperar, se les deberá dar tratamientos tipo prostatectomia radical, o radioterapia y ya para ése momento, obtendremos resultados no tan eficaces o inclusive deficientes, por el tiempo transcurrido durante el periodo de la observación.

Otro de los problemas o desventajas que se presentará en muchos pacientes sometidos a la modalidad de observar y esperar, será el impacto psicologico que ésto tendrá, al pensar que retardando la cura definitiva, se perdería la posibilidad de curar la enfermedad.

Familiares y amigos, interpondrán sus propias convicciones e ideas, en relación al tema del cancer y ésto afectará profundamente, el soporte humano circundante, esencial en los casos de cáncer.

Uno de los aspectos trascendentales de ésta modalidad, es que los urólogos, debemos dar una completa y profunda explicación al paciente, para que aclare sus prioridades, sus objetivos personales y sea él, el que tome la decisión, sin tener confusiones, las cuales, deberán ser obligatoriamente aclaradas por su médico.

Si el urólogo intuye que el paciente, tiene temor de sufrir los rigores de una enfermedad metastásica, o desea optimizar su sobrevida, éste paciente no será el candidato ideal para la modalidad de observar y esperar.

Por el contrario, si el paciente, no quiere enfrentarse a las complicaciones de un tratamiento agresivo, porque para él, es más importante su calidad de vida, aunque se disminuya su cantidad de vida, éste paciente podrá ser observado.

Por lo tanto el grado tumoral (histologico) y los conceptos de calidad de vida, son los 2 puntos más importantes, a tener en cuenta, en los pacientes con cáncer de próstata, a los que se les quiera ofrecer, la modalidad de observar y esperar.

Según Hall, del Freeman Hospital en el Reino Unido, hay tres aspectos relevantes en la modalidad de Observación de pacientes con cáncer de próstata y son los siguientes:

1) La modalidad de observar y esperar, implica revisiones regulares (tacto prostático y determinaciones del PSA), lo cual, muchos pacientes lo toman de manera tranquila, pero muchos otros, lo toman con ansiedad, y le es dificil vivir con el diagnostico de un cancer no tratado.

2) Diferir un tratamiento oncológico, implica tratarlo cuando el tumor progrese. Al respecto, no hay nada definido, para saber qué parámetro usar para valorar dicha progresión (volumen del tumor, niveles de PSA, presencia de dolor, hallazgos en la gammagrafía ósea o hallazgos en la TAC abdominopelvica ó ecosonografía prostática endorrectal).

3) La modalidad de observar y esperar es por muchas razones, más dificil para el médico, que las modalidades de indicación de un tratamiento determinado, como por ejemplo la prostatectomia radical, pero al respecto, serán la calidad de vida y la longevidad del paciente las que tengan una importancia capital en la toma de decisiones.

Cuando sepamos distinguir la velocidad de crecimiento de los canceres y poder determinar el tiempo en el cual se duplica la población tumoral, muchos pácientes se someterán a ésta modalidad, sin los sufrimientos psicologicos que podría conllevar. No hay duda, que serán necesarios muchos trabajos de investigación, para poder definir muchos conceptos todavía hoy no muy claros.

Personalmente, creemos que por numerosos factores, ya claramente demostrados, la conducta de "Observar y Esperar "a pacientes con cáncer de próstata, no parece ser la más adecuada y solamente podría ser adoptada, en casos muy especificos y muy bien seleccionados, pero no creo que tenga por si misma, peso suficiente, para convertirse en una modalidad terapeutica seguida mundialmente de manera entusiasmada, a menos que profundizemos en el conocimiento de la biología tumoral y en el campo molecular y que tengamos parámetros precisos y dignos de confianza, que nos orienten sobre el status de la enfermedad tumoral.

El porcentaje de progresión de la enfermedad cancerosa prostática es alto. En diferentes trabajos de investigación los porcentajes van del 30 al 80%, demostrando, que son muy escasos los casos de cáncer prostático que muestran una actitud o conducta biológica latente o lenta.

Por arriba del 50% de los pacientes tratados conservadoramente, con la modalidad de observar y esperar, morirán debido a su cáncer prostático.

Catalona refiere que el 5% de los pacientes ubicados en estadio A1 ó T1, sometidos a tratamiento de observar y esperar, tendrán metástasis en los primeros 5 años y 20 % tendrán metástasis en los primeros 10 años.

En el estadio A2, Catalona refiere que el 35% de los pacientes tendrán metastasis en 5 años y 20% morirán de ésta enfermedad.

En el estadio clinico B1 (T2), pacientes sometidos a tratamiento de observar y esperar, progresan a enfermedad metastasica en el 35 a 55% de los casos en los primeros 5 años y causa la muerte en el 20% de los casos.

El porcentaje de progresión a 15 años, en pacientes sometidos a la modalidad terapeutica de observar y esperar será del 100%.

En el estadio B2, 77% progresarán en los primeros 5 años y 70% morirán por el cáncer prostático.

Esto se contradice un poco, con aquella frase poco certera, que decía que "Los pacientes con cáncer prostático, morían **con** la enfermedad y no **por** la enfermedad", dando una imagen de cáncer benévolo, cuando en realidad podría no tenerla.

Parecería que desde el punto de vista teorico, solamente aquellos pacientes con una corta expectativa de vida (menos de 10 años), con enfermedad de bajo grado histológico y en estadio clinico precoz podrían ser candidatos para ésta modalidad de tratamiento.

Resulta útil, colocar las conclusiones de la Conferencia de Michigan, sobre cáncer prostático, en relación a la conducta de observar y esperar:

a) El paciente deberá ser advertido del hecho de que el cáncer prostático no es una enfermedad "latente" o "inactiva" y que tiene una tasa de crecimiento variable.

b) La conducta de "observar y esperar", es una opción terapeutica para algunos pacientes con cáncer prostático.

Un paciente con cáncer de bajo volumen, bien diferenciado histológicamente, con un Score Gleason, igual o menor que 6, podría ser un buen candidato para ésta terapia, especialmente si tiene una expectativa de vida, de menos de 10 años.

c) Las variables a considerar en la escogencia de ésta modalidad de trata-miento incluyen: precisar el riesgo de la historia natural del cáncer en cada paciente por individual, precisar la eficacia y los efectos adversos asociada con todas las modalidades de tratamiento, enfermedades concomitantes, precisar la motivación del paciente para evitar o retardar el tratamiento.

d) No hay datos actualmente disponibles, sobre resultados clinicos a más de 10 años de distancia del diagnostico inicial, cuando se adopta la modalidad de "observar y esperar".

e) Es vital que el paciente y el médico, estén instruidos acerca de las variables que deben ser consideradas antes de seleccionar ésta modalidad.

Deberá ser monitoreada la "progresión" de la enfermedad, con PSA, tacto prostatico y ecosonografía prostática endorrectal.

Las series del Karolinska-Suecia (Adolfsson-Urology 50(5),1997) analiza los resultados de 122 pacientes con cancer prostático localizado, desde el año 1978 hasta el año 1982 y actualmente son evaluados luego de haberles impartido la modalidad de "observar y esperar", por más de 10 años.

Según los autores es perfectamente válido y aplicable, en pacientes con cancer de pròstata de bajo grado de diferenciación histológica y con una expectativa de vida de 10 años o menos.

Sin embargo finalmente nos preguntamos:

¿Qué paciente, podría sentirse tranquilo sabiendo que tiene un cáncer de próstata y no está siendo sometido a ningún tipo de tratamiento?

Creemos firmemente, que ésta modalidad de conducta hacia el cáncer de próstata, podría haber surgido como una respuesta "natural", a todos los ataques que se han recibido hacia los procedimientos más invasivos y definitivos, que debido muchas veces a una inapropiada selección de pacientes, no han dado en muchos casos, los resultados deseados, en virtud de conceptos estadisticos y epidemiologicos por parte incluso de otras especialidades y a las cuales no hemos sabido dar una respuesta convincente y definitiva.

Necesitamos por otro lado, conocer más profundamente la biología tumoral para que tanto el paciente como el médico, comiencen a enfocar de manera diferente, los casos de cáncer prostático.

b) TRATAMIENTO QUIRURGICO (Prostatectomía radical)

En 1904 Hugh Hamptom Young fué el primero que hizo una cirugía radical prostática para curar completamente el cáncer prostático, pero fué originalmente descrita por via perineal a mediados del siglo pasado por Kuchler (1858); otros dicen que fué inicialmente descrita por van Stockum en 1908 (prostatectomia extravesical suprapubica) y publicado en 1909 en Zentralbelutt Für Chirurgie 1909;30(2):41.

La tecnica que conocemos hoy de prostatectomia radical retropubica fué descrita por Millin y adoptada por los urologos de todo el mundo.

Pero es a partir del año 1982, cuando se define mejor la anatomía periprostática y por lo tanto se logra mejorar la tecnica quirurgica, para la realización de la prostatectomia radical de una manera más segura y por ende de una manera más generalizada en todo el mundo.

Fué Walsh y Donker, los que hicieron una precisa descripción de la anatomia del plexo pelvico y de los nervios y ramas responsables de la i-nervación de los cuerpos cavernosos, protegiendo los haces neurovasculares, para que disminuyera la incidencia de impotencia postoperatoria. Mejorando el tratamiento del cuello vesical, al momento de la anastomosis vesicouretral, se pudo disminuir la tasa de incontinencia urinaria postoperatoria.

Reiner y Walsh, se encargaron de describir, el plexo venoso dorsal periprostatico y con ello, lograron disminuir notablemente la perdida sanguinea ocasionada por el procedimiento, al punto que actualmente muy rara vez se utiliza sangre durante, o despues de la cirugía.

Todos estos logros, transformaron el panorama de las prostatectomias radicales, haciendolas menos peligrosas, más fáciles de realizar, y al alcance de cualquier urologo, permitiendo con ésto avanzar decisivamente hacia la masificación de un procedimiento y obtener con nuestros pacientes unos resultados mas alentadores.

La prostatectomia radical, retropubica o perineal, ha probado ser una cura efectiva para pacientes con cancer localizado de próstata (T1-T2).

Por otro lado con el descubrimiento del PSA, se logró un giro sustancial en lo referente a la pesquisa y detección precoz del cancer de prostata, ya que solo 10 años atrás, era un verdadero reto para el urólogo llegar a tiempo en el diagnostico del cáncer prostático, para poder lograr un tratamiento curativo,

cuando 3 de cada 4 pacientes, eran ino-perables y por ende no curables, por tener estadios clinicos avanzados (T3-T4)

Hoy en cambio, sucede exactamente lo contrario, donde 3 de cada 4 pacientes, llegarán al médico-urólogo, en estadios clinicos precoces, es decir curables (estadios T1-T2) y con verdaderas oportunidades de tratamiento curativo.

Debemos recordar que la cirugia radical prostatica (extracción de la glandula prostatica, vesiculas seminales, ampollas deferenciales y ganglios ileopelvicos bilaterales), será curativa cuando todo el tumor sea extraido.

Por lo cual, para tener excelentes resultados es indispensable realizar un estadiamiento los más exacto posible, para que la selección, tanto del paciente como de la terapeutica, sea lo mas adecuada posible. De ésto dependerán los resultados que se obtengan.

Se deben tomar en cuenta, muchos factores en el periodo preoperatorio, como la histologia del tumor, la determinación de la extension local del tumor en la medida de lo posible, es decir, precisar si hay alcance más allá de la capsula prostatica o si hay alcance de las vesiculas seminales, o de los ganglios linfáticos pelvicos.

Si hay alcance a distancia, sería inutil una cirugia radical prostática, por lo cual pasaríamos a otro tipo de terapeutica. Es aqui, donde juegan un rol fundamental, las investigaciones sobre biologia molecular, para tratar de determinar con marcadores tumorales más precisos, aquellos casos que aun pareciendo tener cánceres prostaticos organo-confinados o localizados, tienen en realidad micrometastasis de la enfermedad cancerosa prostática en organos a distancia.

Los pronosticos más favorables, lo tienen aquellos tumores, con histologia bien diferenciada o moderadamente diferenciada, en cambio los tumores pobremente diferenciados (score Gleason 7,8, 9 y 10), son más agresivos y tendrán peor pronostico. Pero hay que advertir que el score Gleason, nunca deberá ser utilizado para excluir pacientes de la cirugía radical prostática, ya que podrían ser potencialmente curables, si agregaramos otros tipos de terapia a la cirugia radical prostática .

Otro factor que se correlacionará con las probabilidades de cura posterior a cirugia radical es el volumen prostático. Stamey refiere que tumores prostaticos de 0.5 a 6 cc, ofrecerán las mejores expectativas para una cura permanente.

En un trabajo del mismo autor aparecida en Cancer (Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittmore AS, Schmidt HP. Localized prostate cancer relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. 71:933-938,1993) refiere que cánceres menores de 0.5 cc en hombres de 65 años y menores de 1 cc en hombres de 72 años serán demasiados pequeños para ser tatados.

Otro dato de gran importancia es que aunque los margenes quirurgicos sean positivos y exista extension tumoral extracapsular microscópica, podrían ser de todos modos buenos candidatos para la cirugia radical prostática, siempre y cuando el tumor haya sido completamente extirpado.

Las áreas donde podría ocurrir la extensión extracapsular son: la región prostatica apical anterior, la región prostatica apical lateral , la región prostatica

basal lateral, la región del cuello vesical y la región de las vesiculas seminales, por lo cual debemos hacer la disección con mucho cuidado en éstas zonas mencionadas.

El compromiso de las vesiculas seminales, tendrá por si mismo, un mal pronostico e irá unido usualmente a ganglios linfáticos ileopelvicos positivos. El concepto de que el compromiso de las vesiculas seminales, es formal contraindicacion para la realizacion de cirugia radical, no es uniforme en el mundo urologico, pero cuando tenemos un PSA por arriba de 10 ng/ml y una ecosonografía prostática sugestiva de cáncer, más del 50% de éstos pacientes, tendrán alcance tumoral de las vesiculas seminales, haciendo para la mayoría de los urologos innecesaria la practica de la cirugia radical.

Es importante mencionar las dos advertencias que hace el Walsh, acerca de la cirugia radical prostática.

En primer lugar, no habrá manera de que el cirujano sepa "a priori", si podrá o no, realizar con seguridad una cirugia radical prostatica preservando la inervación cavernosa por completo (responsable de la actividad erectiva del pene) y por ende extraer con seguridad, todo el cáncer prostático.

En segundo lugar, el urologo deberá pensar lo que realmente es importante. Si el urólogo, para preservar la potencia, no extrae completamente la población celular cancerosa (es decir la extracción total del tumor), ya no sería una operación curativa, ceñida a los preceptos oncológicos y por ende estariamos haciendo un procedimiento con una gran repercusion en la calidad de vida de nuestros pacientes, sin tener objetivos de curación.

En la conducta del urólogo, deberá privar en primer lugar, la radicalidad de la cirugia antes que las consideraciones de tipo sexual, las cuales aun cuando son importantes, no se comparan con las consideraciones de tipo oncológico y de sobrevida del paciente.

LAS RAZONES QUE SUSTENTAN LA REALIZACIÓN DE CIRUGIA RADICAL PROSTATICA LAS VEREMOS A CONTINUACIÓN.

1) Tener un status sexual preoperatorio excelente y con un paciente que anhele seguir teniendolo igual.
2) Paciente que tenga un tumor prostático no palpable en el tacto rectal, ni durante el preoperatorio, ni durante la diseccion radical intraoperatoria.
3) Pacientes con histologia tumoral (grado tumoral) 1, 2 ó 3 de Gleason, o grado I, II de la clasificación histopatologica del MD Anderson en los resultados de la biopsia preoperatoria.
4) Paciente que no le podamos palpar tumor prostatico en el apex, ni tenga biopsias prostaticas peroperatorias positivas.
5) Durante la cirugia radical podríamos tener criterios de “preservar” el haz neurovascular del lado donde las tres o cuatro biopsias practicadas, hayan sido negativas para cáncer, lo cual no es dificil de conseguir en la practica diaria.

Lo que no ha quedado totalmente demostrado es que la cirugía radical prostática preservando o manteniendo la inervación responsable de la erección

peneana, no tenga repercusiones sobre los margenes positivos del tumor en la pieza de anatomía patológica, o sobre los margenes del cuello vesical, o sobre la sobrevida libre de enfermedad (recaidas bioquimicas evidenciadas por elevaciones del PSA).

A proposito de la definición de margenes positivos, se considera como los residuos de células cancerosas sobre los margenes externos de la pieza extraida de la cirugia radical prostatica. Su incidencia vá aproximadamente del 8 a 50% de los casos operados.

FACTORES CON RESPONSABILIDAD EN LA DETECCION DE MARGENES QUIRURGICOS POSITIVOS EN CASOS DE CANCER PROSTATICO "localizado"

1) La experiencia y pericia del patólogo al analizar la pieza quirurgica unido a que se hagan las tecnicas de corte mas adecuadas para la detección, entre las que se cuentan hacer cortes cada 3 mm y tambien la utilizacion de tinta resistente a la formalina

2) La extensión del tumor, que muchas veces en piezas quirurgicas "maltratadas" el patologo no lo puede precisar bien.

3) La habilidad y delicadeza del cirujano en el tratamiento de la pieza quirurgica, para realizar una tecnica lo mas precisa y limpia posible unido a la pericia personal de saber las zonas mas probables de extension tumoral ya mencionadas previamente.

Un 50% de los casos con margenes quirurgicos positivos serán a nivel de los haces neurovasculares, un 25% a nivel de los conductos eyaculadores y de las vesiculas seminales y un 18 a 25% a nivel de la fascia de Denonvilliers en la región posterolateral de la prostata.

Por todo lo previamente mencionado hay que ser muy cuidadoso des de el punto de vista quirurgico en áreas como el apex prostatico, la fascia de Denonvilliers, el cuello vesical y los haces neurovasculares.

Aquellos pacientes con margenes quirurgicos positivos en muchos sitios, tendrán un riesgo aumentado de progesión de la enfermedad.

El factor pronostico más adverso y de peor pronostico, es el margen quirurgico positivo a nivel del cuello vesical, lo cual obligaría a sumar otros tipos de terapias.

Stamey y Richie describen 3 categorias o tipos de margenes quirurgicos positivos.

1) Los que tienen extensión extracapsular del cancer prostatico mas allá de los limites de la resección quirurgica.

2) Los que tienen incisiones quirurgicas a través de la capsula, en un cáncer que estaba confinado a la capsula (T1-T2) (Iatrogenia)

3) En cánceres prostaticos que alcanzan margenes del apex-uretra o del cuello vesical, donde sabemos que no tendremos una capsula bien definida.

¿CUANDO CONSERVAR LOS HACES NEUROVASCULARES EN LA CIRUGIA RADICAL PROSTATICA POR CANCER PROSTATICO ?

1) Función sexual (erectiva) normal en el preoperatorio
2) Tumor prostatico organo-confinado (T1-T2)
3) PSA total, inferior a 10 ng/ml
4) Prostata sin induraciones o nodulos en el apex o en los bordes posterolaterales.

¿CUANDO EXTIRPAR LOS HACES NEUROVASCULARES EN LA CIRUGIA RADICAL PROSTATICA POR CANCER PROSTATICO?

Existen numerosas opiniones al respecto, en cuanto a los criterios quirurgicos para sacrificar (extirpar) los haces neurovasculares en la cirugía radical prostática por cáncer de próstata.

Uno de los criterios más aceptados es aquel que reune varios requisitos, los cuales siempre deberán ser analizados por el cirujano-urologo tratante y ser él, el que tome o no la decisión de la extirpación de dichos haces.

REQUISITOS PARA EXTIRPAR LOS HACES NEUROVASCULARES

1) PSA total por arriba de 10 ng/ml.
2) Mala calidad de las erecciones antes de la cirugia radical prostatica.
3) Score Gleason 8-9-10 (histología agresiva) en la biopsia preoperatoria.
4) Prostata con induraciones o nodularidades en el apex y/o en los bordes posterolaterales o bien antes de la cirugía o durante la misma.
5) Tumor prostatico posiblemente con extensión local-regional (T3)
6) Palpación de posible enfermedad tumoral o extensión de la misma sobre el haz neurovascular, al momento de estar haciendo la prostatectomía radical.
7) Positividad de las biopsias prostáticas, realizadas en el área apical de la glandula, sobre todo con especimenes que muestren invasión perineural, lo cual está asociado en un porcentaje importante de los casos a extensión extraglandular de la enfermedad cancerosa.

Estos criterios no son rígidos, pero son aspectos que cada urólogo, debería tener en su mente, a la hora de realizar una cirugía radical prostática, ya que le darán las bases suficientes, para sacrificar o no, uno o ambos haces neurovasculares, para reducir con ésto la incidencia de margenes positivos tumorales en el especimen final de la cirugia radical y con ello mejorar el pronostico del caso.

PRONOSTICO y COMPLICACIONES DE LA CIRUGIA RADICAL PROSTATICA

La realización de cirugia radical prostatica para el cancer de prostata es un procedimiento seguro, con baja morbilidad y donde su mayor ventaja radicará en que el cancer pueda ser completamente erradicado, especialmente si hemos logrado seleccionar apropiadamente al paciente y esté ubicado en un estadio clinico T1 ó T2 (localizado=organo confinado)

En la actualidad se sabe, que el 80% de los pacientes ubicados en estadios T1 ó T2, Nx, Mo, NO tendrán evidencia de progreso de la enfermedad en 5 años con la realización de la prostatectomia radical y un 70%, estarán libres de enfermedad al cabo de 10 años, lo cual son resultados buenos.

Con la cirugía radical el tratamiento se alcanza de una vez, es decir, el tratamiento no pasa, ni por etapas, ni tiene la desventaja de tener que administrarse por periodos prolongados de tiempo.

Para Zincke, el riesgo de morir por el cáncer de próstata, o por enfermedades concomitantes dependerá de la edad del paciente, grado tumoral y de las enfermedades que al mismo tiempo pueda tener el paciente estudiado. Asi menciona que despues de una cirugia radical de próstata pacientes con un score Gleason de 2 a 5 tendrán un riesgo minimo de morir del cancer (menos del 11%) dentro de los siguientes 15 años despues de haberse diagnosticado.

Pacientes con score Gleason de 6 tendrán un riesgo moderado (del 10 al 26%) de morir dentro de los 15 años siguientes al diagnostico. Pacientes con score Gleason de 7,8,9 y 10 tendrán un 29 a 47% de riesgo de morir del cáncer prostático, aunque se diagnostique en edades avanzadas (mayores de 70 años).

No se recomienda la cirugia radical en pacientes mayores de 75 años, sumado al reciente trabajo de investigación de Obek (Obek C, Lai S, Sadek S, Civantos F, Soloway MS. Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. Urology 54,3.1999), revela que la edad “per sé” podría ser un factor pronostico independiente en provocar recaidas bioquimicas o recurrencias locales, posteriores a la cirugia radical.

La mortalidad ligada a ésta cirugía, es del 0.2 al 0.7%. Patologías como el infarto del miocardio, embolismo pulmonar, o procesos agudos neumonicos, ocurren aproximadamente en menos del 3% de los casos. El tromboembolismo pulmonar ocurre en 1.2 a 1.8 % de los pacientes. La transfusión sanguinea se requerirá en menos del 1% de los pacientes.

Con referencia a la incontinencia urinaria ésta podría tener consideraciones diferente si la enfoca el cirujano o si la enfoca el paciente. Es decir, pareciera que el médico le otorga menos importancia, que la que en realidad tiene, por cuanto podría afectar profundamente la calidad de vida del paciente y ser causante de molestias, que lleven inclusive a transtornos emocionales de grado variable.

Según mi punto de vista, la incontinencia urinaria, de esfuerzo y de urgencia, es la principal complicación de las cirugias radicales prostaticas y para la cual el paciente estará poco preparado tanto física como emocionalmente, aunque hayamos dado todas las explicaciones y advertencias posibles en el periodo preoperatorio, por lo cual sugiero, que expliquemos una y otra vez, las causas de la misma y sobre todo las alternativas terapeuticas que sean necesarias para ése momento.

Si posteriormente nuestro caso no presentara incontinencia urinaria, dichas advertencias no habrán sido en balde, ya que en el fondo sabremos que hemos hecho las advertencias correctas.

Se dice que al cabo de 1 año, más del 85% de los pacientes estarán continentes, menos del 10% de los pacientes tendrán incontinencia relacionada a los esfuerzos y a los acontecimientos de la vida diaria (causas biopsicosociales), que aumenten subitamente las presiones intraabdominales, muchas veces con la aparición de hiperactividad vesical. En menos del 5% de los pacientes, veremos episodios de incontinencia urinaria grave que requerirá tratamientos más complejos.

De igual modo, la potencia sexual se afectará, de acuerdo a la edad del paciente (a más edad menos potencia sexual en el postoperatorio) y tambien se afectará en relación a la extension del tumor constatado tanto por el cirujano, como por el patólogo. Dependerá tambien en relación a la extirpación o no de los haces neurovasculares que llevan la inervación responsable de la potencia sexual y dependerá como ya hemos mencionado del status erectivo que tenía el paciente antes de la operación radical prostatica.

En numerosos estadisticas, la posibilidad de impotencia posterior a cirugia radical prostatica, vá del 10 al 100% (Scardino) y como podemos ver hay una variación muy grande, dando a entender, que hay factores que no se han tomado uniformemente en cuenta y lo que habla tambien a favor de la posible responsabilidad del factor humano (quirurgico) en dicho problema.

Litwin de la Universidad de California en un trabajo de investigación reciente publicó sus hallazgos en 438 pacientes acerca de su disfunción sexual y molestias sexuales posterior a tratamientos tipo Radioterapia o cirugia radical prostatica en casos de cáncer prostatico localizado (T1-T2) y se consiguió que en el primer año los resultados sobre la esfera sexual son parecidos en los dos tratamientos (radioterapia y cirugia radical prostatica), pero en el segundo año la Radioterapia tendrá peores consecuencias sobre la esfera sexual que las ocasionadas por la cirugia radical sola.

Tanto la incontinencia, como la impotencia, hoy en dia, tienen muchas alternativas terapeuticas, que pudieran mejorar notablemente la situación. Tal es el caso de los metodos de Terapia conductual o modificadores de la conducta del paciente en casos de incontinencia urinaria, de las estrategias en casos de urgencia urinaria, de la Fisioterapia del piso pelvico muscular, de la electroestimulación con o sin biofeedback y de la farmacoterapia en casos de perdidas involuntarias de orina, asi como del Sildenafil en casos de impotencia, que como ha demostrado entre otros el grupo el del Baylor College en Houston producirá un 53% de mejoría en las erecciones y un 40% tendrán mejoría en la habilidad para enfrentar una relación sexual (Lowentritt y colaboradores) .

Investigadores como Montie, recomiendan, estar muy pendientes de las complicaciones, sobre todo de la incontinencia urinaria y de su severidad, por cuanto "si no estamos pendientes nosotros, otro medico lo estará por nosotros" con las implicaciones negativas que éso podría conllevar tanto para el médico como para el paciente y sobre todo para la relación que se ha establecido entre los dos.

Siempre el cirujano tenderá a "minimizar" los problemas ocasionados por la cirugia radical, lo cual considero un error, ya que si son explicados extensamente antes de la operación y tratados con responsabilidad si se llegaran a producir, el paciente será nuestro principal colaborador.

Jamás deberemos pensar que un paciente dejará de operarse por nuestras advertencias, todo lo contrario, entenderá mucho mejor la profundidad de nuestro enfoque y la complejidad del acto quirurgico.

En las series del Hospital Johns Hopkins refieren complicaciones tardias como la incontinencia urinaria la cual se resolverá en 90% de pacientes con continencia completa, en 6% con incontinencia urinaria de esfuerzo leve, en 2%

con incontinencia urinaria de esfuerzo moderada y en 0.3% con incontinencia urinaria de esfuerzo severa.

En las series del Hospital del Johns Hopkins en relación a la disfunción erectil, Walsh refiere que el 84% de los pacientes eran potentes en el preoperatorio y 68% en el postoperatorio (siempre en relación con la edad). Asi vemos como en 91% de los pacientes había preservación de la función sexual cuando eran menores de 50 años, en 75% cuando su edad iba de 50 a 60 años, en 58% en pacientes de 60-70 años y sólo el 25% tenía preservación de la función sexual cuando su edad superaba los 70 años de edad.

Catalona, refiere, que en el estadio A1(T1), el 86% de los pacientes, tendrán cancer residual que en más del 90% de los casos, estará confinado a la glandula y la mayoría, una vez operados con cirugía radical, saldrán exitosamente, con muy baja tasa de impotencia, e incontinencia y estarán libres de cancer por más de 10 años.

En el estadio A2(T1) refiere Catalona, que el 35% de los pacientes, tendrán metastasis dentro de los primeros 5 años y 20% podrían morir por la enfermedad. La prostatectomia radical, dará en en éste estadio un 93% de status libre de enfermedad a los 5 años. El porcentaje de incontinencia urinaria será menor del 10% y del 40 al 85% de los pacientes tendrán erecciones satisfactorias.

En el estadio B1(T2) la prostatectomia radical ofrecerá un 75% de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años y un 65% libre de tumor a los 15 años. Habrá un porcentaje de continencia urinaria, de más del 90% y más del 60% tendrán potencia sexual, siempre relacionado con la edad, como dije anteriormente. Además un 77% de los pacientes con estadio B1(T2), se les habrá extraido completamente el tumor. El porcentaje de recurrencia local posterior a la cirugia radical, será aproximadamente del 6%. En el estadio clinico B2(T2) más del 90% de los pacientes tendrán continencia urinaria.

La potencia sexual, vá del 50% al 65% y la incidencia de margenes negativos es del 65%, lo que dejaría en un 35%, el porcentaje probable de margenes positivos, con lo cual se abren las interrogantes sobre el papel que protagoniza la cirugia radical en los estadios clinicos B2(T2) del cáncer prostático.

Por otro lado, refiere Catalona que el 82% de pacientes con enfermedad de gran volumen estadio B2(T2), tendrán enfermedad extracapsular y 88% si los tumores presentan una histología con pobre diferenciación (score Gleason 8,9 y10) y 66 % de los pacientes la presentarán cuando tengan niveles de PSA total por arriba de 10 ng/ml.

Con respecto al sitio anatómico específico donde se podrían presentar márgenes quirurgicos positivos en pacientes con cancer prostático "órgano-confinado" y su impacto sobre los resultados de la cirugía radical.

Blute de la Clínica Mayo-Rochester (Urology, 50(5),733-739, Nov 1997) confirma que los margenes quirurgicos positivos, si podrían predecir significativamente la recurrencia en cáncer prostático pT2N0 y es un factor pronóstico independiente del grado histológico, de los valores del PSA y de la ploidia del ADN.

El hecho de realizar los informes anatomopatológicos de los especimenes de las prostatectomías radicales, con cortes más delgados y tiñendo los márgenes quirurgicos para la búsqueda de celulas tumorales, sin duda alguna llevará a una mayor incidencia de margenes positivos para cancer con todas sus consecuencias clinicas.

Las recaídas bioquimicas por alteraciones del PSA, cuando la base vesical está positiva en sus margenes quirurgicos es del 55%. Cuando el sitio de positividad en dichos márgenes, es el apex o la uretra, las recaidas bioquimicas alcanzarán el 78-82%.

Esto que acabamos de mencionar, tendrá repercusiones trascendentales en lo referente al pronóstico de dichos pacientes, asi como en la necesidad de implementar tratamientos paralelos a la cirugía y en la mejoría de las tecnicas quirurgicas utilizadas; sin embargo al respecto Blute menciona que en el caso de la positividad en los márgenes posteriores de resección, muy poco se puede hacer, debido a la proximidad del cuello vesical y del trígono vesical.

Ya sabemos que en lo que respecto a la capsula prostática, ésta tendrá areas o zonas de debilidad donde pudiera producirse la extensión extracapsular del cancer prostatico y son los sitios donde se considera que se debe hacer más hincapié desde el punto de vista quirurgico. Esos sitios son la zona prostatica apical lateral, el cuello vesical, la región prostatica lateral basal y las vesiculas seminales.

Deberemos insistir con el patólogo del caso, que haga un exhaustivo analisis de todas la pieza, pero en especial con las zonas previamente mencionadas, en particular el cuello vesical como la superficie posterolateral y posteromedial de la glandula prostática (Soloway).

En resumen, las complicaciones de las prostatectomias radicales, serán la hemorragia intraoperatoria, lesiones rectales que se potencien, al haber sometido al paciente a radioterapia, o a resecciones prostáticas endoscópicas. En el periodo postoperatorio inmediato, tenemos la tromboflebitis, el tromboembolismo pulmonar, el infarto de miocardio y complicaciones de la herida operatoria.

Una de las complicaciones tardias, lo representa la cicatrizaciòn concentrica del cuello vesical, por problemas en la anastomosis mucosa-mucosa vesico-uretral, aunado a la presencia de hemorragias locales y a la presencia de fuga de orina en el sitio de la anastomosis, ocasionando patrones obstructivos y de incontinencia urinaria, ésta última, por rebosamiento.

Esta complicación vá del 1 al 8%, entre las 6 y las 12 semanas del postoperatorio. Es una complicación de incidencia variable de acuerdo a la serie investigada. Catalona refiere aprox. un 7-8% en sus primeras 500 cirugias radicales y un 0.6 en sus ultimas 300 y asi sucede con otros cirujanos y otras series investigadas. Estará en muchos casos, en relación directa con la experiencia del cirujano. Se presentará en los primeros casos de la casuistica personal de cada Urólogo.

Es tratada con dilataciones uretrales y cervicales y en última instancia con incisiones con cuchilla en frio (en muy contadas ocasiones).
Pero las dilataciones darán en más del 98% resultados satisfactorios.

Los avances en los metodos de estadiamiento y un mejor entendimiento de la biologia de la enfermedad, han llevado a una mejor y más apropiada selección, de los candidatos para la cirugia radical prostática.

Sin duda alguna, los porcentajes de "sobrevida libre de enfermedad", en pacientes sometidos a cirugia radical, son mejores a los sometidos a Radioterapia (Smith Jr). En lo referente a los efectos colaterales relacionados con el tipo de tratamiento, la cirugia radical prostática, tambien mostrará superioridad sobre la Radioterapia.

c) DEPRIVACION ANDROGENICA PREVIA A LA CIRUGIA RADICAL PROS - TATICA en CANCER PROSTATICO LOCALIZADO (T1-T2)

Es la castración farmacológica que se realiza 2 a 3 meses antes de proceder con la cirugía radical prostática y la cual ha traido enormes controversias. Uno de los impulsadores en Estados Unidos de Norteamerica del protocolo de deprivación androgénica preoperatoria es el Dr Soloway de la Universidad de Miami.

Debemos mencionar que la deprivación androgenica se logrará a través del llamado BAT (bloqueo androgenico total) con los siguientes fármacos:

Antiandrogenos	**Análogos LH-RH**
Ciproterona(Androcur®-Asoterona®)	Nilutamida (Nilandron®)
Flutamida (Etaconil®, Eulexin®)	Leuprolide(Luprón®)
Bicalutamida (Casodex®-Calutol®)	Triptorelina (Decapeptil®)
	Acetato de Goserelin (Zoladex®)
	Triptorelina (Decapeptyl®)

CAUSAS QUE SUSTENTAN LA UTILIZACIÓN DE LA DEPRIVACIÓN ANDROGENICA TOTAL (BAT) PREVIA A LA CIRUGIA RADICAL PROSTATICA POR CÁNCER PROSTÁTICO “LOCALIZADO” (T1-T2)

1) Muchos tumores prostáticos, se extenderán más allá de la capsula prostatica e inclusive alcanzarán los margenes quirurgicos.

2) El estadiamiento clínico, no es un método absolutamente preciso.

3) El tacto prostático, no detectará de manera precisa el sitio del tumor, en más de la mitad de los casos.

4) La localización de las biopsias positivas, muchas veces no se corresponderán con la realidad en un porcentaje variable de los casos.

5) El PSA, no está considerado un marcador preciso para el estadiamiento del tumor, por lo que la ecosonografia prostática endorectal, la tomografia axial computada y la resonancia magnetica, mejorarán la precisión en el estadiamiento preoperatorio de la mayoria de los pacientes con cáncer prostático.

6) Más del 30% de los pacientes sometidos a cirugia radical prostática, con diagnostico de cáncer localizado de próstata, tendrán extensión extracapsular.

7) La incidencia de tumor en los margenes quirurgicos, irá del 10 al 30%, para tumoresT1 y del 30 al 60% para tumores T2b.

8) Los márgenes positivos podrían pasar desapercibidos, si las secciones que se hacen de la pieza quirurgica, desde el punto de vista tecnico, son cada 5 mm, en lugar de cada 2 a 3 mm. Inclusive la detección de los margenes positivos, podría estar tambien influenciada, por la tecnica y delicadeza usada por el cirujano, en la propia realización de la cirugia radical.

9) El tratamiento neoadyuvante de bloqueo androgenico total, no facilitará la cirugia radical pero logrará disminuir 3 veces la posibilidad de riesgo de malignidad en las margenes quirurgicas y podría mejorar la posibilidad de cura local (Hugosson)

10) El porcentaje de progresión de la enfermedad a 5 años es del 30 al 60% en pacientes con margenes positivos, en cambio será del 20%, cuando los margenes quirurgicos sean negativos (Soloway)

11) La disponibilidad de antiandrogenos seguros y eficaces para el tratamiento del cáncer prostático, hace que su utilización sea más sencilla .

12) La deprivación androgénica, producirá alteraciones histológicas, en la glándula prostática lo cual ha traido y traerá enormes problemas de diagnostico para el patologo encargado del caso.

COMENTARIO PARA REFLEXIONAR

A propósito de ésta última aseveración, éstas alteraciones histológicas descritas por Civantos (Cancer 75:1634-1641,1995) y producidas por el tratamiento antiandrógenico son la disminución del tamaño de las glandulas neoplasicas, con un aumento del estroma y disminuyendo la densidad de la glandula en general.

Habrá tambien disminución en la incidencia de PIN de alto grado. Civantos con Soloway, publicaron otro articulo sumamente interesante, sobre los cambios histopatológicos despues del bloqueo o deprivación androgenica (Advances in Anatomic Pathology 3(4)259-265,1996), y refieren que se producen nucleolos menos prominentes y se altera el patrón del cáncer prostatico, haciendo más dificil el reconocimiento del mismo, por parte del patólogo, llegando hasta casos extremos donde no se ha podido identificar el tejido canceroso, siendo ésto bastante incómodo tanto para el urólogo como para el patólogo.

Estos cambios se pueden ver luego de tres meses de tratamiento, con alguno de los esquemas previamente señalados de bloqueo androgenico total.

Estos pacientes sin duda alguna, tuvieron significativamente menos penetración capsular por parte del tumor (47 vs 78%) y menos margenes positivos alcanzados por el tumor (47 vs 78%), que aquellos que no recibieron ésta terapia de deprivación androgénica. Sin embargo los detractores de éste tipo de terapia sugieren, que más que disminuir los margenes positivos, hay una imposibilidad de poder detectarlos.

El hallazgo de la neoplasia intraepitelial prostatica de alto grado, fué de 35% en comparación con 82% en casos no tratados con el esquema antes mencionado de Bloqueo Androgénica Total.

Dos de los criterios de Gleason, fueron afectados significativamente por los análogos LH-RH y éstos fueron la disminución del tamaño de las glandulas,

con glandulas colapsadas y aumento del estroma entre las mismas. Es de hacer notar que el 43% de los especimenes de pacientes tratados, tenían areas de adenocarcinoma que no había sido afectado morfologicamente por el tratamiento hormonal.

Usar el sistema de Gleason sin que el patólogo se ajuste a los cambios inducidos por el tratamiento de la deprivación andrógenica por bloqueo androgenico total que mencionamos anteriormente, hará que equivocadamente se le asigne al paciente un alto grado de Gleason, que en realidad no tiene, ocasionando repercusiones clínico-terapeuticas de suma importancia tanto para el médico, como para el paciente, ya que pudiera derivarse en indicaciones de otros tipos de terapia que en realidad no se necesitan, ocasionando gasto economicos sustanciales y alteraciones importantes de la calidad de vida emocional del paciente.

Cuando los urologos usamos Finasteride (Proscar®-Nasterol®), se producirán cambios muy similares, pero menos prominentes y acentuados que los vistos con la combinaciones previamente mencionadas.

La deprivación androgenica total producirá un "encogimiento" de las glandulas prostáticas neoplásicas y no neoplásicas, cambios que no son especificos del tratamiento farmacologico puesto que se observan cambios similares con la castración quirurgica (orquidectomia) y con la radioterapia externa.

En la Primera Conferencia Internacional sobre Terapia Hormonal neoadyuvante en cáncer prostático (Urology 49,3A, March 97), se especifican los cambios patologicos que ocurren en glandulas prostáticas benignas y malignas, luego de la terapia de deprivacion androgénica, encontrando perdida de la arquitectura glandular, vacuolizacion citoplasmática y picnosis nuclear, además de los mencionados previamente.

Siguiendo con los aspectos que sustentan la utilización de la terapia antiandrogénica previa a la realización de la cirugía radical prostática, tenemos que:

13) Disminuye en general el tamaño de la próstata, haciendola más fácil de movilizar, a la hora de la cirugia radical. Mejorará la tasa de pacientes con canceres "organo-confinados" o especimen confinado.

Fair, refiere que la tasa de enfermedad "organo-confinada", con tratamientos antiandrogenicos, fué del 70 al 80%, en contraste con aquellos pacientes que no recibieron tratamiento antiandrogenico los cuales mostraron una tasa de 40 a 50% de enfermedad “organo-confinada".

14) La tasa de margenes positivos, varió del 10 al 20% en casos de tratamiento antiandrogenico previo, en comparación con el 30 al 50% en los cuales, solo se hizo cirugia radical prostática.

15) Es un estudio multicentrico Soloway (J Urol 154:424-428,1995), concluyó que tres meses de tratamiento antiandrogénico, previo a la cirugia radical, fue capaz de reducir la incidencia de margenes quirurgicos positivos y reducir el porcentaje de recaidas.

Hubo menor presencia de cáncer en los margenes quirurgicos apicales. Inclusive, Soloway cree que habrá menos contractura de cuello postoperatoria. Esta modalidad, contribuirá tambien a una más rápida normalización en lo referente a la continencia urinaria, en el periodo postoperatorio.

En resumen la deprivación androgenica previa a la cirugia radical prostática, es util porque disminuye el estadio tumoral, reducirá la morbilidad intraoperatoria, incrementará el control local de la enfermedad neoplasica, disminuirá las complicaciones postoperatorias, enlentecerá las posibilidades de progresion de la enfermedad y mejorará la sobrevida del paciente (Kirby).

CAUSAS QUE CONTRAINDICAN LA UTILIZACIÓN DE LA DEPRIVACIÓN ANDROGENICA TOTAL ANTES DE LA CIRUGIA RADICAL PROSTATICA POR CÁNCER PROSTÁTICO "LOCALIZADO" (T1-T2)

1) Costos del tratamiento, más aun, si hacemos uso de análogos LH-RH y de antiandrógenos simultaneamente.

2) Los efectos indeseables que ocasiona la terapia antiandrogenica, como "calorones o alteraciones vasomotoras", aumento de peso, redistribución de la grasa corporal, disfunción erectil, alteraciones de la libido, molestias en las tetillas, nausea, diarrea en casi un 20% de los pacientes y alteraciones de las pruebas hepáticas.

3) En canceres prostáticos pobremente diferenciados, la terapia antiandrogénica previa a la cirugia radical prostática, será menos efectiva, que en pacientes que tengan tumores bien o moderadamente diferenciados.

4) La incidencia de tumor en las vesiculas seminales y en los ganglios linfáticos ileopelvicos, no fueron alterados significativamente por el tratamiento antiandrogénico.

5) Una de las criticas que se le hace al BAT, es que el tumor prostático podría contener celulas "andrógeno-insensibles", que haría del tratamiento antiandrogénico, una terapia no sólo poco efectiva, sino innecesaria.

6) Al reducirse el volumen prostatico, se podría hacer más dificil la cirugía prostatica.

Esta opinión es reforzada por Catalona, que refiere que la terapia antiandrogenica, podría dificultar la cirugia radical, con la preservación de los haces neurovasculares, por cuanto se produciría, una reacción desmoplásica alrededor de la próstata, que podría entorpecer los planos normales de la disección prostática.

Inclusive el propio Soloway (Urology Intnl 4(1)15-16 Jan 97),refiere que mu-

chos meses de deprivacion androgénica, podrían llevar a fibrosis periprostática y ésto por supuesto, haría más dificil, la disección de las vesiculas seminales y del apex prostático, lo cual podría traer problemas, con su relación anatómica con el recto y con el musculo rectouretralis, haciendo mas probable, un daño rectal, al momento de la cirugia.

Esto es controversial y hay quienes opinan, que ésta dificultad, está más bien, directamente relacionada con la experiencia y habilidad que tenga el cirujano con la cirugia radical a efectuarse.

7) Pero la mayor objeción al tratamiento con antiandrógenos, lo contituye, que aunque produce un mejor estadiamiento patologico por la disminución de los margenes positivos,todavía no se ha podido demostrar una sobrevida mayor, por éste hallazgo. Sin embargo, ésta aseveración espera confirmación definitiva en base a resultados de estudios propectivos a largo plazo.

En las Clínicas Urológicas de Norteamerica del año 96, Abbas y Scardino, dieron sus razones por las cuales era innecesario darle al paciente deprivación androgénica total (BAT) antes de la cirugia radical prostatica por cáncer y ellas son:

1) Muy raras veces la deprivación androgénica total erradicará completamente el cáncer ya que pocos especimenes son pT0

2) La población de células tumorales prostáticas andrógeno-independientes o andrógeno-insensibles, están presentes desde el comienzo de la evolución del cáncer prostático (es decir desde las etapas iniciales).

Este es un concepto que a nuestro parecer tiene una gran trascendencia, ya que en la aparente "conversión" del cáncer prostatico hormono-sensible a hormonoresistente supuestamente por la utilización de tratamientos prolongados antiandrogénicos, podrían tener en realidad una explicación probable en el aumento de la presencia de la población celular cancerosa y no a un cambio biológico del cáncer.

3) Las células andrógeno-insensibles u hormono-resistentes, son propensas a estar tanto fuera como dentro de la próstata.

4) El examen microscópico de la pieza quirurgica tiene una limitada sensibilidad en poder detectar pequeños acúmulos de células androgeno-insensibles u hormono-resistentes, tanto en la próstata como en los márgenes quirurgicos.

5) La terapia hormonal neoadyuvante no funciona para estadiosT3 del cáncer prostático y no reducirá el porcentaje de invasión a vesiculas seminales o metastasis a ganglios linfáticos ileopelvicos en estadios T1 y T2.

6) Ningun estudio de investigación ha demostrado mejoría del porcentaje libre de progresión, o de mejoría en la sobrevida del paciente con terapia de deprivación o bloqueo androgenico total neoadyuvante.

Queda claro que la terapia antiandrogenica, no parece estar justificada como tratamiento de rutina, antes de la cirugia radical prostática, pero parecería muy util utilizarla en aquellos pacientes de alto riesgo como el estadio T2b con niveles de PSA por arriba de 10 ng/ml (especificamente entre 10 y 20 ng/ml) y en aquellos casos con un score Gleason elevado (8-9-10).

Según Bolla, el tratamiento hormonal adyuvante con la realización de radioterapia en cáncer prostático localizado, mejoraría la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con estadios T2c, T3-T4, N0-1, M0 (1999)

d) RADIOTERAPIA EN CANCER PROSTATICO LOCALIZADO (T1-T2)

La radioterapia ha tenido un avance importante en relación al cáncer de prostata cuando en trabajos publicados por Regato y Bagshaw, describen el uso

de la teleterapia con cobalto-60 y el acelerador lineal, quedando demostrada su utilidad en el tratamiento del cáncer prostático.

Ahora sabemos, que el mayor beneficio de los tratamientos con radioterapia sobre el cancer de próstata, se alcanzará en pacientes con estadios clínicos T1 y T2.

Hay dos modalidades de radioterapia que se están usando actualmente en el tratamiento del cáncer prostatico en etapas precoces, una es la radioterapia externa usando fotones de alta energía, producidos por un acelerador lineal y la otra modalidad es la implantación intersticial de isótopos radioactivos, usando semillas radioactivas de iodine 125 o palladium-103, colocadas de manera permanente.

Kuban, Schellhammer-El-Mahdi, refieren que es importante hacerse las siguientes preguntas, antes de comenzar una posible radioterapia.

¿Deben incluirse las vesiculas seminales, en los tratamientos de radioterapia?

¿Si existieran ganglios linfaticos ileopelvicos con alcance microscópico de la enfermedad tumoral prostática, sería todavía beneficioso, el tratamiento con radioterapia?

¿Dar radioterapia, en campos extensos, para cubrir estructuras vecinas a la próstata sería beneficioso, o tendríamos un aumento de la morbilidad ?

Es importante que siempre que pensemos en radioterapia hagamos las reflexiones arriba mencionadas.

a)RADIOTERAPIA EXTERNA PARA CANCER PROSTATICO LOCALIZADO (T1-T2)

Los resultados de la radioterapia externa, para pacientes con tumores T1, segun el grupo oncológico de radioterapia (RTOG), fué del 94%, libre de recidivas locales a los 5 años y con un 75% aproximadamente, de no evidencia de enfermedad (NED), tambien a los 5 años.

A los 10 años éstos pacientes con estadio T1, tendrán un porcentaje del 85% libres de recaidas locales y un 52% sin evidencia de enfermedad. La sobrevida a 10 años es de aproximadamente un 58%.

En cambio los porcentajes de los estadios T2, son diferentes y vemos como a 5 años, los pacientes libres de recidiva local están en un 84% y sin evidencia de enfermedad caen al 58%. Ya a los 10 años tendrán 71% y 34% respectivamente. La sobrevida a 10 años es de un 45%.

La NCI (National Cancer Institute) tiene las siguientes estadisticas, 79% de T1 tratados con Radioterapia externa estaban vivos o habian fallecido por otras causas diferentes al cancer prostatico a los 10 años comparado con el 66% de pacientes con estadio T2.

Pacientes con PSA total de más de 15 ng/ml probablemente fracasarán con la Radioterapia externa.

Solamente los pacientes que exhiban tumores con histologia bien diferenciada y con una tasa de crecimiento lenta, podrían pasar más de 15 años para que tanto la enfermedad recidivante local o las metastasis a distancia, realicen su efecto deletereo.

Muchos marcadores biológicos están siendo evaluados con objetivos de utilizarlos en el pronostico de pacientes con cáncer de próstata y en la correlación con el estadio clínico de la enfermedad.

En éste campo destacan las proteinas que regulan el mecanismo de la apoptosis o muerte celular programada, entre las que tenemos la bcl-2 y el p53, que se están utilizando con bastante entusiasmo como indicadores de la progresión de la enfermedad postcirugia radical prostática o despues de Radioterapia.

Mas aun la bcl-2 y el p53 son las proteinas reguladoras básicas en la respuesta de la población tumoral a los tratamientos con Radioterapia. La expresión de la bcl-2 y p53 podrían ser utilizados para predecir tanto el fracaso al tratamiento Radioterapico, como para predecir la respuesta que se podría tener a la misma, si se pudiera hacer su determinación en las biopsias prostáticas diagnosticas, previas al tratamiento definitivo.

Además del bcl-2 y del P53 tenemos la CD44 y la E-cadherin todos con la potencial utilidad de evidenciar las recaidas bioquímicas posteriores a la cirugia radical prostatica, o posteriores a la Radioterapia definitiva.

A propósito Davis publica en el Journal de Urologia en septiembre de 1999, el criterio sobre el cual se podría hablar de respuesta mantenida a la Radioterapia, si el PSA nadir es menor de 0.5 ng/ml por 5 años consecutivos a la Radioterapia. En éstas circunstancias era extremadamente raro el fracaso del tratamiento.

Por otro lado si el PSA nadir estaba entre 0.5-1 ng/ml el paciente requeriría de continuos chequeos y si el PSA nadir se incrementaba por arriba de 1 ng/ml en los primeros 5 años posterior a la Radioterapia, habria sin duda un riesgo aumentado de progresion de la enfermedad.

En el Massachusetts General Hospital, se ha comprobado que el grado del tumor, es uno de los factores pronósticos mas importantes en el cáncer prostático en etapas precoces. La sobrevida fué del 20% menos, en pacientes con tumores pobremente diferenciados en comparación con aquellos tumores que exhibian patrones histológicos moderadamente diferenciados o bien diferenciados.

En cuanto a la morbilidad ocasionada por el procedimiento, tenemos que Pilepich-Krall y Sause, publicaron en el año 1987 en el (Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13: 351-357), una clasificación de un sistema de grados de morbilidad, divididos en 5 grados, desde sintomas menores, que no requerian tratamiento, hasta complicaciones mayores que podían requerir de tratamientos urologicos o quirurgicos, hasta llegar a complicaciones fatales.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CANCER PROSTATICO LOCALIZADO (T1-T2)

Las complicaciones descritas por el tratamiento con Radioterapia son: fatiga, frecuencia urinaria, polaquiria, sensación de ardor uretral, diarrea a veces muy persistente y que podría ameritar tratamiento específico; estrecheces genitourinarias, sobre todo cuando el paciente en cuestión, había sido sometido

previamente a cirugias prostáticas (RTUP, o cirugia abierta prostatica), o a cirugías de uretra por estenosis (uretrotomias, tipo Sahze u Otis), instrumentaciones urologicas de indole variada.

Los efectos de la Radioterapia sobre los tejidos es definitiva e i-rreversible.

La radioterapia ocasiona síntomas molestos en áreas como la hipo-gastrica y el area rectal, ésta última por proctitis. La disfunción erectil se produce en un 30 a 50% de los casos (sobre todo a largo plazo).

Los tratamientos con Radioterapia usualmente duran de 6 a 8 semanas y su frecuencia es de 4 a 5 veces por semana, lo que sin duda alguna podría afectar al paciente desde el punto de vista emocional (psicológico) ya que lo obligaría a ir a Unidades de Oncología donde se alternará con pacientes oncológicos variados, con los efectos devastadores que pudiera eso tener en ciertos pacientes propensos y más delicados emocionalmente.

En un alto porcentaje de casos la Radioterapia externa será un procedimiento NO curativo, lo cual irá unido a un alto indice de frustación por las recaidas bioquimicas observadas (elevaciones del PSA total)

Las complicaciones letales están en el orden de menos del 1x1.000 las complicaciones severas se ven en menos del 1%. El daño o lesiones rectales severas se ven en menos del 1%. El porcentaje de incontinencia urinaria severa vá del 0.4 al 4% (1ª Consulta Internacional sobre Cáncer Prostático 1996). Las estrecheces uretrales se describen en un 4 a 6%. El sangramiento rectal se vé en un 4 a 6%. La aparición de diarrea se vé en un 3 a 5 %.

Podría ocasionar sangramientos de intensidad variable (hematuria en 4 a 7% de los pacientes), que pueden ser objeto de diversos esquemas de tratamientos, desde los más sencillos hasta tratamientos que deben hacerse bajo anestesia en areas de quirofano. Describir las modalidades de tratamientos para la hematuria por Radioterapia, no forman parte de las intenciones de éste libro, por lo cual no se van a mencionar.

Sangramientos rectales, incontinencia urinaria e impotencia (disfunción erectil), son las complicaciones de los tratamientos con Radioterapia, vistas más frecuentemente. Muchas de las complicaciones, son debidas a las dosis de radioterapia que reciben órganos y tejidos circundantes por lo cual se están haciendo adelantos para disminuir éste percance y hacer que la radioterapia sea dirigida más precisamente a la zona especifica del tumor prostático y con las dosificaciones mínimas necesarias que den el máximo beneficio al paciente.

En relación a ésto último, se ha logrado, una reducción del 55 al 30%, en los efectos colaterales indeseables, del tratamiento radiante, debido al la protección que se está haciendo, de los tejidos normales circundantes.

Debemos puntualizar, que el criterio para definir a un paciente que no tiene evidencias de enfermedad tumoral ni localmente ni a distancia, ni clinicas, ni imageneológicas, es decir NED (no evidencia de enfermedad) es: niveles de PSA por debajo de 0.5 ng/ml, que no aumente en dos mediciones consecutivas y en un tiempo determinado, el cual es muy variable dependiendo de los grupos de investigación.

Se están haciendo trabajos, para estudiar la respuesta del cáncer de próstata a dosis elevadas de radioterapia, en relación a los niveles de PSA que tenga el paciente antes del tratamiento y así vemos como en pacientes con PSA total por debajo de 10 ng/ml, no hay necesidad de pasar de 69 a 71 Gy (85% de NED a los 5 años).

En cambio pacientes con PSA de 10 a 19 ng/ml o más de 20 ng/ml, se beneficiarían claramente de tratamientos de radioterapia con dosis superiores a 71Gy. Los porcentajes de fracaso, podrían ser disminuidos con altas dosis de radiación.

Se está relacionando el uso de tratamientos de deprivación andro-genica con la radioterapia, con estudios llevados a cabo por la RTOG y se han logrado mejoría en 5 años en NED (15 vs 35%), hay menos metastasis (34 vs 41%) y hay un mejor control local (54 vs 29%). La sobrevida sin embargo no varió en ambos grupos.

Hay un aspecto que luce importante a la luz de los resultados que podríamos tener despues de una cirugia radical de próstata, donde los margenes hay sido positivos para cancer.

Coetzee, Hars y Paulson (Urology 47(2) 1996), hacen una recomendación que nos parece importante y es aquella relacionada a los niveles de PSA total, posteriores al procedimiento quirurgico radical. Si el paciente tuviera margenes quirurgicos positivos, pero PSA indetectable en el postoperatorio, que podría incrementarse de manera retardada, representarían aquellos casos con probable enfermedad local recurrente en fosa prostatica y se beneficiarían enormemente de un tratamiento postquirurgico de Radioterapia.

En cambio aquellos pacientes con niveles de PSA detectables en el postoperatorio, podrían representar un grupo con metástasis microscópica, o una combinación de recurrencia local más metástasis microscópicas a distancia, o enfermedad persistente local de gran volumen. En éstos pacientes no estaría indicada la radioterapia adyuvante, sino más bien otras alternativas de tratamiento (terapias hormonales).

FACTORES ASOCIADOS A UNA RECURRENCIA TUMORAL PRECOZ (OBEK)

a) Edad del paciente por arriba de 70años
b) PSA preoperatorio más 20 ng/ml
c) Score Gleason 8,9,10
d) Extension extracapsular
e) Mas de 1 margen tumoral positivo ó un margen positivo en el cuello vesical o en localizacion posterolateral (48% de porcentaje de recurrencia cuando el cancer prostatico alcanza ésta zona) e invasion de vesiculas seminales(Obek).

Segun Catalona, en pacientes con estadio B1(T2), hay un buen porcentaje de sobrevida en pacientes sometidos a radioterapia externa, sin embargo hay biopsias positivas en 39 a 62% de los pacientes a 1 año de haberse sometido a radioterapia. El porcentaje de recurrencia tumoral vá del 14 al 80% .

En estadios B2(T2), la radioterapia es menos efectiva. El porcentaje general de sobrevida, que reporta Bagshaw, segun Catalona es de 81% a 5 años, de 60% a 10 años y de 34% a 15 años. Pero el porcentaje de sobrevida relacionada especificamente con la enfermedad es del 80 % a los 5 años, de 65% a los 10 años y de 60% a los 15 años.

Por último no tenemos duda de que el PSA nadir tambien llamado límite biológico de detección, el nivel más bajo de PSA total que pueda ser medido posterior a cualquier modalidad de tratamiento, será el parámetro fundamental en que nos basaremos para determinar la posible "curación" de la enfermedad cancerosa prostática.

El nivel que se acepta como "ideal" en los principales centros on-cológicos del mundo es el de 0.5 ng/dl, por arriba de lo cual se pensaría en recurrencia tumoral (recaida bioquimica)

LA AMERICAN SOCIETY OF THERAPEUTIC RADIATION ONCOLOGY (ASTRO) SEÑALA QUE HABRÁ "RECURRENCIA TUMORAL POST-RADIOTERAPIA" CUANDO SE CONSIGAN 3 DETERMINACIONES CONSECUTIVAS DEL PSA POR ARRIBA DEL NADIR ACONSEJADO, QUE ES 0.5 NG/ML, CON SEIS MESES DE INTERVALO ENTRE CADA MEDICIÓN (TOTAL 18 MESES).

EN EL CASO DE LA BRAQUITERAPIA, QUE VEREMOS A CONTINUACIÓN, SE ACONSEJA ESPERAR POR ARRIBA DE DOS AÑOS PARA SABER SI EL PSA HA ALCANZADO EL NIVEL NADIR ACEPTADO, QUE ES 0.5 NG/ML.

REFLEXION

ESTOS SON DIRECTRICES QUE SE ACONSEJAN PARA EL MANEJO DE NUESTROS PACIENTES, SIN EMBARGO TODOS TENDREMOS EN NUESTRA PRACTICA CLINICA CASOS CONTROVERSIALES, DONDE PACIENTES CON UN PSA NADIR INCLUSIVE POR DEBAJO DE 0.2 NG/ML, MANTENIDO POR VARIOS AÑOS DESPUES DE TERAPIAS COMO LA CIRUGIA RADICAL O DE RADIOTERAPIA, HAN TENIDO RECURRENCIA LOCAL Y ELEVACIONES DEL PSA TOTAL, LUEGO DE HABERSE CUMPLIDO EL TIEMPO REGLAMENTARIO PARA DECLARAR UNA "CURACIÓN", LO CUAL EVIDENCIA DE MANERA CLARA, QUE TENEMOS TODAVÍA MUCHO QUE APRENDER E INVESTIGAR SOBRE EL CÁNCER DE PRÓSTATA Y QUE LOS PARÁMETROS CON LOS CUALES LOS URÓLOGOS Y ONCÓLOGOS CONTAMOS EN LA ACTUALIDAD, TENDRÁN QUE OPTIMIZARSE Y TENDRÁN QUE ACOMPAÑARSE DE OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS QUE SOSTENGAN MÁS FIRMEMENTE LOS ASPECTOS PRONOSTICOS DE LOS CASOS CON CÁNCER PROSTATICO.

b) BRAQUITERAPIA EN CANCER PROSTATICO LOCALIZADO (T1-T2)

El implante intersticial de radioisotopos en la próstata, como tra-tamiento del cáncer prostático, comenzó en los años 70 en el Memorial Sloan Kattering Cancer (MSKC) de Nueva York con Whitmore. Los resultados despues de 10 a 15 años de seguimiento, en diferentes grupos de trabajo no ha sido muy entusiasmante.

Los tumores localizados de bajo grado y los tumores pobremente diferenciados fueron tratados efectivamente y mejor controlados por tratamientos de radioterapia externa.

El control local y la no evidencia de enfermedad determinados por los niveles de PSA a los 5 años, en una serie particular, fueron de 96 y 89% respectivamente, sin embargo son controversiales los resultados de diferentes series, por lo cual he creido conveniente mencionar una que considero representativa.

La morbilidad asociada al procedimiento está descrita como del 5 al 20%, cuando se utiliza la via retropubica para la colocacion de las semillas radioactivas. Estas cifras han sido reducidas, a menos del 5% cuando la implantación se lleva a cabo por la via transperineal. Por ésta vía, los resultados obtenidos parecen tan buenos como la radioterapia externa.

La mayoría de las complicaciones son temporales y se manejan fa-cilmente desde el punto de vista clinico. La incontinencia urinaria la vemos en un 1% y las lesiones rectales que ameritan tratamiento o abordaje quirurgico van del 0 al 2%.

Ocasionará sintomas urinarios irritativos bajos como disuria, frecuencia y sintomas de dificultad al orinar. De éstos 10% requerirán tratamiento medico (3%) como fármacos alfa-1 bloqueantes adrenergicos como la TeratozIn (Hytrin®,Adecur®), la Doxazosin (Cardura®) y la Tamsulozina (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®), los cuales son actualmente indicados por su gran eficacia clínica tanto en casos de irritabilidad por tratamientos tipo Radioterapia externa o Braquiterapia, como en el tratamiento médico de los trastornos de la salida vesical en casos de creci-miento de la glandula prostática con repercusiones urodinámicas.

Otras complicaciones descritas son la proctitis aguda y la infección urinaria en el 1% de los pacientes. La necrosis uretral superficial, se vió sobre todo, cuando había antecedentes de resección prostatica transuretral en un 12 vs 0.4% cuando había antecedentes de RTUP o no (Blasko Sem Rad Oncol 1993;3:240-249).

Podemos ver depositos de calcio en la uretra que pueden llevar a la creación de diafragmas, con la correspondiente incontinencia urinaria, por vaciamientos incompletos. Por ésto es, que numerosas escuelas no aconsejan la colocación de semillas radioactivas en pacientes previamente sometidos a cirugia transuretral de próstata.

Igualmente Blasko presentó en el meeting de la American Urological Association (AUA) 1997, un estudio prospectivo de 126 pacientes con cancer prostatico, T1 ó T2, tratados con inserción de semillas de I-125 transperinealmente, en el tratamiento del cáncer prostatico bien diferenciado o moderadamente diferenciado.

Las conclusiones de ésta presentación fueron que la inserción am-bulatoria de semillas de I-125, representan una estrategia valida en el manejo de pacientes con estadios precoces de cáncer de prostata (T1 ó T2), con tumores bien o moderadamente diferenciados, produciendo resultados comparables a los de la prostatectomia radical, o a aquellos de la radioterapia externa.

En definitiva y gracias a la utilización del PSA posterior al tratamiento con radioterapia, de la modalidad que fuera, se ha podido demostrar a través de niveles detectables del PSA que el objetivo final de la radioterapia, el cual es eliminar localmente el tumor no ha podido lograrse de manera satisfactoria.

Como una alternativa para poder administrar grandes dosis de radiación, ha surgido nuevamente la implantación de semillas con radioisotopos, sin embargo se necesitará esperar por los resultados de estudios a largo plazo.

En Julio del año 97 salió publicado (J Urol Zelefsky,Whitmore Jr 158 (1) ,23-30) del MSK de Nueva York unos resultados a largo plazo del implante de semillas de 125 iodine, para el tratamiento del cáncer prostático clinicamente localizado y concluyeron que los factores comprometidos en la posibilidad de recaidas o recidivas locales fueron: compromiso ganglionar, enfermedad en estadio clinico B3-C y un grado histologico pobremente diferenciado.

El porcentaje de recurrencia local, para pacientes sin compromiso ganglionar fué de 69%, 44% y 24% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente. Los porcentajes de metastasis a distancia, con ganglios negativos, fueron del 59%, 36% y 21% a los 5,10 y 15 años, respectivamente.

Ellos piensan que con el mejoramiento en la ubicación de las semillas en la glandula prostatica, se traducirá en una mayor posibilidad de control tumoral.

Scardino en ése entonces en el Baylor College-Houston, menciona-ba en el meeting de la American Urological Association (AUA 1997) as-pectos relevantes en referencia a la radioterapia externa, sobre todo en lo referente a las complicaciones posteriores a su uso. En lo concerniente a la incontinencia urinaria, refería que es bastante rara a menos que el cáncer recurra. La impotencia se instala progresivamente y tendremos un 50% de impotencia a los 7 años.

Una de las mayores desventajas del tratamiento actínico es su duración la cual podría llegar, hasta 7 semanas. Podría ocasionar proctitis, en un 25 a 30%, quedando el 1 a 2 % de los pacientes con proctitis rádica crónica.

Refiere Scardino que el cancer, no puede ser erradicado localmente, ésto evidenciado por cifras del 20 a 50% de biopsias positivas prostaticas a los 2 años del tratamiento. El 40 a 50% de los pacientes tendrán elevaciones de los niveles sericos de PSA a los 5 años. Sin embargo el problema mas inquietante, es que se nos dificultará mucho el poder detectar la recurrencia local a tiempo, cuando todavía podría ser controlada.

En el British Journal de Urologia 77 (1) :118-123,1996, se describen bastante bien los cambios en la función sexual de pacientes, despues de los tratamientos de radioterapia para cancer de prostata. Se hizo un estudio de 67 pacientes, en varios centros de radioterapia franceses y tenemos que la función sexual fue preservada en el 67% de los pacientes pero solo el 50% de los pacientes no observó ningun cambio. Esto quiere decir que la mitad de los pacientes tendrían algun percance sexual debido al tratamiento recibido en éste caso Radioterapia.

El pronostico se relacionó con el status sexual preexistente antes del tratamiento. Vemos que si tenía por lo menos tres relaciones sexuales mensuales, el pronostico era bueno. Pero si tenía menos de tres relaciones al mes, el pronostico era malo. La edad del paciente, se consideró por supuesto un factor pronostico de suma importancia. Lo que más se preservó, fué la libido (90%). Un factor que pudiera ser tomado en cuenta, es que en un 84%, había gran preocupación por su enfermedad y bien sabemos los efectos devastadores de la ansiedad sobre la esfera sexual. Por otro lado, estos pacientes podrían

presentar discomfort durante el coito, durante y despues del tratamiento actínico, con lo cual alejaría aun más la realización de actividad sexual en éstos pacientes.

Si el antigeno prostatico específico, despues de la radioterapia, no cae a menos de 1 ng/ml (lo optimo seria, a menos de 0.5 ng/ml), la probabilidad de recurrencia, estará aumentada significativamente.

De una manera general el 22% de pacientes tratados con cirugía radical prostática por cáncer localizado de prostata (T1-T2), exhibirán un progreso de la enfermedad dentro de los primeros 5 años, comparado a un 39% para aquellos tratados con Radioterapia externa.

El 82% de pacientes tratados con Radioterapia, con un PSA por arriba de 30 ng/ml, progresarán dentro de los primeros 2 años, mientras solamente 62% de pacientes comparables tratados quirurgicamente, progresarán dentro de los primeros 5 años.

Se están validando nomogramas para la predicción de enfermedad tumoral recurrente posterior a la cirugia radical prostatica, lo que haría importantes contribuciones en el pronostico y en la terapeutica adyuvante que les demos a nuestros pacientes (JNCI 90,10:766-771,1998)

En 1998 Bauer y colaboradores publicaron en el Journal de Urología un trabajo donde mostraban un modelo bioestadistico utilizando variables pronósticas que indicaban la posibilidad de que un paciente sometido a cirugía prostática tuviera una recurrencia del cáncer prostático y es conocida como la Ecuación de Bauer.

Un excelente trabajo aparecido en enero del año 1999 (Urology 53 (1):2-10) realizado por Grado y colaboradores, le otorga a la Braquiterapia una acción potencialmente curativa para pacientes con cancer de prostata localizado, despues que ha fracasado la radioterapia externa, evidenciado por recaida bioquimica (elevación del PSA).

Refieren que ésta modalidad de tratamiento tiene un porcentaje alta de control local de la enfermedad tumoral prostatica y presenta cifras por arriba de un 30% de porcentaje actuarial de sobrevida libre de enfermedad bioquimica a 5 años, lo cual en nuestro punto de vista es algo sumamente valioso en nuestros pacientes con cancer prostatico, tanto por sus repercusiones clínicas, como sobre todo por sus repercusiones en la calidad de vida del paciente.

Por otro lado considerando que es una Braquiterapia salvadora, tiene un menor porcentaje de complicaciones que otros procedimientos del mismo estilo, como la prostatectomia radical salvadora, o la crioablación salvadora. Este enfoque de la Braquiterapia, le faltan estudios de investigación similares y un mayor universo de pacientes encuestados, pero a primera vista luce promisor.

D'Amico demostró, que la Braquiterapia fué inferior a la cirugía radical prostática y a la radioterapia externa, en lo referente a presentar sobrevida libre de enfermedad basado en el PSA. Esto ha disminuido el entusiasmo existente con la modalidad de la Braquiterapia. Para hombres con canceres prostaticos de bajo grado, la sobrevida libre de enfermedad basado en el PSA, no tuvo diferencias cualquiera fuera la modalidad de tratamiento impartida.

Pollack, ha definido a los pacientes que tendrán un alto indice de fracaso en los tratamientos radioterapicos y son los pacientes con PSA por arriba de 30 ng/ml y pacientes con PSA entre 10 y 30 ng/ml que posean histologia grado III ó IV según la clasificación del MD Anderson.

La 1ª Conferencia de Michigan sobre Cáncer próstatico, **realizó las siguientes recomendaciones, en lo referente a los tratamientos con Radioterapia**:

a) La Radioterapia y/o la Braquiterapia, son una opción de tratamiento, en pacientes con cáncer prostático localizado.

b) Pacientes con cáncer prostatico localmente avanzado, requerirán de protocolos de tratamiento, que se están definiendo en la actualidad, donde el tratamiento hormonal con deprivación androgenica, la terapia con neutrones o la braquiterapia (implante de semillas radioactivas), con dosis ascendentes podrían ser beneficiosas.

c) Los beneficios y riesgos del tratamiento, deberán hablarse claramente con el paciente, antes que se comience el mismo.

d) La Radioterapia externa posterior a la prostatectomia radical, es una opción en pacientes con cancer prostatico residual.

e) El manejo que se haga posterior a la radioterapia en cancer prostatico residual o en enfermedad metastasica, requerirá sin duda alguna, de un abordaje muldisciplinario.

e) PROSTATECTOMIA SALVADORA EN CASOS DE CANCER PROSTATICO LOCALIZADO (T1-T2)

Se utiliza en casos en los cuales lostratamiento con Radioterapia externa o con Braquiterapia han fallado en casos de cancer prostatico localizado (T1-T2).

Se indica cuando podría existir la posibilidad de curar al paciente sobre todo en casos muy bien seleccionados y donde haya un estadiamiento patologico favorable y con un PSA total por debajo de 10 ng/ml,

La gran desventaja de ésta opción terapeutica es que ocasiona en el 100% de los casos disfunción erectil (impotencia), en un 20-25% ocasionará lesiones rectales y en un 10 a 60% de los casos tendremos incontinencia urinaria y por arriba del 10% de los pacientes tendrán edema de miembros inferiores. Es un procedimiento controversial que no ha tenido una aceptación masiva, ni aun con los criterios arriba señalados.

f) CRIOTERAPIA EN CANCER PROSTATICO LOCALIZADO (T1-T2)

A pesar de que ésta modalidad de tratamiento, está relacionada al estadio clínico T3, es decir aquellos tumores localmente avanzados, más allá de la capsula prostática, se está utilizando tambien, en estadios T1-T2, es decir en tumores confinados a la glandula, por cuanto tiene baja morbilidad, minima perdida sanguinea, posee una corta estadía hospitalaria y posee porcentajes elevados de biopsias prostáticas negativas, posteriores al tratamiento crioterápico.

Los avances tecnologicos en los instrumentos crioterapicos han mejorado su aplicabilidad y con ésto su eficacia y tambien ha mejorado gracias a los avances en la ecosonografía prostatica endorrectal.

El interes en la tecnica, ha logrado que se mejore el entendimiento de las bases físicas del procedimiento (criobiología), haciendo disminuir los errores que ocurrian por desconocimiento.

Se està logrando un mejor enfriamiento de la glandula prostatica, y a su vez un menor daño a los tejidos vecinos (recto y esfinter externo estriado).

Se ha recomendado su utilización, en pacientes que habiendo recibido tratamiento con Radioterapia externa, tengan cáncer recurrente o residual, pudiendo ser estadios inclusive más avanzados.

Los resultados refieren que existen más del 82% de biopsias negativas, a los 3 meses de haberse realizado el procedimiento y en otros estudios por arriba del 92% en 3 y 12 meses.

COMPLICACIONES DE LA CRIOCIRUGIA PARA CANCER PROSTATICO

Las complicaciones que se describen inherentes al método son, la obstruccion urinaria necesitando en muchas ocasiones la realización de una resección prostatica transuretral desobstructiva; tenemos la incontinencia urinaria en el 4% de los pacientes, entumecimiento peneano en el 10% de los casos el cual podría durar meses; epididimitis, sepsis urinaria, dolor prolongado perineal, ulceración perineal, osteitis púbica, fistula rectouretral.

La mayoría de los pacientes, estarán impotentes al completar el tratamiento, pero se pueden recuperar con el tiempo (90% a los 6 meses y 40% al año).

La utilidad de la Criocirugia o crioterapia, para el cancer prostatico localizado deberá esperar todavía varios años, por cuanto se estan llevando a cabo estudios prospectivos que determinarán a ciencia cierta, su utilidad.

Sabemos sin embargo que al querer completar o asegurar la destrucción completa de todo el tejido prostatico y por ende, asegurar biopsias negativas y niveles no detectables de PSA, se deberá aumentar el nivel de enfriamiento y ésto sin duda alguna, estará relacionado con una mayor morbilidad y mayores complicaciones, por lo cual se están mejorando los aditamentos, para calentar la uretra y mejorar los termosensores, para disminuir los daños al esfinter externo estriado y al esfinter interno del cuello vesical.

La 1ª Conferencia de Michigan sobre cáncer prostatico, aconseja que ésta modalidad podría ser una opción para pacientes con cáncer localizado y para pacientes que han fracasado con el tratamiento de radioterapia externa.

La segunda recomendación es, que aun cuando la crioterapia pueda dar beneficios terapeuticos en algunos casos, los pacientes deberán ser informados, que ésta tecnica está actualmente considerada, como una opcion terapeutica, en investigación.

g) UTILIZACION DE MEDICAMENTOS ALFA-1 BLOQUEANTES ADRENERGICOS, o INHIBIDORES DE LA 5-ALFA REDUCTASA en CONJUNTO CON ANTIANDROGENOS VARIADOS O CON OTRAS FORMAS DE TERAPIA (RADIOTERAPIA) EN CANCER PROSTATICO

Hoy en día se están utilizando medicamentos que hasta hace poco tiempo, eran de uso exclusivo en patologias benignas como por ejemplo el crecimiento prostatico benigno o los sindromes de Prostatitis.

Me estoy refiriendo a los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos Tamsulozina (Secotex®-Flomax®, Tamsulon®), Teratozin (Adecur®,Hytrin®), Doxazosin (Cardura®), Prazosin (Minpres®), los cuales inducirán a la apoptosis o muerte celular programada, e inhibirán la proliferación celular tanto estromal como glandular, por lo cual se han hecho utiles para pacientes con cáncer prostatico y al producir ademas relajación de la musculatura lisa prostatica (componente estromal) disminuirán los sintomas urinarios de vaciamiento.

De igual modo los medicamentos bloqueantes de la enzima 5 alfa reductasa como el Finasteride (Proscar®,Nasterol®) la cual favorece el paso de testosterona a dihidrotestosterona, el principal androgeno intraprostatico, ”frenará” el avance bioquimico y clinico de la enfermedad cancerosa prostatica.

Estos medicamentos bloqueantes de la enzima 5-alfa reductasa son considerados como tratamiento hormonal y afectarán la evolucion natural de la enfermedad, tanto benigna como maligna y reducirán el volumen de la glandula prostatica hasta en un 20%, con lo cual se estaria logrando no sólo un “freno” hormonal sobre la dihidrotestosterona, sino que al disminuir el volumen prostatico por su acción sobre el componente epitelial, mejorará tambien el aspecto dinamico urinario y por lo tanto disminuiran los sintomas urinarios de vaciamiento y mejorara la calidad de vida de dicho pacientes.

II) TRATAMIENTO DEL CANCER PROSTATICO LOCALMENTE AVANZADO (T3-T3a,T3b, T3c-N0-M0) ó estadio C

Cuando hablamos de localmente avanzado tenemos que precisar dicho criterio y por ello el paciente podría tener extensión extracapsular unilateral o bilateral. Si es unilateral se clasificará como T3aNxMo y si es bilateral se clasificará como T3bNxMo; puede tener enfermedad en las vesiculas seminales en una o en ambas y se clasificará como T3c NxMo.

Existen consideraciones que abarcan alcance tumoral a estructuras vecinas (cuello vesical, esfinter externo y recto) como localmente avanzado T4a NxMo, o con alcance a la pared pelvica y al grupo muscular elevador anal (T4b NxMo) como enfermedad localmente avanzada. Asi como tambien con alcance a ganglios ileopelvicos y sería T3N+Mo ó T4N+ Mo

El tumor prostatico en éste estadio vá más allá de los limites de la capsula prostática, pero sin embargo las alternativas quirurgicas podrían ser las mismas que mencionamos en el cáncer localizado de próstata, con algunos agregados y por supuesto con resultados peores en virtud del avance local de la enfermedad.

Sin embargo hay caracteristicas particulares del cáncer prostatico localmente avanzado, como es el hecho de que al ser un cancer que traspasa la capsula prostatica, los chances de que sea una enfermedad curable son

minimos, aun con los tratamientos que se ofrecen hoy en dia. Dichos tratamientos podrían ocasionar remisiones a largo plazo (10-20 años) en una proporción relativamente alta de pacientes.

Otra particularidad de éste estadio es que muchos pacientes tendrán micrometastasis al momento del diagnostico (enfermedad avanzada o estadio D ó T4), lo cual es en la actualidad imposible de precisar con la tecnologia que tenemos a nuestro alcance.

Ya que mencionamos con anterioridad, las ventajas y desventajas de cada procedimiento terapeutico, mencionaremos tambien las situaciones que podríamos tener en éste estadio y los resultados de cada alternativa terapeutica.

La posibilidad de que tengamos un subestadiamiento, en cáncer de próstata, ha sido por demás demostrado por numerosos autores, los cuales han llegado a una conclusion, y es que aproximadamente el 26% de los estadios A2 (T1b), el 33% de los estadios B1 (T2a) y el 68% de los estadios B2 (T2b-T2c), tendrán en realidad extensión extracapsular de la enfermedad, por lo cual en realidad son estadios C ó T3.

Si enfocamos todo a partir de ésta sentencia previa, tendremos un mejor punto de vista para ofrecerle a nuestros pacientes, una terapia adecuada y sobre todo una información y un pronóstico tambien más adecuado y mas ajustados a la realidad.

1) RADIOTERAPIA EN CANCER PROSTATICO LOCALMENTE AVANZADO (T3)

a) Radioterapia adyuvante posterior a cirugia radical prostática por cáncer

Dentro del estadio C ó T3, incluyendo todas las variables que podamos tener si consideramos los hallazgos histopatologicos, asi como los niveles del antigeno prostatico especifico posteriores a la cirugia radical prostática, sin duda alguna, tendrán peor pronostico, que el estadio T2 y tendrá además, altas posibilidades de recurrencia local o de recurrencia a distancia.

De acuerdo a las combinaciones que tengamos ofreceremos un tratamiento adecuado que no siempre tendrá que ser el mismo.

Aqui es importante mencionar que en numerosas investigaciones, el tener un cáncer prostático estadio T3, favorecerá la recurrencia local, y las recaidas bioquimicas en un 25 a 70% de los casos en 5 a 10 años.

EL PARÁMETRO PREDICTIVO DE MAYOR IMPORTANCIA, PARA ESPERAR UNA RECURRENCIA LOCAL, O RECURRENCIA A DISTANCIA ES QUE EL PACIENTE TENGA MARGENES QUIRURGICOS POSITIVOS Y ÉSTO UNIDO A TUMORES DE ALTO GRADO, ES DECIR POBREMENTE DIFERENCIADOS, CON SCORE GLEASON IGUAL O MAYOR DE 7 Y CON MARCADORES TUMORALES ELEVADOS (PSA).

La penetración de la capsula prostática, no es "per sé", un factor determinante en el pronóstico de la enfermedad.

Lange demostró que aun cuando tengamos PSA elevados, posterior a la cirugia radical prostática, en un porcentaje de más del 50%, sus niveles caerán posterior a la Radioterapia, con lo cual se dedujo que la enfermedad residual estaba confinada a la pelvis.

La Radioterapia "profiláctica", como politica de un servicio urológico, o impartida a los "peores casos", posterior a cirugia radical prostática tendrá porcentajes por arriba del 60%, de estar exento de recurrencia local a 5 años y dependerá si solamente tiene margenes quirurgicos positivos o tambien tenga alcance a las vesiculas seminales, con lo cual el porcentaje de recurrencia local aumentará significativamente.

LA NATIONAL CANCER INSTITUTE DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA NO RECOMIENDA LA RADIOTERAPIA EXTERNA EN PACIENTES CON PSA POR ARRIBA DE 15 NG/ML.

La Radioterapia externa no sustituye la cirugia radical prostatica retropubica con preservación nerviosa de los haces neurovasculares.

La Cirugía radical es una opción superior a cualquier otra modalidad de tratamiento en cáncer prostatico de bajo grado (score Gleason 2,3,4) y en casos con estadios T1-T2.

En ciertas instituciones oncológicas, la Radioterapia a los estadios T3, se dará posterior a la cirugia radical, solamente cuando el PSA, se eleve significativamente, sin tener la certeza de metástasis a distancia como huesos u órganos a distancia. Lo que ha sido motivo de controversia mundial, es precisamente determinar qué niveles de PSA se deben alcanzar para comenzar a impartir sesiones de Radioterapia u otro tipo de tratamiento, posterior a una cirugia radical de prostata.

RECAIDA BIOQUIMICA EN CANCER PROSTATICO

Se considera recaida bioquimica a los valores de PSA por arriba de 0.5 ng/ml y según nuevas tendencias por arriba de 0.2 ng/ml, posterior a tratamientos “definitivos” como la cirugia radical prostatica o la Radioterapia definitiva, o el bloqueo androgenico total en pacientes con cáncer prostatico.

En relación a los niveles de PSA total que definan estar “libre de enfermedad prostatica” cancerosa posterior a tratamiento con radioterapia, las tendencias están apuntando hacia la cifra de igual o menos de 0.2 ng/ml ya que con ella, el porcentaje de PSA manteniendose sin elevaciones 10 años despues del tratamiento radioteapeutico es del 92%, comparado a un 41% de porcentaje de PSA elevado sino basaramos en un “nadir PSA” de 0.3 a 1 ng/ml. Y aun más, PSA por arriba de 1 ng/ml el 100% de los pacientes tendrían criterios de recurrencia. Estas impor tantes observaciones fueron publicadas en la revista Urology por Critz y colaboradores en Diciembre de 1999.

Se debería tratar con una combinación de terapia antiandrogenica (análogos LH-RH + antiandrógenos ó antiandrógenos solos) antes, durante y despues de las sesiones de Radioterapia a la fosa prostática.

Esta conducta que parece "agresiva" se propone por haber tenido casos donde a pesar de los resultados anatomopatologicos "alentadores y optimistas" del especimen quirurgico sin márgenes quirurgicos positivos, sin ganglios positivos para enfermedad y sin vesiculas seminales tomadas, inclusive con score Gleason de 2,3,4,5 o 6, han tenido recaidas bioquimicas lo que podría interpretarse como recurrencia local, posiblemente a nivel del cuello vesical, que

desafortunadamente en muchos casos, no es extensamente cortado y revisado por los patólogos y sería la causa más probable de dicha recaida o recurrencia local, así como tambien a la presencia de micrometastasis que no son detectadas.

Un 5% de pacientes tendrán ganglios ileopelvicos positivos y un 40% tendrán extensión extracapsular de la enfermedad cancerosa (Kaplan-Escuela Médica de Harvard) que no se habían detectado al momento de la cirugia prostática radical y es lo que se denomina micrometastasis oculta.

Kaplan publicó una serie de 90 pacientes, donde son tratados con Radioterapia despues de haber sido sometidos a cirugia radical prostática y el objetivo primordial de éste estudio, fué determinar el verdadero rol de la Radioterapia en aquellos pacientes que posterior a una cirugía radical prostatica pudieran necesitarla. Sus conclusiones son importantes ya que afirma que la Radioterapia posterior a la cirugía radical prostática, impartida al lecho prostático, no dará una sobrevida larga libre de enfermedad basada en los valores del PSA, sobre todo cuando el PSA previo a la cirugía radical era mayor de 20 ng/ml. Por lo tanto el rol de la radioterapia posterior a la cirugia radical de prostata sigue siendo controversial.

Sabremos que podría existir la posibilidad de una recaida bioquimi-ca=recurrencia local) posterior a la cirugia radical prostatica, por medio de factores como el PSA previo a la cirugía, el score Gleason, el estadio clínico y patológico del tumor, la positividad de los margenes quirurgicos, la positividad de las vesiculas seminales y la posible penetración de la capsula prostática.

Sin embargo en un trabajo publicado por Jhavery de la Cleveland Clinic en Ohio, dice que en aquellos pacientes con recaidas bioquimicas despues de cirugia radical y que tenían cancer prostatico localizado, tenían una excelente sobrevida comparada a los pacientes con PSA no detectable (Jhavery FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate can-cer: 10 years results. Urology 54(5) 884-890,Nov 1999).

En un estudio presentado por Crawford-Moul y colaboradores en el Meeting de la AUA en Dallas 1999, recomiendan en aquellos casos some-tidos o bien a cirugia radical prostatica, o bien a Radioterapia que pre-sentan posteriormente elevaciones del PSA (recaida bioquimica), el uso combinado de terapia de deprivación androgénica con flutamida (Etaconil® Eulexin®) en conjunto con el Finasteride (Proscar®,Nasterol®) bloqueantes de la 5-alfa reductasa, con lo cual se lograría a través de dosis de 5 mgs de Finasteride dos veces por dia y de flutamida 125 mgs dos veces por dia, reducir los efectos colaterales de los tratamientos con deprivación androgénica total y detener el avance o progresión de la enfermedad tumoral prostática, evidenciado por la disminución constante y persistente del PSA sérico. Lo que está todavía por dilucidarse es su efecto sobre la sobrevida de éstos pacientes.

CUANDO EL TRATAMIENTO DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA, SE REALIZA DE INMEDIATO POSTERIOR A LA CIRUGÍA RADICAL PROSTATICA, HANKS MENCIONA QUE HABRÁ UN 100% DE CONTROL LOCAL A 10 AÑOS.

Pero cuando la Radioterapia está separada varios años posterior a la cirugía radical prostática, la eficacia de la Radioterapia, vista por la respuesta del PSA, no será duradera es decir, mostrará recaidas del PSA en breve tiempo. Sin embargo desde un punto de vista practico, creo que es importante impartir la Radioterapia externa, pero debemos advertirle al paciente los posibles comportamientos del PSA a corto, mediano y a largo plazo.

Crawford tambien menciona que cuando el PSA comienza a elevarse ligeramente despues de 9 meses a 1 año de haberse realizado la cirugia radical prostática, podría significar o bien recurrencia local, o recurrencia a distancia o en ambos sitios. Para éstos casos Crawford recomienda tratamiento hormonal precozmente, bien sean análogos LH-RH con antiandrógenos o inclusive orquidectomía bilateral, o tambien Radioterapia para el lecho prostático. Lo que si aclara, es que no hay trabajos de investigación a largo plazo que hayan estudiado éstas variables de tratamiento, asi como que se haya valorado la utilidad o no del bloqueo androgénico intermitente (BAI) en éstos pacientes, que tiempo despues de su cirugía radical prostática comienza a elevarse el PSA.

Sabiendo que el límite biológico de detección o nadir es el nivel más bajo de PSA que pueda ser medido y tiene un alto grado de confiabilidad, vemos como Lange por ejemplo reporta que un límite biológico de detección de 0.4 ng/ml de PSA, es el aconsejado para ser tomado como punto de referencia en las recaidas bioquimicas.

Pues bien en pacientes con límite biológico de detección menor de 0.4 ng/ml, 3 a 6 meses despues de una cirugia radical prostática, solamente el 9% tendrá recurrencia en los siguientes 6 a 50 meses.

Por otro lado el 100% de los pacientes con niveles de límite biológico de detección de 0.4 ng/ml, o más siguiendo a una cirugia radical prostática, eran evidencia de recurrencia dentro de los siguientes 6 a 49 meses. Más aun, una elevación del PSA por arriba de 0.4 ng/ml precederá la recurrencia clinica en 12 a 43 meses en todos los pacientes que desarrollaron metastasis óseas en la gammagrafía.

Muchos investigadores creen que los casos que mejoran posterior a la Radioterapia, recaerán bioquimicamente en un lapso de 5 años, bien sea por tener enfermedad ganglionar o por tener metástasis ocultas, ya que la mejoría clínica-bioquímica (PSA), solamente es sostenida por el 25 a 30% de los pacientes que inicialmente habian mejorado

La crítica principal de los tratamientos de Radioterapia adyuvantes, es que a pesar de que alcanzan una disminución cierta en la tasa de recurrencia local, no aumentan la sobrevida del paciente.

La radioterapia "salvadora", tendrá un porcentaje alto de posible éxito, cuando la biopsia inicial de la pieza de prostatectomia radical, demuestra margenes positivos y las vesiculas seminales estén libres de tumor y el PSA esté por debajo de 2 ng/ml.

La Radioterapia, tendrá un bajo porcentaje de éxito, cuando la anatomia patológica de la pieza quirurgica, muestra vesiculas seminales tomadas, con un tumor pobremente diferenciado o con un score Gleason, de 7 o más y un PSA sérico por arriba de 3 ng/ml.

Pound, Partin, Eisenberger, Chan, Pearson y Walsh publicaron en AUA News Oct-Nov 1999, un enfoque de la historia natural de la progresión de las metastasis y la muerte por cáncer prostaticon en hombres con recurrencia o recaidas bioquimicas, siguiendo una cirugia radical prostatica y proponen un algoritmo que ayudaría a identificar o estimar las posibilidades de un paciente a permanecer libre de metastasis y de no tener una progresión rápida de la enfermedad y por ende de ser potenciales candidatos para otros tipos de terapias coadyuvantes como por ejemplo, el Bloqueo Androgenico Total, la Radioterapia entre otras.

El 35% de los hombres sometidos a cirugia radical prostatica tendrán en sus primeros 10 años recaidas bioquimicas evidenciadas por PSA detectable. Inclusive Walsh menciona que una vez que la enfermedad metastasica se detecte, el tiempo promedio que se estima para morir son apenas de 5 años. Recomendamos consultar el algoritmo mencionado ya que es interesante analizarlo.

b) RADIOTERAPIA COMO MONOTERAPIA EN ESTADIO T3 DEL CANCER PROSTATICO

El porcentaje de recurrencia local en estadios T3 de cáncer prostático es de 20 a 60% de los casos a los 10 años despues del tratamiento con Radioterapia externa.

El porcentaje de sobrevida es baja, cuando observamos intituciones o Universidades como Stanford University, MD Anderson en Houston-Texas, Baylor College en Houston, MSKC en Nueva York, Washington University en St Louis Missouri, Massachusetts General Hospital en Boston, Johns Hopkins Hospital en Baltimore, UCLA, donde el porcentaje de sobrevida del estadio T3 vá del 35 al 45% en 10 años y del 18 al 31% en 15 años.

En cambio,en los estadios T4 tendremos una sobrevida de 15 a 10 años y de 12 a 15% a 15 años (Bagshaw, Zagars, Perez)

Para pacientes con estadio T3-T4, se sugiere, que además del tratamiento de Radioterapia, le agreguemos tratamiento sistémico con deprivación androgénica, por cuanto incluso en los pacientes que no presenten evidencia de recurrencia local, unido a un PSA igual o menor a 1.5 ng/ml y Gammagrafia osea normal, despues de 1 año de haberse sometido a Radioterapia, el porcentaje de sobrevida sin evidencia de enfermedad, a 3 años es solo del 60%, reforzando la necesidad de ayudarse con un tratamiento sistémico, sobre todo en pacientes que tenían más de 15 ng/ml de PSA pretratamiento de Radioterapia (Lee).

EN CONCLUSION, LOS PACIENTES CON CÁNCER PROSTÁTICO ESTADIO CLINICO T3-T4, PODRÍAN BENEFICIARSE DE RECIBIR UNA TERAPEUTICA COMBINADA COMO LA RADIOTERAPIA MAS TRATAMIENTO DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA).

c) RADIOTERAPIA y TRATAMIENTO HORMONAL EN EL ESTADIO (T3) DEL CANCER PROSTATICO (Terapia combinada)

Desde que se publicó en Radiology 1979;131:291-297, el trabajo titu-lado "Resultados curativos a largo plazo con radioterapia en pacientes con cáncer

prostatico inoperable, Del Regato utilizó la combinación de Radioterapia más tratamiento hormonal.

En ese entonces, el tratamiento hormonal, era estrogenoterapia, de la cual hablaremos más adelante y/o orquidectomia quirurgica. No existían para aquella epoca los excelentes tratamientos hormonales que existen en la actualidad (antiandrogenos, análogos LH-RH, bloqueantes de la 5-alfa reductasa entre otros).

En un reciente trabajo de investigación Hanks, refiere que se está popularizando la combinación de Radioterapia externa en conjunto con Tratamiento hormonal (deprivación androgénica) para obtener mejores resultados, con una mejor calidad de vida para el paciente y una mejor sobrevida libre de enfermedad.

Lo que autores como Velasco demostraron que el hecho de que el paciente responda inicialmente al tratamiento hormonal con el descenso del PSA antes de la Radioterapia no tendrá efectos sobre el porcentaje de recurrencia, sin embargo el tiempo para que el PSA llegue a su nadir o BDL (limite biologico de detección) y el nivel absoluto nadir del PSA fué más bajo en pacientes que recibieron tratamiento hormonal.

En 1997 Zelefsky (Zelefsky MJ, Harrison A. Urology 49 (Supp 3A,38-49 March 1997) publicó que la terapia hormonal neoadyuvante antes de la Radioterapia efectivamente reduce el volumen del tejido normal expuesto a altas dosis de radiación en la mayoría de pacientes tratados y disminuirá la morbilidad potencial de la Radioterapia.

Dice Zelefsky, que una de las causas del alto indice de fracaso local posterior a la Radioterapia en pacientes con cáncer prostático voluminoso (Bulky), es que las dosis usuales son insuficientes para disminuir la voluminoso de la enfermedad y esto será mejorado por el efecto citoreductivo del tratamiento hormonal (Leuprolide+Flutamida u otros esquemas), durante 3 meses previos, lo cual inclusive reducirá el volumen de pared rectal, de la pared vesical y de la pared intestinal) y disminuirá tambien las complicaciones relacionadas con el tratamiento radiante.

A continuación mencionaré los esquemas utilizados por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), en sus trabajos investigativos para saber el porcentaje de sobrevida y el porcentaje de recurrencia local en las diferentes situaciones que se puedan presentar, a saber:

a) Pacientes T3-T4Nx-No-2,M0, con tumor primario voluminoso tacto prostático revelando una prostata de 25 gr o más de volumen

Radioterapia sola (65 a 70 Gy) o terapia combinada, con bloqueo androgénico total Goserelin 3.6 mg subcutaneo cada 4 semanas y flutamida 250 mg TID, por 2 meses antes y dos meses durante la Radioterapia, más Radioterapia externa.

b) Pacientes T3, tacto prostatico menor de 25 cc de volumen prostatico, Nx-No, ó T1-T4 pN+ ó pT3, pN0 ó pN+

Radioterapia sola ó Radioterapia más Goserelin adyuvante (3.6 mg subcutaneo, cada 4 semanas de manera indefinida).

c) Pacientes T2c-T4, Nx-N0-2, M0

Bloqueo androgénico total(BAT), Goserelin 3.6 mg subcutaneo cada 4 semanas y flutamida 250 mg TID, por 2 meses antes y 2 meses durante la radioterapia (66.6 a 70.2 Gy) ó bloqueo androgenico total (BAT), más Radioterapia más Goserelin, como tratamiento adyuvante.

d) Paciente con T1b-T2b,Nx o N0,M0 con PSA de 20 ng/ml o menos.
Radioterapia solamente (66.6 Gy) ó bloqueo androgenico total (BAT), Goserelin 3.6mg subcutaneo cada 4 semanas y flutamida 250 mg TID antes y 2 meses durante la radioterapia.

Los resultados en el primero de los esquemas, reforzó la mejoría en el control local y la sobrevida libre de enfermedad, en los pacientes que recibian tratamientos cortos de deprivación androgenica con Goserelin+Flutamida, en conjunción con Radioterapia. Estos resultados podrían correlacionarse con una mejoría en la sobrevida.

En el segundo esquema con el Goserelin de por vida, hubo una reducción significativa, de la recurrencia local y una menor incidencia de metastasis .

El tercero y cuarto esquema, pareciera que están fuertemente relacionados con un menor porcentaje de recurrencia local, inclusive habría mejoría en el alcance a los ganglios pelvicos cuando se daban antiandrogenos unidos a Radioterapia.

En relación al tratamiento de pacientes con cancer prostatico, estadio T3-T4 , tomar la mejor decisión es dificil porque no hay “respuestas correctas de una manera absoluta" y ésto es válido para el médico y el paciente, ya que tendrán numerosas opciones terapeuticas.

TIPS DEL ESTADIO T3-T4 DEL CANCER PROSTATICO

*Una vez que el cáncer prostático, ha sobrepasado los limites capsulares de la glandula, los chances de que sea curable son practicamente minimos.

*A pesar de que la enfermedad "localmente avanzada", no es curable, las formas actuales de terapia pueden ofrecer remisiones a largo plazo en un número considerable de pacientes, si son tratados adecuada y precozmente.

*Como lo vimos anteriormente, podría pasar que tengamos una enfermedad avanzada, por tener micrometastasis, que no las hayamos podido detectar.

VARIEDADES DE TRATAMIENTOS EN ESTADIO T3-T4 DEL CANCER PROSTATICO

1) Prostatectomia radical (cada vez más considerada)

2) Radioterapia externa y/o Braquiterapia
3) Prostatectomia radical seguida de Hormonoterapia
4) Radioterapia seguida por Hormonoterapia
5) Prostatectomia radical, seguida por Radioterapia externa adyuvante
6) Hormonoterapia neoadyuvante, seguida por Prostatectomia radical, con o sin Hormonoterapia adyuvante (postquirurgica).
7)Hormonoterapia neoadyuvante, seguida por Radioterapia c/o sin Hormonoterapia adyuvante (postquirurgica).
8)Hormonoterapia neoadyuvante, seguido por Crioterapia, c/o sin Hormonoterapia adyuvante (postquirurgica).

CATALONA (WASHINGTON UNIVERSITY-ST LOUIS MISSOURI), CONSIDERA QUE EL ESTADIO C(T3), DEL CÁNCER PROSTÁTICO TIENE LOS SIGUIENTES ASPECTOS DE IMPORTANCIA, QUE DEBERÁN SER EVALUADOS DE MANERA MUY PRECISA.

° Precisar la negatividad de los ganglios linfáticos ileopelvicos.

° La Radioterapia puede ayudar al control local de la enfermedad.

°La cirugia radical prostatica, puede ayudar al control local de la enfermedad.

°La hormonoterapia puede enlentecer la progresión de la enfermedad y usualmente, podría ser requerida como tratamiento adjunto.

°La invasión de las vesiculas seminales, conlleva un pobre pronostico a largo plazo.

°Los margenes quirurgicos positivos asociados con PSA persistentemente elevado indica usualmente persistencia local de la enfermedad.

°Los margenes quirurgicos positivos con PSA no detectable, podría estar asociado a mejores porcentajes de sobrevida a largo plazo.

°Patrones de Gleason 4 ó 5 y tumores aneuploides podrían predecir un pobre pronostico.

ºLa historia natural del estadio clinico C(T3) del cáncer de próstata, se caracteriza porque un 50% de los pacientes desarrollarán metástasis dentro de los primeros 5 años.

Es el más común de los estadios clínicos segùn autoridades como Walsh, Crawford, Scardino, Catalona.

Pacientes tratados solamente con Radioterapia tendrán una sobrevida libre de enfermedad de más del 40% a los 10 años.

Aquellos pacientes que recibieron Radioterapia y tratamiento de deprivación androgenica, tendrán una sobrevida libre de enfermedad del 70%, a los 10 años.

Pacientes con estadio C (T3) y obstrucción de salida vesical se beneficiaran con Radioterapia externa, ya que podría aliviar la obstrucción, en un 90% de los casos.

La Cirugia radical prostática, en estadio C(T3), estará asociada a un 43% de incidencia de recurrencia local. El porcentaje de no progresion fue del 71% a los 5 años y de 52% a los 10 años

La Hormonoterapia retardará la progresion de la enfermedad en pacientes con cáncer prostatico, en estadio C(T3), de 50 a 20% en 5 años.

En muchos casos los pacientes con cancer de prostata en estadio C(T3), serán sintomáticos es decir, tendrán sintomas urinarios de llenamiento y de vaciamiento y el control de ésos sintomas, tendrá una significación particularmente importante en la escogencia del tipo de tratamiento a impartir. Entre éstos tendremos la Radioterapia externa, Braquiterapia, Hormonoterapia, Cirugía paliativa (RTUP), Crioterapia guiada por ecosonografía, o Cirugía radical prostatica.

Volviendo a los analisis detallados de cada modalidad, seguiremos con la cirugía radical prostática, en estadios C(T3).

d) PROSTATECTOMIA RADICAL EN EL ESTADIO C(T3) DEL CANCER PROSTATICO

Sabemos de manera general que un 36 a 68% de la totalidad de los canceres prostáticos que se diagnostican pertenecen al estadio (T3)C.

Este estadio denota un cáncer que se extiende más allá de los limites de la capsula prostatica, es decir, con induración palpable que se extiende en los surcos laterales, surcos posterosuperiores, dentro de las vesiculas seminales de uno o ambos lados, con la presencia de una gammagrafia o survey oseo normal y de una radiologia torácica normal.

OBJETIVOS DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL EN CANCER PROSTATICO ESTADIO C(T3) (localmente avanzado)

1) Prolongar la sobrevida del paciente.
2) Control tumoral en la progresion local.
3) Disminución de la morbilidad.
4) Mejoria en la calidad de vida del paciente.

La gran ventaja de ésta modalidad de tratamiento es su capacidad, en el control del tumor localmente (cuando se consigue), previniendo la morbilidad asociada con la progresion local y a distancia del cáncer, que afectará la calidad de vida del paciente.

LA CIRUGÍA RADICAL PROSTÁTICA, PARA ESTADIOS C(T3) DEL CÁNCER PROSTÁTICO NO HA SIDO ACEPTADA MUNDIALMENTE POR LAS SIGUIENTES CAUSAS:

1) Las posibilidades de excisión incompleta del tumor son bastante altas, por lo cual, no se estaría realizando una verdadera cirugía con preceptos oncológicos.

2) Hay una alta incidencia de ganglios ileopelvicos positivos, factor éste, que cada vez se está considerando de menos peso para la realización de cirugía radical.

3) Los porcentajes de sobrevida a 10 años son bajos, aproximadamente 20%

4) Hay aumento de la morbilidad intraoperatoria por estar alterados los planos de la disección quirurgica ocasionados por el tumor.

5) El estadiamiento clinico es bastante impreciso.

Por todo lo antes mencionado, se ha preferido de manera general la realización de Radioterapia externa en lugar de la cirugía radical pros tática

Aún cuando recientemente han aparecido estudios de investigación en los que se menciona la utilidad de la cirugía radical prostática, en casos de tumor prostático con ganglios positivos (estadio pTxN+), donde, unido al tratamiento de deprivación androgénica y teniendo el paciente tumores diploides tienen mejor sobrevida "causa especìfica" que en tu-mores no diploides (Seay TM, Blute ML, Zincke H. Long term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. Journal of Urol Vol 159, 357-364, February 1998) y (Seay TM, Blute MC, Zincke H. Urology Vol 50(6) 833-837, Dec 1997. Radical Prostatectomy and early adjuvant hormonal therapy for pTxN+ adenocarcinoma of the prostate)

En éste último trabajo mencionaron un detalle que me parece importante trasmitir y es que las metastasis a nivel ganglionar (ileopelvicas), representan el eslabón entre el cancer localizado (intraglandular) y la enfermedad metastásica sistémica masiva, con lo cual estamos cambiando de enfoque ya que anteriormente, cuando conseguíamos ganglios positivos en la linfadenectomía ileopelvica previa a la prostatectomía radical, dábamos por terminado la cirugía en ése punto.

Una cantidad considerable de pacientes tendrán "enfermedad mi-croscópica ganglionar" en las fijaciones histológicas permanentes. Pues bien, aquellos pacientes que tienen solamente enfermedad microscópica tumoral prostatica, a nivel ganglionar tendrán un alto porcentaje de tumores diploides (más del 40% de los casos) y por lo tanto tendrán un mejor pronostico general que aquellos con tumores no diploides o aneuploides. Tendrán además, un periodo más prolongado "libre de enfermedad".

A éste punto, es importante saber "a priori", la localización y frecuencia del tumor residual, de las extensiones extracapasulares y de los sitios habituales de compromiso de los margenes quirurgicos, ya que nos indicarian los puntos donde debemos mejorar la tecnica quirurgica, para lograr al final, una mejor y más completa excision tumoral.

Todo esto quiere decir, que debemos conocer muy bien la biologia del cancer de prostata y su modo habitual de diseminación, lo cual es de tal importacia, que inclusive ha modificado los procedimientos a seguir en lo referente a la biopsia prostatica, gracias a los trabajos de McNeal y Stamey en Stanford .

Sabemos que la mayoría de los canceres prostáticos, se ubicarán en la zona periferica de McNeal (70 a 80% de los casos) y por estar en ésta zona, los tumores prostaticos especialmente los voluminosos, tendrán más tendencia de extenderse hacia la región posterolateral y hacia los tejidos blandos periprostáticos de la región rectal.

Debemos aceptar, que la resección en bloque deberá incluir los haces neurovasculares, por cuanto en un 60% de los casos, estarán comprometidos con cáncer.

Por lo tanto no hay lugar para la cirugia radical prostática con preservación de los haces neurovasculares, en pacientes con tumores prostáticos en estadio C(T3)

Por otro lado, un 20 a 25% de pacientes con tumores palpables de la zona periferica, tendrán margenes quirurgicos positivos posteriormente en la superficie rectal de la prostata.

LA CIRUGIA RADICAL EN CÁNCER PROSTÁTICO EN ESTADIO C(T3) COMPRENDE:

1) Amplia excisión de los haces neurovasculares que mantienen la potencia sexual.

2) Remoción en bloque de ambas capas de la fascia de Denonvilliers y ambas ampollas de los conductos deferentes con vesiculas seminales completas.

3) Disección del apex prostático de manera controlada, realizando secciones en dicha zona, con los analisis patológicos respectivos.

4) Amplia excision de las fibras musculares lisas circulares del cuello vesical, con reconstrucción en "raqueta de tenis", para disminuir las posibilidades de invasión del cuello vesical.

Como vemos, debe ser una prostatectomia radical modificada, la que se debe utilizar en pacientes con estadio C(T3) y más aun, deberá ser realizada con criterios de poder modificarla durante la propia intervención de acuerdo al criterio del cirujano, en base a los hallazgos obtenidos por lo cual, es indispensable adquirir una gran experiencia al respecto para poder ofrecer así, las mejores posibilidades de éxito con el procedimiento.

CANDIDATOS A PROSTATECTOMIA RADICAL COMO PRIMERA OPCION, EN CANCER PROSTATICO ESTADIO C(T3) (localmente avanzado)

1) Pacientes que no tengan otros factores de morbilidad presentes y que tengan una expectativa de vida de por lo menos 10 años.

2) Confirmación histologica del cáncer prostatico.

3) Cáncer limitado a la próstata o a los tejidos periprostaticos, incluyendo vesiculas seminales y que no tenga ni extensión a las paredes pelvicas laterales, ni compromiso de la base vesical o del trigono vesical.

4) Cancer prostático sin evidencias de metástasis comprobadas clinicamente, ni bioquimicamente (PSA), ni radiologicamente, ni gammagraficamente.

5) Para los estadios C(T3) del cáncer prostático la realización de monoterapia deberá ser abandonada definitivamente.

La mayoría de los pacientes deberían recibir tratamientos combinados de diversas modalidades, como lo mostré antes y la que parece la más atractiva por sus logros, ha sido la realización de Prostatectomia radical retropubica con

Hormonoterapia o Radioterapia adyuvante, con porcentajes de sobrevida libre de enfermedad de 60% a los 10 años y de 50% a los 15 años.

III) TRATAMIENTO DEL CANCER PROSTATICO AVANZADO (T3-T4a-T4b,N0-M0) ó (aT,N1-3,M0) ó (aT-aN-M1) ó estadio (D1-D2)

DEFINICION

Se considera cáncer prostático avanzado cuando la enfermedad ha alcanzado áreas mas distantes del área prostatica o del area circundante prostatica, mas allá de los ganglios linfaticos ileopelvicos. No debemos olvidar que lo que para muchos es “localmente avanzado T3” para otros es “avanzado (T4)”

Ninguna variedad de enfermedad prostatica avanzada será curable. Todos los tratamientos serán considerados paliativos.

Si el tumor prostatico ha traspasado la capsula prostática e infiltra estructuras cercanas de la región pelvica mas allá de las vesiculas seminales (cuello vesical, esfinter externo, recto) se clasificará como T4a NxMo.

Si el tumor prostatico invade el grupo muscular de los elevadores del ano o la pared pelvica, se clasificará como T4b NxMo.

Si el tumor prostatico alcanza los ganglios ileopelvicos, se clasificará como T3N+Mo ó T4N+Mo y a su vez se subclasificará como N1 (metastasis en 1 ganglio de 2cm o menos), N2 (metastasis en 1 ganglio de 2 a 5 cm o en multiples ganglios no mayores de 5 cm) y en N3 (metastasis en 1 ganglio de mas de 5 cm).

Sin duda alguna el aspecto más preocupante y sombrío en los casos de cáncer son las metastasis, puesto que su presencia empeora el pronostico, modifica los enfoques terapeuticos y deteriora el nivel de exito que se pueda tener por los tratamientos efectuados.

Nos referiremos a la patogénesis, biología y otros aspectos ligados a la metastasis en general.

PATOGENESIS DE LAS METASTASIS

Los acontecimientos producidos en el proceso metastásico son:

a) Transformación de una celula normal a un fenotipo neoplásico.
b) Vascularización que permita crecer a la masa tumoral.
c) Movilización celular maligna e invasión dentro del estroma del huesped.
d) Penetración de linfáticos y venulas.
e) Desprendimiento de las celulas tumorales invasoras.
f) Embolización de celulas malignas hacia la circulación.
g) Supervivencia de las celulas malignas dentro de la circulación general.
h) Detención en un lecho capilar a distancia del sitio primario de origen.
i) Extravasación dentro del parenquima de dicho órgano.
j) Proliferación en el sitio de la metástasis.
k) Desarrollo de un "segundo orden" de metástasis

Al momento del diagnostico un cancer prostatico mide como promedio 1 cm cúbico, equivalente a 1 billón de celulas cancerosas. Para llegar a ésta medida, han ocurrido alteraciones moleculares importantes, tanto en el material genetico, como a nivel del ARN y del ADN.

Esto teoricamente impediría la erradicación completa del tumor, tanto a nivel local, como a nivel de las metástasis, por lo cual la curación sería teoricamente imposible, aun con tratamientos que podrían aniquilar hasta el 99.9% de las celulas tumorales, pero el 0.1%, se expandirá, inclusive con fenotipos más agresivos, que eventualmente acabarán con el paciente (Reilly Jr-Fidler)

ANGIOGENESIS EN CANCER DE PROSTATA

La mayoría de los tumores una vez detectados clinicamente, están vascularizados. Para subsistir los canceres deberán reabastecerse de vasos sanguineos para nutrir su crecimiento.

El cáncer produce subtancias conocidas como factores de angiogénesis que inducen el crecimiento y desarrollo de lechos capilares.

La densidad de los capilares que es una medida de la angiogenesis, ha demostrado estar correlacionada con el potencial metastásico de ciertos tumores como mama y pulmón.

En el cáncer de próstata, tambien ha demostrado su utilidad y está relacionado con la agresividad tumoral. El añadir éste dato, al score Gleason 5,6,7, proveerá una información pronóstica adicional de gran valía, para predecir junto a los niveles sericos de PSA, el estadio patologico final de la enfermedad (Contemporary Urol 8(6) 27-40,Jun 1996).

Los inductores de la neovascularización (angiogénesis) los vemos a continuación:

a) Factores de crecimiento (VEGF, bFGF, IL-8, TFG-ß, SF, GM-CSF, aFGF), mencionados en el tema sobre biologia molecular
b) Lipidos (prostaglandinas)
c) Enzimas (activador del plasminogeno)
d) Hormonas (estrogenos)
e) Peptidos (Sustancia P)

Se han identificado una gran variedad de compuestos, denominados inhibidores de la angiogenesis, los cuales han sido clasificados por las areas donde actuan. Asi tenemos lo que bloquean la angiogenesis embrionaria. Los que previenen la neovascularización.

Otros compuestos inhiben la actividad de la proteasa, otros interfieren con la sintesis de colageno, otros son productos de bacterias u hongos que inhibirán la angiogenesis sin conocerse profundamente su mecanismo de acción, otros inhibidores serán producidos por celulas de mamiferos incluyendo interferones, in-terleukinas, ciertos esteroides, factor plaquetario IV, inhibidores de las proteasas y metabolitos de la vitamina A y D3.

De una manera general los mencionaré a continuación.

Antiestrogenos, bisantrene, bleomicina, interferon, metrotexate, mitoxantro-na, retinoides.Tratamientos como la hipertermia prostatica y la radioterapia.

Antibioticos, D-penicilamina, fumagilina, herbimicina A, minociclina, suramina, Angiostatina, aspirina, inhibidores de la prostaglandina sintetasa, captopril, linomida, medroxiogesterona, factor plaquetario 4, talidomida, trombospondina, análogos y metabolitos de la vitamina D3.

La selección del tratamiento del estadio D(T4) dependerá de la edad del paciente, de las enfermedades coexistentes, de los sintomas que padezca por la enfermedad y si tiene metastasis a distancia, usualmente óseas, o compromiso de los ganglios linfáticos.

CARACTERISTICAS DEL ESTADIO D1(T4) DEL CANCER PROSTATICO AVANZADO

a) Un alto porcentaje de pacientes con estadio D1(T4), tendrán enfermedad localmente extendida y en la mayoría de los pacientes el tratamiento fracasará, en 5 a 10 años o menos.

b) La Hormonoterapia puede prolongar el intervalo antes que se produzca el fracaso clínico.

c) La Cirugia radical prostática, tendría un valor limitado en su capacidad de controlar los sintomas producidos por el cáncer prostático y por sus porcentajes bajos de sobrevida libre de recurrencia no se adopta como modalidad terapeutica.

El hospital Johns Hopkins de Baltimore sin embargo, recomienda cirugia radical prostática, en los estadios D1(T4) como profilaxis, para evitar los problemas locales ocasionados por el tumor, siempre y cuando haya un compromiso ganglionar "limitado-microscópico".

Esto es muy controversial y es un criterio, que a pesar de no ser compartido por otros centros oncologicos importantes, podría abrirse paso poco a poco. Para el Johns Hopkins, es una opción mejor que la Radioterapia o la observación.

El control local podríamos alcanzarlo con Hormonoterapia en 70% de los estadios D1(T4) y el 30% restante requeriría de una reseccion transuretral de próstata, para el alivio de los sintomas de vaciamiento.

Otra modalidad de tratamiento en pacientes con ganglios positivos, fue dar tratamiento adyuvante con Radioterapia, pero no hay evidencias que prolongue la sobrevida. Con porcentajes de sobrevida libre de enfer medad del 9 al 20%, en pacientes con estadio D1(T4) Walsh en el Johns Hopkins tuvo inclusive morbilidad asociada a la Radioterapia, como edema de las extremidades inferiores, 19% tenían problemas gastrointestinales y 29% tenían problemas urinarios.

El tratamiento quirurgico, en el estadio D1(T4) es muy controversial y en muchas escuelas oncologicas urologicas, no se admite.

La Radioterapia sobre todo en casos de alcance ganglionar, no se ha demostrado que sea beneficiosa.

Por lo tanto la Hormonoterapia es la principal forma de tratamiento en pacientes con cáncer prostático estadio D1 (T4)

CARACTERISTICAS DEL ESTADIO D2(T4) DEL CANCER PROSTATICO AVANZADO

a) La Hormonoterapia es la principal forma de tratamiento en el estadio D2 (T4)

b) Podemos lograr un aumento de la sobrevida cuando realizamos bloqueo androgénico total.

c) El seguimiento preciso de los estadios D2(T4) del cáncer prostático ayudará sin duda, a que le demos al paciente la posibilidad de una mejor calidad de vida.

d) La sobrevida general a largo plazo, es baja.

COMPLICACIONES DEL CANCER PROSTATICO AVANZADO

Nos parece fundamental que sepamos con precisión, los órganos o sistemas “target” o diana que serán afectados por el cáncer prostático avanzado, ya que tendremos que tratar la afectación de dichos organos o sistemas. Para hacerlo más dinámico, esquematizaremos dichas complicaciones y las alternativas terapeuticas comunmente utilizadas.

1) Dolor usualmente del sistema esqueletico (óseo). Se puede tratar con radioterapia, con esteroides, con analgésicos (aines y agentes narcóticos), con quimioterapia (esquemas diversos) y con bifosfonatos.

2) Fracturas del sistema esqueletico (tanto por la osteoporosis debida a la edad avanzada del paciente unido al tratamiento con antiandrógenos, asi como al propio adenocarcinoma prostatico. Se podría tratar con estabilización quirurgica y por supuesto con terapias habituales hacia la osteoporosis (suplementación de cálcio, ejercicios, recomendaciones alimentarias).

3) Obstruccion urinaria alta (ureteral) por compromiso de la de-sembocadura ureteral a nivel de la vejiga. Se podría tratar con derivaciones urinarias internas (cateteres doble J vesicorenales), con Radioterapia sobre la glandula prostática y el área prostatovesical, con derivaciones externas (nefrostomia percutanea), con tratamiento hormonal.

Obstrucciones urinarias bajas de la salida vesical que podría tratarse con cirugia de alivio de dicha salida vesical a través de resecciones prostaticas parciales que disminuyan la enfermedad voluminosa obstructiva prostatica, tratamiento hormonal, inclusive podría tratarse con cirugia convencional (muy rara vez) y podría tratarse con dilatacion uretral prostatica con balón.

4) Transtornos hematologicos como anemia, tratada con transfusiones sanguineas, estimulantes de la médula ósea (eritropoyetina), suplementos orales o parenterales de hierro o vitaminas. Otro transtorno hematologico es la coagulación intravascular sistémica. Se tratará con la interconsulta de un hematooncólogo, con suplemento de plaquetas, globulos rojos, plasma congelado, crioprecipitados, sangre fresca completa.

5) Mencionaremos la ocurrencia de edema por obstrucción linfática y venosa a nivel de miembros inferiores y de la pelvis. Podría tratarse con vendaje compresivo de miembros inferiores, diuréticos y elevación postural de miembros inferiores.

6) Compromisos compresivos de la medula espinal los cuales afortunadamente no son frecuentes pero cuando ocurren, son dramáticos para el paciente. Ocurre usualmente a nivel de la medula torácica y lumbar. Producirá dolor radicular, debilidad motora de las extremidades inferiores llevando en casos extremos a la paraplejia. Se podría tratar con tratamiento antiinflamatorio esteroideo, con tratamiento quirurgico tipo laminectomia descompresiva o tratamiento con Radioterapia.

7) Cuadros psiquiatricos severos con depresiones y estados ansiosos que deberán ser de observación estricta y cercana por parte de los médicos tratantes y con la activa participación de psiquiatras o psicologos clinicos.

TRATAMIENTO HORMONAL EN EL CANCER PROSTATICO AVANZADO D1-D2 (T3-T4)

Desde 1941 cuando Huggins y Hodges implantaron que la hormonoterapia tenía que ser la principal forma de tratamiento en pacientes con cáncer próstático metastásico, no ha variado hasta nuestros dias.

El concepto básico, sin duda, permanece, pero los medicamentos han progresado y se han multiplicado para beneficio tanto de los propios pacientes como de los médicos, ya que tenemos más y mejores argumentos terapeuticos para enfrentar el cancer prostatico estadio D2(T4).

En los años 60, un estudio cooperativo, realizado por los hospitales de la administración de veteranos (VACURG), demostró la utilidad de los estrogenos como el DES (Dietilestilbestrol®), para reducir los niveles de testosterona, como inhibidores del crecimiento de las celulas malignas prostaticas.

ESTROGENOS MAS UTILIZADOS EN CANCER PROSTA-TICO METASTASICO (localmente avanzado o avanzado) D1-D2 (T3-T4)

Tenemos el Dietilestilbestrol® (DES), en dosis de 1 a 3 mg por dia con toxicidad relacionada a la dosificación administrada (sobre todo efectos adversos cardiovasculares).

Tenemos los estrógenos conjugados (Premarin®)en dosis de 2.5 mg por dia. Tenemos tambien el fosfato de Poliestradiol en dosis de 240 a 320 mg intramuscular mensual, con una eficacia variable.

Tenemos tambien el fosfato de Poliestradiol en unión al etinil Estradiol en dosis de 80 mg intramuscular por mes, unido a 0.15 mg por dia via oral, respectivamente.

Otra medicación a base de estrógenos es el fosfato de Estramustina (EMCYT®) en dosis de 280 mg por dia, via oral tomada en dosis cada 12 horas.

Tenemos tambien el etinil Estradiol en monoterapia, en dosis de 0.05 mg por dia, via oral en dosis fraccionadas cada 8 horas.

El difosfato de estilbestrol es otra medicación estrogénica en dosificacion de 100 mg por dia, via oral en dosis fraccionadas cada 8 horas.

Por ultimo tenemos el clorotrianisene (TACE®) en dosis de 24 a 144 mg por dia, via oral.

Sin embargo en un excelente articulo de revisión, Cox y Crawford, de la Universidad de Colorado (J Urol 154(6) Dec 95), concluyeron que una dosis de 1 mgs diario de DES (Dietiletilbestrol®), es una eficaz alternativa a la orquidectomia bilateral, en el tratamiento del cancer prostático avanzado, tomando en cuenta, no sólo los costos cada vez mayores de los tratamientos antiandrogénicos actuales, sino tambien su eficacia, sus complicaciones y la toxicidad de los diferentes medicamentos que se utilizan en los diferentes tratamientos hormonales.

ANALOGOS LH-RH EN CANCER PROSTATICO AVANZADO (localmente avanzado o metastasico) D1-D2 (T3-T4)

En los años 1970, Schally descubre que la castración puede ser lograda farmacologicamente, con hormonas análogas de la LH-RH como el Leuprolide-Luprón®, el Acetato de Goserelin-Zoladex®, la Triptorelina-Decapeptyl ®), las cuales logran que en 2 a 3 semanas, la testosterona sérica caiga a niveles de castración.

La elevación inicial de la testosterona, puede dar una respuesta conocida como calorones (Hot flushes) o sintomas vasomotores y podría tener consecuencias negativas en la calidad de vida del paciente si no las bloqueamos con antiandrógenos. Además se podría producir un agravamiento de los sintomas, que no vá más allá de 7 a 10 dias.

En un trabajo de investigación de gran importancia Gerber publica en Urology en enero del 2000 un estudio del tratamiento de los episodios de calor (hot flushes) en pacientes que por su cancer prostatico reciben tratamiento hormonal. Pues bien en éste estudio se utilizan estrogenos en parches cutaneos-transdermico, (Climaderm®, Estraderm®, Menorest®, System®, Ginedisc®) en dosis de 0.05 mgs, el cual parece ser un tratamiento bien tolerado y reducirá la frecuencia diaria de epi-sodios de calorones. Podría ocasionar dolor y congestión de las mamilas e inclusive ginecomastia. Se aplican dos veces por semana o inclusive una vez semanal por espacio de cuatro semanas. En base a la respuesta cli-nica se podría extender su uso por 4 semanas más.

Cuando tenemos pacientes con severa obstruccion ureteral, o metastasis vertebrales (óseas), su uso está contraindicado temporalmente. Los episodios de disfunción erectil, son vistos practicamente en todos los pacientes a los cuales les indicamos análogos LH-RH.

La utilizacion de análogos LH-RH, tiene eficacia clinica similar a la castración quirurgica (orquidectomia), la cual, practicamente ha desaparecido de la practica clinica diaria, por las connotaciones psicologicas que conlleva.

Sin embargo en ocasiones debemos considerar su utilización, basado principalmente en aspectos económicos ya que es comparativamente más económica que la castración farmacológica con bloqueo andrógenico total.

Tanto la terapia con análogos LH-RH como la orquidectomia, producirán una sustancial mejoria subjetiva en más del 70% de los pacientes, con estadio D2(T3-T4), pero la sobrevida, es menor a 2 años.

Los análogos LH-RH tienen un efecto inhibitorio sobre la acción mitogénica del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en células del cáncer prostático, reduciendo el crecimiento celular mediado por la acción androgénica.

Es util mencionar, que el antigeno prostatico especifico nos servirá para orientarnos en el pronóstico del paciente tratado y así niveles de PSA por debajo de 1 ng/ml, será considerado de buen pronóstico, y por el contrario niveles de PSA por arriba de 4 ng/ml, será considerado de mal pronóstico.

Hay otros dos análogos de la LH-RH que son el Buserelin de amplio uso en Europa y el acetato de Nafarelin, el cual no se ha usado de manera importante.

I) TRATAMIENTO HORMONAL PRECOZ O TARDIO EN CANCER PROSTATICO AVANZADO D1-D2 (T3-T4)

¿Qué esquema deberíamos usar?

La respuesta es bastante controversial. Si el tratamiento hormonal lo comenzaramos cuando el volumen tumoral es bajo, lograríamos efectivamente retardar la progresion de la enfermedad.

Sin embargo en la practica clinica diaria, ésta eventualidad es muy rara. Una de las razones, por las cuales se retarda el tratamiento hormonal, es por el aspecto de la actividad sexual, lo cual, aunque parezca paradójico es de gran importancia para muchos pacientes,aun cuando pudieramos pensar, que ante la eventualidad de tener un cancer prostático, ésto le restaría importancia a los demás aspectos de nuestra vida, como por ejemplo al aspecto íntimo-sexual, pero en muchos casos, no sucede así.

Comenzar precozmente el tratamiento hormonal, podría retardar la aparición de los sintomas ocasionados por el cancer, pero debemos saber por otro lado, que no se ha demostrado un aumento en la sobrevida, por dicha precocidad.

Si esperaramos a que hubieran sintomas para instaurar el tratamiento obtendríamos una mejoría escualida y transitoria.

El Dr David Kirk del Hospital de la Universidad de Glasgow, ha publicado trabajos acerca de éste tema, en cuando al “momento” de impartir el tratamiento hormonal.

En dos trabajos publicados en Urology Int 2(1),16-17 Jan 95 y en 4(3),16-17, Jul 97, se refieren a la necesidad de impartir precozmente el tratamiento hormonal, debido a que la progresion de M0 a M1, en la enfermedad cancerosa prostática y el desarrollo de dolor por metastasis, ocurrió más rapidamente en pacientes con tratamiento hormonal tardío.

Los problemas vistos más frecuentemente en los pacientes sometidos a tratamiento hormonal tardío, fueron la necesidad de realizar resección prostatica transuretral para poder "dominar" el avance local obstructivo de la enfermedad, además los pacientes tuvieron fracturas óseas patologicas, compresiones espinales, obstrucciones ureterales y desarollo de metástasis esqueleticas, el doble de las veces, que si se hubieran sometido a tratamiento hormonal precoz.

En un artículo aparecido en la revista Urology 50(6),838-839, Dec 1997, J.Richie del Brigham and Women´s Hospital, en Boston, habla de dar tratamiento de deprivación

androgénica tardio por variadas razones: la primera es que éstos pacientes con ganglios linfáticos positivos, pueden tener un intervalo clínico libre de enfermedad, antes de que sea necesario dar tratamiento de deprivación androgénica.

Una razón que pudiera ser de peso para impartir tratamiento de deprivación androgénica, podría ser cuando haya elevaciones del PSA des pues de una cirugía radical de prostata, lo cual podría predecir metastasis, las cuales serán demostrables clínicamente muchos años despues y durante ésos años el paciente podría permanecer inclusive asintomático.

Otra razón para impartir tratamiento de deprivación androgénica tardío, es cuando el paciente desea mantener su actividad sexual, pero el nivel de ansiedad que podría desarrollar el paciente en relación a vivir con un PSA elevandose progresivamente, con un status clínicamente asintomático pudiera ser el obstaculo mayor.

Lo que considero un aspecto importante es lo referente al deterioro en la calidad de vida (QOL) de los pacientes sometidos a tratamientos de deprivación androgenica bien sean precoces o tardios.

A través de cuestionarios de calidad de vida, se ha demostrado que los tratamientos hormonales cambian significativamente dicha calidad de vida, con perdida del vigor, cambios en el humor diario, aumento de la fatiga, calorones súbitos, disminución de la masa mucular y disminución de la masa ósea con osteoporosis prematura secundaria con posibles fracturas debido a los procesos osteoporoticos mencionados.

Sin duda alguna, aquellos pacientes que no recibieron tratamiento hormonal, demostraron mejor función sexual, menos stress psicológico y mejor funcionamiento físico. Aparte del aspecto económico, en lo referente a costos, especialmente cuando se une la deprivación androgénica oral con analógos de la LH-RH, para un bloqueo androgénico total.

Richie menciona que dadas las posibilidades de un intervalo libre de sintomas bastante prolongado, muchos pacientes podrían escoger el enfoque conservador con monitoreo del PSA, hasta que se tenga certeza del avance de la enfermedad, que determinaría el comienzo del tratamiento con la deprivación androgénica.

En relación a los subitos calorones (Hot flashes) o sintomas vasomotores que presenta el paciente con éstas terapias, acaba de salir publicado en el Journal Urology del mes de Julio de 1999, la utilización de un antidepresivo conocido como clorhidrato de Venlafaxine, el cual inhibe la serotonina neuronal asi como la retoma de la norepinefrina, en dosis de 75 a 375 mgs diarios, promete ser un nuevo argumento terapeutico para combatir el desagradable discomfort de los subitos calorones generados por el tratamiento antiandrogenico, asi como parches de estrogenos ya mencionados.

Se menciona tambien la acupuntura, la cual podría convertirse en una alternativa terapeutica más a nuestro alcance.

II) TRATAMIENTO HORMONAL CON ANTIANDROGENOS EN CANCER PROSTATICO AVANZADO D1-D2 (T3-T4)

Hay 2 antiandrogenos esteroideos que son, el acetato de ciproterona (Androcur®, Asoteron®) que se dá en una dosis de 250-300 mg/dia ampliamente usado en Europa y el acetato de megestrol.

Ellos bloquearán la interacción entre los androgenos y sus receptores en un tejido determinado y además tienen una actividad progestágena, es decir, disminuyendo la producción de hormona luteinica.

El acetato de ciproterona es un compuesto esteroideo con actividad progestacional. Por lo tanto tiene doble mecanismo de acción (central y periférico). Su actividad bloqueante central de la secreción de gonadotrofinas disminuirá la testosterona plasmática y su acción periferica sobre la celula prostatica actua como inhibidor directo competitivo sobre la unión de la dihidrotestosterona a los receptores androgenicos e inhibiendo la traslocación del complejo andrógeno-receptor dentro del nucleo.

El acetato de ciproterona disminuirá la libido y producirá disfuncion erectil hasta en un 85% de los pacientes tratados. Hay que estar pendiente del funcionalismo hepatico para suspender su administración ante la menor sospecha de difuncion hepatica medica-mentosa.

La Flutamida (Etaconil®,Eulexin®), la Bicalutamida (Calutol®,Casodex®) y la Nilutamida (Nilandrón®,Anandrón®) son los antiandrogenos llamados “puros” (no esteroideos).

Ellos no disminuirán la testosterona sérica y por lo tanto la producción de LH-RH es estimulada aumentadose los niveles de Testosterona circulante con los riesgos que conllevaría para el paciente.

La Flutamida (Etaconil®,Eulexin®), se administra en dosis de 125 mg a 250 mgs dos a tres veces por dia, tiene efectos colaterales como diarrea, aumento de volumen a nivel de las tetillas por congestión (ginecomastia), sensación de calorones, nauseas,vomitos, astenia-debilidad, fatiga, inapetencia y en muy raras ocasiones toxicidad hepática.

La Nilutamida (Nilandrón®,Anandrón®) tiene efectos colaterales como nausea ligera (no tiene los efectos gastrointestinales que tiene la flutamida), ocasiona disturbios visuales (adaptacion a la oscuridad-sombra-luz) intolerancia al alcohol. Producirá bloqueo selectivo y total de los receptores androgenicos, con mejoría clinica evidente correlacionada con la disminución del PSA. Sobre el dolor oseo ocasiona una mejoría evidente. Se dan 300 mgs al dia via oral por 4 semanas y luego 150 mgs dia como tratamiento de mantenimiento.

La Bicalutamida (Calutol®,Casodex®), tiene una vida media mayor que la Flutamida y es administrada 1 vez al dia solamente, siendo ésto un aspecto importante a la hora de dar un tratamiento a largo plazo.

Su dosificación es de 50 mg al dia. Parece tener mejor tolerancia gastrointestinal por parte del paciente, pero se presentan en ocasiones nauseas, vomitos, congestion mamaria y ocasionalmente toxicidad hepática. La Bicalutamida se está utilizando en monoterapia en dosis de 150 mgs/dia, en lugar de utilizar el esquema antiandrogenos+analogos LH-RG conocido como bloqueo androgenico total.

La bicalutamida producirá regresión apoptòsica de la glandula prostatica y segun Nickerson en un trabajo de investigación en animales publicado en

Urology en Diciembre 1999 revela que dicha egresión esta-rá acompañada por una expresión aumentada del IGFBP-2,3,4 y 5 (insulin like growth factor binding proteins). Por lo cual una rápida inducción del IGFBP limitaría el acceso de los factores de crecimiento tipo IGFs hacia los receptores IGF-1 induciendo a la apoptosis o muerte celular programada.

Estos efectos de lso antiandrogenos están ahora saliendo a la luz de las publicaciones y necesitarán mas desarrollo y profundidad en las investigaciones sobre la fisiologia de los IGF y su relación con la biologia prostatica.

El logro más importante fue mejorar la calidad de vida de dichos pacientes (QOL) y disminuir los efectos colaterales aun cuando deberemos estar pendiente de los sintomas gastrointestinales y del funcionalismo hepatico.

El Ketoconazole, medicamento antifungico inhibe la esteroidogenesis testicular y adrenal. Su uso prolongado podría ocasionar numerosos efectos adversos como impotencia, prurito, distrofia ungueal e inclusive crisis addisoniana.

La Espironolactona, cual bloquea la esteroidogenesis testicular y adrenal y al igual que el Ketoconazole son medicamentos de segunda linea, practicamente no usadas, en la practica urologica diaria, al igual que la aminoglutetimida usada en sus inicios como anticonvulsivante. Bloquea la sintesis de adrenocorticoides y su utilidad está enfocandose hacia los casos de cancer prostático hormono-resistente.

III) BLOQUEO ANDROGENICO TOTAL O MAXIMO (BAT ó BAM) EN CANCER PROSTATICO AVANZADO D1-D2 (T3-T4)

Es una variedad de tratamiento hormonal donde se combina un análogo LH-RH tipo Leuprolide (Lupron®) ó Goserelin (Zoladex®) ó Triptorelina (Decapeptyl®) ó Buserelin (Suprefact®), con un antiandrogeno no esteroideo (tipo flutamida, o bicalutamida, o nilutamida, o ciproterona) y su objetivo es lograr la ablación de todas las fuentes endógenas de andrógenos (testiculos y glandulas suprarenales).

Al respecto acaba de salir publicado un trabajo de investigación en la revista Journal Urology 162,6;2019-2023 Dec 1999, realizado por Kaisary y colaboradores, en relación a un superagonista LH-RH llamado Avorelin (Abarelix®), el cual tiene una afinidad por los receptores LH-RH, cien veces mayor que los agonistas naturales LH-RH y diez veces mayor que el Goserelin (Zoladex®) y el Buserelin (Suprefact®) y lo que parece promisorio es que su administración se podrá realizar cada 6 meses.

Los esquemas utilizados son aquellos que mencionamos en el bloqueo androgenico total previo a la cirugia radical prostatica.

No hay duda que ésta variedad de tratamiento es superior a la monoterapia en el tratamiento del cáncer prostático.

Montironi de la Universidad de Ancona en Italia, demostró en un trabajo de investigación publicado en 1998 que el bloqueo androgénico total inducía una involución del tejido prostático principalmente favoreciendo la muerte celular programada (apoptosis).

Rittmaster en el Journal Urology 162,6;2165-2169.Dec 1999) demostró tambien que el mayor efecto del bloqueo androgenico total será por el aumento de la apoptosis más que por disminución de la proliferación celular.

Cuando el paciente tiene cancer prostatico bien diferenciado o moderadamente diferenciado, existirá una apoptosis importante con reduc ción de la cantidad de tumor dentro y fuera de la prostata. En cambio con un cancer prostatico pobremente diferenciado, el efecto del BAT será menos pronunciado.

La sobrevida fue mayor en pacientes tratados con el esquema de bloqueo androgénico total como el Leuprolide+Flutamida ó el Leuprolide+Bicalutamida, que con Leuprolide solo.

Se probaron otros esquemas como Goserelin+Bicalutamida, siendo muy buenos sus resultados, disminuyendo la frecuencia de la diarrea, vista en esquemas de Goserelin+Flutamida.

La utilidad en lo que respecta al aumento de la sobrevida, sigue siendo controversial, pero en algunos estudios se han descrito un 25% de aumento de sobrevida a menos de 1 año. Son muchos los estudios cooperativos que se han llevado a cabo, con resultados siempre bastante discretos al respecto.

En Enero 1997, salió publicado en Urology 49(1) 71-78, 1997, un metaanalisis de 9 estudios, acerca del bloqueo androgenico total y las conclusiones fueron que hay un efecto beneficioso del bloqueo androgenico total, cuando se usan antiandrogenos no esteroideos (bicalutamida, nilutamida, flutamida), comparados con la castración solamente (orquidectomia).

Oefelin sugiere que se utilicen los niveles de testosterona serica para redosificar los análogos LH-RH con lo cual se logrará efectividad en los niveles de castración (0.2 ng/ml) y sobre todo más economia en los pacientes. Además demostró que los niveles de castración exceden los 3 meses sugeridos por las casa farmaceuticas, con lo cual estaríamos reenfocando la dosificación de los análogos LH-RH a un intervalo mayor con la misma eficacia terapeutica y con menores efectos colaterales y aun menor costo para el paciente.

Hemos usado combinaciones con antiandrogenos (bicalutamida, flutamida, ciproterona nilutamida) en casos de cáncer prostatico localizado(T1-T2) o cáncer prostatico localmente avanzado (T3), con medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos (teratozina,doxazosina,tamsulosina) por presentar el paciente sintomatologia urinaria obstructiva que estaría ocasionado por un componente estromal exacerbado, sobre todo cuando tenemos glandulas prostaticas de escaso volumen.

INDICACIONES DEL BLOQUEO ANDROGENICO TOTAL

El bloqueo androgenico total se utiliza principalmente en las siguientes situaciones:

a) Pacientes con enfermedad prostática metastásica mínima asintomática

b) Pacientes con enfermedad prostática metastásica sintomática

c) En la prevención de sensaciones subitas de calor (Hot flushes) o trastornos vasomotores, en pacientes que recibían sólo monoterapia con análogos LH-RH.

d) Pacientes cuya enfermedad prostática avanza a pesar de estar recibiendo o bien análogos LH-RH, o bien antiandrógenos esteroideos.

Presenta desventajas que deberán ser muy bien sopesadas para proceder a su utilización, ya que causa una importante afectación de la calidad de vida de los pacientes sometidos a éste tipo de terapia.

Causará severa afectación de la líbido, disminución marcada de la potencia sexual, disturbios psicológicos por el "efecto-castración", cambios del humor, disturbios como anemia, atrofia muscular, osteoporosis, siendo ésta última la causante de secundarismos traumatologicos como las fracturas por disminución importante de la densidad ósea.

Debemos aclarar sin embargo, que son muchos los pacientes que teniendo cáncer prostatico, presentan previo al tratamiento con bloqueo androgenico total, osteopenia y osteoporosis. No nos olvidemos que una de las consecuencias a largo plazo del bloqueo androgenico total, ademas de disminuir la libido es la disminución de la densidad mineral osea (10 veces más que los pacientes que no reciben tratamiento y son sanos).

Sabemos que existen cifras que reflejan que la osteoporosis ocasiona en mas del 16% de mujeres blancas y 5% de hombres blancos sufriran al menos 1 fractura de cuerpo vertebral en su vida (cifras en los Estados Unidos de Norteamerica).

Parece ser que los estrogenos tienen una responsabilidad superior a la exhibida por los androgenos en el mantenimiento de la densidad mineral osea.

La utilización de éstos esquemas de tratamientos, es sumamente costosa para los pacientes y en muchos paises tercermundistas e inclusive en paises desarrollados, se ha vuelto a considerarse la opción de la orquidectomía o castración quirurgica, por sus bajos costos y por su efectos definitivos.

IV) DEPRIVACION ANDROGENICA + INHIBIDORES DE LA 5-ALFA REDUCTASA EN CANCER PROSTATICO AVANZADO D1-D2 (T3-T4)

Recientemente Ornstein (Urology 48(6)901-905,1996), asi como otros investigadores en los diferentes encuentros de la Asociacion Americana de Urología, han mencionado la utilidad de ésta combinación.

En un trabajo de investigación que apareció en el Urology 49:913-920,1997 realizado por la División de Oncología Medica y Bioestadistica del Dana-Farber Cancer Institute, del Massachusetts General Hospital y del Joint Center for Radiation Therapy de Boston, combinaron Flutamida+Finasteride y lograron obtener resultados bastante alentadores.

Es una combinación segura y muy bien tolerada por el paciente con cancer prostático avanzado, el finasteride adiciona un bloqueo androgénico intraprostático adicional al que produce la flutamida.

Inicialmente la potencia sexual está conservada pero con el uso prolongado, habrá reducción de la misma y de la libido.

Pudieramos considerarlo, una razonable alternativa terapeutica, en hombres con cancer prostatico avanzado quienes rehusen la terapia hormonal convencional.

Es una muestra más de las multiples combinaciones que día a día, saldrán a la luz en el armamentario farmacológico de los pacientes con cancer prostático avanzado D1-D2(T3-T4)

V) BLOQUEO ANDROGENICO INTERMITENTE (BAI) EN CANCER PROSTATICO AVANZADO D1-D2 (T3-T4)

El bloqueo androgenico intermitente ha tenido gran receptividad en el tratamiento del cáncer prostatico metastasico, por la necesidad de reducir los costos elevados que causan los bloqueos androgenicos totales continuos (analogos LH-RH + antiandrogenos), tambien por la aparición de cancer prostatico hormono-resistente y por el deterioro evidente de la calidad de vida de los pacientes que reciben bloqueo andro-genico total.

El BAI mejora la calidad de vida, reducirá los costos del tratamiento y teoricamente debería reducir la aparición de casos hormono-resistentes.

La teoria que sustenta su uso es que las celulas tumorales prosta-ticas crecen rapidamente en presencia de androgenos y cuando ellos se retiran presenciaremos una regresión apoptòsica. Esta caracteristica de ocasionar muerte celular programada (apoptosis) puede ser efe-tuado numerosas veces al dejar que los andrógenos estén y no estén bloqueados (BAI).

Fueron Akakura, Bruchovsky y Goldenber del Grupo de Vancouver quienes en 1993, 1995 y 1997 publicaron trabajos de investigación que se convertirían en la piedra angular del esquema del bloqueo androgenico intermitente (BAI).

Aque es importante mencionar que en el periodo de descanso del esquema, es decir cuando ya no se dan los medicamentos del bloqueo androgenico total, podremos dar medicamentos como los bloqueantes de la 5-alfa reductasa-Finasteride (Proscar®, Nasterol®), y/o los Alfa-1 bloqueantes adrenergicos como el Teratozin (Hytrin®,Adecur®) el Tamsulosin (Secotex®-Flomax®, Tamsulon®), la Doxazosin (Cardura®) entre otros, y/o Agentes fitoterapeuticos como el PC-SPES® los cuales tendrán implicaciones en aspectos como el radio proliferación-apoptosis, en el bloqueo de la conversión testosterona-dihidrotestosterona y en aspectos generales del metabolismo intraglandular respectivamente, que beneficiaran al paciente en momentos en los cuales no esté recibiendo tratamientos “hormonales”.

El esquema que se utiliza en el Bloqueo Androgenico Intermitente (BAI) es el siguiente:

BAI POR 36 SEMANAS (9 MESES)

PSA = ó < 4 ng/ml antes de las 32 semanas..... se suspende-ría el tratamiento hormonal.

PSA > 4 ng/ml a las 24 y/o 32 semanas

(Se haría PSA y testosterona serica cada 4 semanas)

RETIRARSE DEL BAI

La terapia se reasumiría cuando el PSA esté en 20 ng/ml

Si el PSA = ó < de 4 ng/ml al final de la semana 24 a 32 se volvería a suspender el tratamiento.

3 aumentos del PSA >4 ng/ml (se considera perdida de la dependencia androgénica

Algo que pareciera tener lógica, es el tratamiento de bloqueo androgenico intermitente, sacado a la luz, por Goldenberg (Grupo de Vancouver) en Canadá y que se basa en que al no dar de manera continua, la terapia antiandrogenica la población celular del cancer de próstata, retardará la aparición de celulas insensibles a los andrógenos, haciendo inutil entonces, el seguir tratandolos con deprivación androgénica.

En éste momento se están llevando a cabo seguimiento de éstos casos para precisar tasa de sobrevida, calidad de vida, costos y episodios de efectos colaterales o toxicidad por los medicamentos recibidos.

VENTAJAS DEL BLOQUEO ANDROGENICO INTERMITENTE

Las ventajas del bloqueo androgénico intermitente se reflejarán en la conservación de la sensibilidad androgénica del tumor prostático, en la posible prolongación de la sobrevida del paciente, en que existirá una mejoría de la calidad de vida del paciente, ya que al no estar sometido a tratamientos antiandrogénicos continuos, podría ver una recuperación de su líbido y de su potencia sexual.

Nuestros pacientes refieren un bienestar general, que no lo sentían con otros esquemas terapeuticos más agresivos y habrá una menor incidencia de osteoporosis, con lo cual tambien mejorará la calidad de vida, ya que tanto los dolores oseos como las fracturas ocasionadas por la osteoporosis, ocurrirán sustancialmente menos.

Al dejar de tomar éstos medicamentos, se reflejará inmediatamente en el aspecto de ahorro económico para el paciente.

Es un esquema que podría utilizarse en todos los estadios clínicos o clínico-patologicos del cáncer prostático.

DESVENTAJAS DEL BLOQUEO ANDROGENICO INTERMITENTE

Las desventajas serán los efectos adversos de los análogos de la LH-RH con súbitas sensaciones de calor, afectación de la líbido, disminución marcada de la potencia sexual, disturbios psicológicos por el "efecto-castración", ginecomastia, cambios del humor, disturbios como anemia, atrofia muscular, osteoporosis, siendo ésta última la causante de secundarismos traumatologicos como las fracturas por disminución importante de la densidad ósea, ésta última muchas veces dolorosa.

Los efectos colaterales de los antiandrógenos son: disfunciones erectiles, ginecomastia, inapetencia, decaimiento y fatiga y en el caso de la flutamida, sintomas gastrointestinales, especialmente diarrea.

La Primera Conferencia de Michigan, sobre cáncer de próstata, hizo las siguientes recomendaciones sobre la Terapia Sistemica para el cáncer de pròstata.

1) El tratamiento primario, para pacientes con cáncer prostatico sintomatico, es la deprivación androgénica (agonistas LH-RH ± antiandrogenos u orquidectomia bilateral ± antiandrogenos).

2) La terapia de deprivacion androgenica, es opcional para pacientes con cáncer prostático asintomático.

c) No hay datos que convaliden el uso de la deprivación androgenica + quimioterapia en pacientes con cáncer prostático metástasico.

3) En pacientes con cáncer prostático, localmente avanzado, los tratamientos combinados de deprivacion androgenica adyuvante o neoadyuvante, en combinación con cirugia radical o criocirugia, son una opcion terapeutica, que está bajo investigación.

4) Los tratamientos con deprivación androgenica adyuvante o neoadyuvante en combinacion con Radioterapia, serán beneficiosos para el control local de la enfermedad y para aumentar los porcentaje de sobrevida libre de enfermedad, en canceres prostáticos localizados.

5) La terapia de deprivación androgénica, es una opción terapeutica, para pacientes seleccionados, que están en "Observación" con un cáncer localizado de próstata.

VI)SUPERAGONISTAS DE HORMONAS LIBERADORAS DE GONADOTROFINAS (GnRH) EN CANCER PROSTATICO AVANZADO D1-D2 (T3-T4)

El Avorelin (Abarelix-depot®) producirá varios efectos farmacológicos que son: una disminución rápida y marcada del volumen glandular prostático, una disminución de los niveles de gonadotrofinas, una rápida disminución de los niveles de antígeno prostático especifico y principalmente logrará niveles de castración farmacológica, alcanzados rápidamente con niveles de testosterona sérica iguales o por debajo de 50 ng/ml, el cual se mantendrá durante el tratamiento, sin ocasionar una elevación inicial de los andrógenos.

Los niveles de castración se alcanzarán en aprox. un 75% en la primera semana de tratamiento y en casi un 100% al mes del tratamiento.

Su dosificación se recomienda a través de una inyección de depósito mensual (Abarelix-depot®).

En el Meeting anual de la Asociación Americana de Urología (AUA) en Dallas-Texas (1999), se presentaron diversas experiencias sobre el Abarelix-depot, con las caracteristicas arriba mencionadas lo que traduce un efecto bioquimico más rápido que los otros fármacos utilizados para el mismo fin, en la concerniente a la ablación androgénica de los casos de cáncer prostático.

TRATAMIENTO DEL CANCER PROSTATICO AVANZADO D3 RESISTENTE AL TRATAMIENTO HORMONAL

Sinónimos: Cáncer prostático hormono insensible u hormono resistente u hormono refractario

DEFINICIÓN: Pacientes con cáncer prostático estadio D2, que muestran progresión de la enfermedad cancerosa, a pesar de haber recibido o estar recibiendo tratamiento hormonal (cT, cN, M+) = D3

Otra definición de la 1a Consulta Internacional de Cáncer Prostático efectuada en Monaco en 1966, refiere que la enfermedad hormono-insensible u hormono resistente es aquella que avanza o progresa despues de haber recibido tratamiento hormonal de primera linea, o progresa posterior a castración quirurgica (orquidectomía), o despues de tratamientos con análogos LH-RH, o posterior a bloqueo androgénico total, o a tratamiento con estrogenos o antiandrogenos puros solos.

¿CÓMO PODEMOS VALORAR LA PROGRESIÓN DE UNA ENFERMEDAD TUMORAL PROSTATICA?

Uniendo los criterios de la EORTC (European Organization for research and treatment of cancer), de la NPCP (National Prostate Cancer Project), de la ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) se logran las siguientes caracteristicas en la manera de saber, cuando progresa una enfermedad tumoral, a saber:

1) Aumento del 25% en el tamaño de las lesiones metastásicas conocidas, o de las lesiones osteoblasticas u osteoliticas en la radiologia simple o lesiones nuevas en la radiología.
2) Gammagrafía ósea con nuevas lesiones confirmadas comparativamente con las gammagrafias previas y confirmadas por biopsia.
3) Aumento de más del 50% del diametro tumoral prostático medido por tacto rectal (subjetivo), o un aumento de más del 25% por ecosonografía prostatica endorrectal con respecto a una medida precedente. Cambios en la semiologia del tacto rectal, es decir prostata con tumores adheridos a planos contiguos o tumores voluminosos que no se palparon en la evaluación anterior.
4) Lesiones pulmonares nuevas (metastasicas) en la radiología (TAC de Torax o Rx simple de Torax)
5) Adenopatías ileopelvicas nuevas identificados por ultrasonido o por tomografía axial computada abdominopelvica y confirmados por histologia o por citologia. Aumento del numero y del tamaño de dichas adenopatias.
6) Aumento de las cifras de PSA total en más del doble a las cifras precedentes o aumento persistente del PSA total en consultas sucecivas aun recibiendo tratamiento médico.
7) Deterioro sustancial del estado general del paciente relacionado con el cancer, como por ejemplo perdida de más del 10% del peso corporal, aumento del dolor usualmente oseo, a pesar del tratamiento médico utilizado, deterioro del estado animico-emocional, aumento del 25% del volumen hepatico(hepatomegalia),aumento de más del 50% en las cifras de las fosfatasa acidas.

Sabemos que la mayoria de los pacientes, con cancer prostatico metastásico responderán a los tratamiento hormonales (deprivación androgenica, de cualquier modalidad), pero tambien sabemos que sin duda alguna, mostrarán recaidas.

Los posibles mecanismos involucrados en ésta situación son, la selección clonal de las células andrógeno-independientes, la activación oncogénica de las rutas andrógeno-independientes, la pérdida de los genes supresivos y las alteraciones de los receptores androgénicos.

Debemos advertirle a los familiares de nuestros pacientes con cáncer prostático que cuando a pesar del tratamiento hormonal que le estemos administrando el PSA total aumenta y el porcentaje de PSA libre disminuye (relación PSA libre/total) y otros factores clinicos de seguimiento y control de la enfermedad (sintomas, gammagrafia ósea, perdida de peso, dolor), se alteren significativamente, significará que el paciente comenzará un deterioro inevitable y en la mayoría de los casos indetenible con un agravamiento que terminará con la muerte, entre 12 a 18 meses aproximadamente.

LAS CELULAS TUMORALES PROSTATICAS RESISTENTES O INSENSIBLES AL TRATAMIENTO HORMONAL DE LA MODALIDAD QUE FUERA, USUALMENTE NO LAS VEREMOS EN CASOS DE CANCER PROSTATICO LOCALIZADO (A-B-T1-T2)

Cuando un paciente tiene un cáncer prostático resistente al tratamiento hormonal, debemos considerarlo no sólo como un estado de insensibilidad androgénica producto de tratamientos hormonales prolongados, o producto de la existencia de poblaciones tumorales altamente indiferenciadas y con una mala respuesta a los tratamientos de manipulación hormonal, sino que tambien podría deberse a cambios en los receptores androgénicos prostaticos y a cambios en los mecanismos de respuesta a dicha manipulación hormonal

ESQUEMAS TERAPEUTICOS UTILIZADOS EN PACIENTES CON CANCER PROSTATICO AVANZADO D3(T4) RESISTENTE AL TRATAMIENTO HORMONAL

a) RETIRO DE LOS ANTIANDROGENOS

Procedemos a retirar los medicamentos antiandrógénicos que es-temos administrandole el paciente, por ejemplo la Flutamida (Eulexin®, Etaconil®), la Nilutamida (Nilandrón®,Anandrón®), la Bicalutamida (Calutol®, Casodex®), o el acetato de Ciproterona (Androcur®,Asoterón®).

A tal punto que se define el sindrome del retiro de los antiandrógenos, como la disminución de los niveles séricos de PSA, unido a la mejoría sintomática del paciente cuando se les suspende la administración de los medicamentos antiandrógenicos por el cáncer prostático en estadio D3(T4).

El PSA podría disminuir en más del 50% y los síntomas mejorar tambien en un 50%, con una duración de éstas respuestas clínicas aproximadamente por 14 a 16 meses. Se dice inclusive que mientras mayor haya sido la duración del tratamiento previo antiandrogenico, mayor será la respuesta beneficiosa del paciente.

Lo importante de éste sindrome, es que puede ser usado como tratamiento de primera linea, en aquellos pacientes que se han vuelto hormono-resistentes.

Cuando tengamos un paciente que tenga elevaciones de su PSA total, o tenga un reinicio de su sintomatología general y/o urinaria, que nos haga pensar

en una posible progresión de la enfermedad cancerosa prostática, una de las primeras opciones que tenemos a mano es retirar todo tratamiento antiandrogenico que esté recibiendo el paciente.

b) ADMINISTRAR BICALUTAMIDA

Otra modalidad que podriamos utilizar en pacientes con cáncer prostático resistente a tratamiento hormonal,es retirar el tratamiento antiandrogenico que el paciente recibe en ése momento como por ejemplo la Flutamida y administrarle Bicalutamida (Calutol®,Casodex®) por cuanto su mecanismo de acción es unirse a receptores androgenicos, en sitios distintos del organo final (prostata) que los utilizados por la Flutamida.

Al respecto mencionaré un reciente trabajo de investigación de Joyce y colaboradores (J Urol Vol 159(1),149-153,Enero 1998), donde se menciona la utilización de bicalutamida (Calutol®,Casodex®), en altas dosis para cancer prostático hormono-resistente. Sus conclusiones fueron que la utilización de bicalutamida (Calutol®,Casodex®) en dosis de 150 mgs al dia, es más efectiva (22.5%) en algunos pacientes particularmente en aquellos que previamente habian sido tratados con flutamida por largo plazo, con lo cual podría aseverarse que el antecedente de tratamientos antiandrogénicos previos alteraría la respuesta a agentes hormonales posteriores.

c) UTILIZACION DE HIDROCORTISONA

Otra probable opción en pacientes con cáncer prostático resistente a tratamiento hormonal es utilizar la hidrocortisona, la cual como sabemos suprime la producción de andrógenos suprarenales.

Se suele utilizar en conjunto con el Ketoconazol, cuando se han retirado los antiandrógenos, por posible progresión de la enfermedad cancerosa.

La respuesta a éstos esquemas lo veremos cuando en tres oportunidades seguidas, los valores del PSA total hayan descendido en más del 50% en referencia al PSA previo.

d) UTILIZACION DE QUIMIOTERAPIA

Otras opciones a nuestra disposición en pacientes con cáncer prostático resistente a tratamiento hormonal, es usar fármacos quimioterapeuticos. Uno de los más usados en la actualidad es el fosfato de estramustina (Emcyt®-Estracyt®), con una respuesta clínica de más del 30% en varios estudios realizados.

El fosfato sódico de estramustina (Emcyt®,Estracyt®) mejorará la calidad de vida de los pacientes con cáncer prostatico avanzado. Tiene 4 areas donde se verá su eficacia. En primer lugar, mejorará en un 40% aproximadamente la sensación de comfort y el nivel de actividad diaria de los pacientes. En un 20 a 25% de los casos estabilizará la enfermedad por aproximadamente 16 semanas. Producirá en un 10 a 15% de los pacientes una respuesta parcial al tratamiento en 36 a 38 semanas y sobre todo reducirá el dolor en un 30-35% de los casos. Se dá en dosis de 14 mgxKg/peso en 3 a 4 dosis.

Viene en capsulas de 140 mgs. Deberá ser tomado 1 hora antes o 2 horas despues de las comidas y con agua nunca con leche o alimentos ricos en calcio (yogurt, leche, quesos ,sardinas, os-tras, espinacas, salmon, broccoli, merengadas).

Se ha combinado Estramustina-Etapóside, obteniendose no solamente disminuciones de los niveles de PSA, sino tambien mejoría de la sobrevida del paciente. La combinación Estramustina-Vinblastina es otro regimen terapeutico utilizado en pacientes con cáncer prostático resistentes al tratamiento hormonal, ocasionará un 50% de reducción del PSA en un 50% de los pacientes.

La combinacion de Estrontium 89-Cisplatinum está siendo investigado y parece que los resultados son alentadores.

La Quimioterapia citotóxica ha usado estramustina sola, o en combinación con Vinblastina. Al igual que el Ketokonazol+Doxorubicina.

Se están investigando otras combinaciones como por ejemplo, el fosfato de Estramustina+Estradiol+Mostaza nitrogenada; otra combinación es la Estramustina+Vinblastina ó el Etoposide, la Estramustina + Taxol; el Taxol+5-Fluoracilo; la Somatostatina+Suramina ó el Liarozole, que actua como el Ketokonazol. El Ketoconazol suprimirá la producción de androgenos por el testiculo y por las glandulas suprarenales. Se administrará en dosis de 400 mgs tres veces por dia, o 200 mgs tres veces por dia. Usualmente es muy bien tolerada.

El Liarozole será util en casos de cáncer prostático refractario a tratamiento hormonal, ya que inducirá una mejoría de los efectos anti-proliferativos del acido transretinoico, uno de los principales compuesto endogenos que controlan el crecimiento y diferenciación de los tejidos epiteliales al inhibir la degradación intracelular del acido transretinoico.

El Liarozole reducirá el crecimiento prostático de ADC prostático en animales de experimentación. Se dá en dosis de 300 mgs dos veces por dia. Disminuye el volumen del tamaño prostático y se reduce tambien el tamaño de los ganglios linfaticos tomados por el cáncer prostático. Su toxicidad la veremos en piel y labios secos, nausea ligera, anorexia, fatiga, perdida de cabello.

Dimopoulus, demostró (Urology 50(5),754-758, Nov 97), que más del 40% de los pacientes con cancer prostático avanzado resistente al tratamiento hormonal, responderán favorablemente a la combinación Estramustine oral 140 mg TID y Etopóside, 50 mgs/m2/dia, por 21 dias. Se suspenderá a los siete dias y se reasumirá el ciclo. Se continuará el tratamiento hasta que se observe "progresión" de la enfermedad o se presente toxicidad. Deberemos monitorear el contaje plaquetario (no dejarlo bajar a menos de 100.000) y el contaje de granulocitos (no menos del 25%).

Hay un estudio fase II que está combinando Paclitaxel+Estramustina+Carboplatino (TEC), util en cancer prostatico resistente al tratamiento hormonal. Ocasionará una disminución del PSA en más del 80% y éste descenso durará aprox.6 meses. El problema de éste esquema es que ocasiona trombosis venosa, nausea y mielosupresión.

Otro esquema es el Docetaxel +Estramustina+Hidrocortisona. Ocasionará neutropenia y trombocitopenia, nausea, vomitos, estomatitis, y disfagia.

Los Taxamos (paclitaxel y Docetaxel) son aquellos agentes antitumorales semisinteticos. Estos compuestos se unen a las tubulinas, llevando a una estabilización microtubular ocasionando una detención de la mitosis y ulteriormente ocasionando muerte celular. Su toxicidad está basada en la mielosupresión (neutropenia), mucositis, alopecia y disturbios gastrointestinales y en ocasiones producirá reacciones de hipersensibilidad y mialgias. Con el Paclitaxel podrían verse arritmias cardiacas. El Docetaxel podría ocasionar toxicidad dermica y sindrome de retención de liquidos con aumento de peso, derrames pleurales y ascitis.

Otro estudio fase II es aquel que combina Doxorubicina+Ketoconazole, alternados con Vinblastina+Estramustina, junto con un agonista LH-RH durante 3 meses. Luego de lo cual se hizo cirugia radical prostática. Los resultados preliminares parecen promisorios.

Otros esquema utilizado es el Mitoxantrone+Hidrocortisona. Todos estos esquemas persiguen disminuir el dolor, declinar el PSA y obtener una respuesta parcial del tumor.

Esquemas con Ad-p53 (manipulación genetica), o utilizando antagonistas de los receptores endotelinas-1 y la inhibición del crecimiento del cancer prostatico por analogos de la vitamina D, así como la Esqualamina, Aminosterol antiangiogenico, que interferirán con la acción estroma-epitelio, inhibiendo el crecimiento del cancer prostático al impedir la neovascularización.

Todos éstos esquemas tendrán que esperar la prueba del tiempo para saber su verdadera trascendencia y su utilidad en pacientes portadores de cancer prostatico refractario a tratamiento hormonal.

e) UTILIZACION DE METOXANTRONE CON PREDNISONA

La combinación de Metoxantrone (Novantrone®) con Prednisona, se ha utilizado en muchos servicios de terapia oncológica de los principales hospitales del mundo y ha demostrado su utilidad, disminuyendo el grado de dolor del paciente, además de los niveles de PSA, sin poder demostrar cambios beneficiosos en la sobrevida del paciente.

f) UTILIZACION DE SURAMINA

La Suramina, farmaco polianionico usado en tripanosomiasis y onco-cercosis, actua “frenando” los efectos estimulantes de los androgenos sobre el crecimiento de las celulas LNCAP. Bloquea la mitogénesis y con ello los factores de crecimiento que son muy importantes en los pacientes con cáncer de próstata metastásico. Es util en pacientes con recaidas de cancer prostatico metastasico.

Su respuesta parcial está por arriba del 25%, pero su toxicidad ha sido su principal desventaja, logrando disminuirla al optimizar el modo de administración y unirse con los glucocorticoides.

Los efectos colaterales de la Suramina son rash, fiebre, fatiga, disturbios gastrointestinales,toxicidad hepatica y renal, podría producir coagulopatias, leucopenia y trombocitopenia. Se necesitarán trabajos de investigación que sustenten su utilización.

g) REALIZACION DE CASTRACION GONADAL (ORQUIDECTOMIA)

En un trabajo de investigación de Ornstein, Smith y Andriole, aparecido en Urology Diciembre 1998, refiere que las orquidectomias, hacen disminuir dramáticamente los niveles de PSA (respuesta bioquimica) en aquellos casos de pacientes con cáncer prostatico que habían recibido esquemas de tratamiento con flutamida y/o finasteride y habían fracasado. Este es un argumento muy util a tener en cuenta, por cuanto es una alternativa economica y fácil de realizar.

Por todo lo mencionado, es obvio que podemos contar con herramientas suficientes para poderle ofrecer a nuestros pacientes con cáncer prostático resistente a tratamiento hormonal, un panorama diferente que esté caracterizado por la dinámica de acción y no como sucedía años atrás, donde nuestros pacientes eran practicamente desahuciados y entregados a clínicas para terapia del dolor.

Con la combinación Orquidectomia más agentes quimioterapeuticos como por ejemplo la Mitomicina C, aparecida en el Journal Urology de Noviembre 1999 se publicaron los resultados finales de la EORTC (European Organization for Research in Cancer Therapy), en relación al tratamiento del cancer prostatico metastasico con malos pronosticos. La conclusión de dicho estudio fue que es un esquema que no debería ser utilizado debido a que no mejora la sobrevida y ademas reduce los parametros de calidad de vida relacionados al cancer prostatico..

h) AGENTES FITOTERAPEUTICOS COMPLEJOS

Se han efectuado trabajos de investigación, donde se ha concluidos que los agentes fitoterapeuticos complejos como por ejemplo el PC-SPES® entre otros, ha demostrado su efectividad en suprimir el crecimiento celular en cultivo de células sensibles y en cultivo de células insensibles a tratamientos o manipulación hormonal.

No hay duda que desde la publicación de Fair del MSKC de Nueva York en 1997 en la prestigiosa revista Urology, muchos investigadores denominan al cáncer prostatico como “enfermedad nutricional” ya que serían factores precisamente nutricionales los que podrían “ayudar” a que se produzca la conversión del cáncer prostático “oculto o clinicamente insignificante” a cancer prostatico “clinicamente significativo” .

Sabemos por ejemplo que el tomate contiene Licopeno y la Soya contiene genisteina y dadzeina, las cuales demuestran tener efectos “inhibitorios y citotoxicos” in vitro sobre las celulas tumorales prostaticas.

El Licopeno del tomate es un antioxidante muy poderoso y a su vez es un carotenoide natural no-provitamina A y lo estamos recomendando para reducir el cáncer prostatico.

La Genisteina y la Dadzeina que pertenecen al grupo de las isoflavonas contenidas en los productos derivados de la soya, tendrán un efecto inhibitorio sobre la linea celular del cáncer prostatico y a su vez sobre la angiogenesis.

Otras recomendaciones que los urologos damos en la actualidad es tomar selenio (50 mgs diarios), vitamina E (400 mgs diarios) en dosis profilacticas u (800 mgs diarios) en casos de cáncer prostatico, vitamina C (500 mgs diarios)

vitamina D(400 UI diarios) en compuestos polivitaminicos, asi como reducir el consumo de grasas sobre todo las que provienen de las carnes rojas.

El PC-Spes, segun Di Paola y Halicka es una mezcla de productos fitoterapeuticos que tiene una actividad estrogenica bastante pronunciada. Disminuye el PSA total y la Testosterona serica. Tiene una actividad antiproliferativa sobre la linea de celulas tumorales PC-3 y ocasionará un incremento en la proporción de celulas en la fase G1 del ciclo celular, diminuyendo la regulación de la expresión bcl-2, induciendo la apoptosis (muerte celular programada)

Se necesitarán estudios de investigación para confirmar éstos hallazgos preliminares y consolidar su posible utilización en pacientes con enfermedad tumoral prostatica insensible a manipulación hormonal.

Dicho medicamento fitoterapeutico se compone de ocho hierbas diferentes la dendrantheerma morifolium, Ganoderma lucidium, Gleverrhiza glabra, isatis indigotica, Panax pseudoginseng, Robdosia rubeescens, Scutellaria baicalensis y la Serenoa repens.

Nombramos ésta alternativa fitoterapeutica, por cuanto son numerosas las publicaciones que hablan de su utilización en pacientes con cáncer de próstata, y por lo tanto no debemos omitirla, o dejar de pensar en ella. Es un hecho que las alternativas terapeuticas prostáticas a base de hierbas, están cada dia jugando un rol cada vez más importante en nuestro quehacer diario.

La dosis del PC-Spes es 1 tableta 3 veces al dia pudiendo existir la complicación de coagulos en los miembros inferiores por lo cual se recomienda tomar conjuntamente 1 tableta de acido acetilsalicilico (aspirina) 500 mgs al dia y no administrarlo en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular periferica bien sea venosa o arterial.

i) AGENTES DE SEGUNDA LINEA PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER PROSTATICO AVANZADO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO HORMONAL (D3)

Tenemos el Ketokonazol, el cual bloquea la citocromo P450, de la biosintesis de testosterona. Los niveles de castración, se logran con dosis de 400 mgs tres veces por día. En ocasiones se une a la prednisona y se produce intolerancia gastrointestinal,debilidad e insuficiencia adrenal.

Tenemos tambien el difosfato de Estilbestrol, el cual se convierte en dietiletilbestrol (DES) en las dosis de 100 mgs divididas cada 8 horas.

Se están usando tambien agentes progestagenos como el acetato de Megestrol, el caproato de Hidroxiprogesterona y la Medroxiprogesterona, los cuales actuan inhibiendo la hormona luteinica, disminuyendo la testosterona y la dihidrotestosterona. Tienen tambien actividad antagonista, con los receptores androgenicos.

La Aminoglutetimida, suprime la produccion de androgenos por las suprarenales al bloquear la citocromo P450, en la conversion del colesterol.

j) ESTRATEGIAS BAJO INVESTIGACION COMO EL USO DE INHIBIDORES DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Como la Herceptina=HER-2/neu, considerando que los factores de crecimiento regularán los procesos involucrados en la proliferación, desarrollo y diferenciación celular.

Otro argumento terapeutico son los antagonistas de los receptores de las endotelinas considerando que la endotelina-1 estará presente en el cáncer prostatico, pareciendo estar involucradas en la reaccion desmoplasica y puede tener propiedades regulatorias y mitogenicas.

Otra terapia que se está utilizando son los agentes inhibidores de la angiogenesis (TNP-470) los cuales son citostáticos. Se utilizan usualmente con agentes quimioterapeuticos.

TRATAMIENTO DEL DOLOR EN CANCER PROSTATICO AVANZADO (T3-T4)

A pesar de que las escuelas de Medicina en general, asi como los postgrados urologicos o quirurgicos, no enseñan de manera sistemática el control del dolor en pacientes con cáncer, se hace indispensable en la practica clínica diaria por numerosos factores, entre los que están el sufrimiento exagerado que lleva al deterioro del paciente por cuanto repercute en el ambito psicologico, en la realización de sus actividades diarias, en su relación con sus familiares y amigos, en su relación con su ambiente de trabajo, en su aspecto espiritual perdiendo las esperanzas de vivir y sobre todo de combatir contra la enfermedad, lo cual podría resultar devastador y en ocasiones dificil de recuperar, ya que aunado a todo lo mencionado tendremos una carencia de apetito asi como repercusiones ansiosas que dificulta el sueño, con lo que crea, un circulo vicioso dificil de resolver.

No nos olvidemos que el paciente con cáncer alterna sentimientos de muerte, abandono, imposibilidad de arreglar de manera definitiva su situación, crisis ansiosas, combinandolas con crisis depresivas y sentimientos de desesperanza que hay que tratar y recuperar.

Pues bien todos éstos aspectos los agravará la presencia de dolor, por lo cual es indispensable su enfoque y tratamiento adecuado para que se logre la recuperación integral, en la medida de lo posible del paciente canceroso y con ello mejorar sustancialmente su calidad de vida.

El Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de Norteamerica publica con regularidad boletines y guias practicas del manejo del dolor por cáncer, al alcance de todos lo médicos generales y especialistas.

Dentro de los factores que obstaculizan el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer tenemos en primer lugar la inadecuada preparación de los médicos en general (internistas o especialistas) en éste aspecto y en segundo lugar los obstáculos que representan la politica de los sistemas de salud y de las compañias aseguradoras, ya que en muchas ocasiones no se logra el reintegro economico por los tratamientos recibidos y en otras ocasiones hay una regulación estatal de las sustancias analgésicas que deberían usarse o hay problemas de disponibilidad o acceso a los tratamientos requeridos.

Debemos buscar escalas para la autoevaluación del dolor por parte de nuestros pacientes con cáncer, para que tengamos una medida objetiva del

grado de dolor generado por la enfermedad asi como el grado de mejoría que produzcamos en dichos pacientes con los tratamientos variados que se puedan ofrecer. Tenemos las escalas visuales análogas (EVA), las escalas numéricas de intensidad de dolor y las escalas simples descriptiva de la intensidad del dolor.

Para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer tendremos, tratamientos farmacológicos entre los que se cuentan los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los opioides.

Como medicamentos coadyuvantes tenemos los corticosteroides, los anticonvulsivantes, los neurolepticos, los antidepresivos, la hidroxicina, los bifosfonatos, la calcitonina y los tratamientos antineoplásicos.

Posteriormente tenemos las modalidades físicas de tratamiento como lo son la estimulación cutánea, ejercicio físico (fisioterapia para los grupos musculares debilitados), la contraestimulación (TENS, Acupuntura).

Tenemos las intervenciones psicosociales como los procedimientos de relajación y visualización, distracción y reconceptualización, educación del paciente, psicoterapia e intervención estructurada, hipnosis, los grupos de apoyo y consejos espirituales.

En cuanto a las terapias invasivas tenemos la Radioterapia, las tec-nicas anestesicas de bloqueo, la colocación de catéteres para suministro de medicamentos, la neurocirugía (cordotomia anterolateral, rizotomia dorsal, neurectomia periferica, la mielotomia comisural, la hipofisectomia, la infusión de opiodes en el neuroeje, la neuroamplificación y el manejo quirurgico del dolor, causado por tumores primarios o metastasicos

La Radioterapia externa, la cual se usará como paliativo del dolor, se administraría a las áreas óseas dolorosas (áreas metastásicas óseas). Los radiofármacos, como el Fosforo-32 y ahora el Estroncio-89, son utiles para el alivio del dolor, por la supresión de la medula ósea.

Hay una reducción significativa en los niveles del dolor y en la necesidad de terapia analgésica.

Las terapias analgésicas a nivel espinal, con administración controlada del analgésico supervisada usualmente por un terapeuta del dolor. Habrá una reducción en el número de consultas médicas por dolor, todo ésto unido a una mejor calidad de vida y a una reducción en los marcadores tumorales prostaticos (PSA, fosfatasa acida fracción prostatica y fosfatasa alcalina)

TRATAMIENTO DEL CANCER PROSTATICO TERMINAL

Todos hemos tenido pacientes con cáncer prostático terminal, resistentes al tratamiento hormonal y en los cuales vivimos lo dramático de éstos meses finales, por cuanto se suceden una serie de eventos que disminuirán drasticamente la calidad de vida de éstos pacientes y es por ello, que resulta de gran importancia saber monitorear éstos casos y sobre todo comprender que debemos estar muy cerca del paciente, para ayudarlo en todo lo posible, a que dicho final sea lo más digno posible.

No olvidemos ése viejo refrán, que dice, que "El médico no debe ayudar sólo al bien vivir sino tambien al bien morir" (Auer).

Debemos estar pendiente de las lesiones en el sistema esquelético, por destrucción de la masa ósea que ocasionarán fracturas que deberán ser prevenidas.

Debemos saber cuando indicar cursos de Radioterapia local, a los sitios del sistema esqueletico, que lo amerite. Se debe tener cerca un ortopedista para las consultas de rigor, ya que se presentan con cierta frecuencia sindromes esqueleticos, que pueden ser bastante molestos.

Deberemos usar altas dosis de corticosteroides, cuando haya deterioro neurologico agudo por compresión medular. A veces se mejorarán con cirugia descompresiva o tambien con cursos de Radioterapia (spot radioterapia). En ocasiones cuando el dolor oseo, es ocasionado por lesiones estables, el paciente podría beneficiarse con el Estrontium-89 y con el fosfato de Estramustina, con o sin Vinblastina asociada.

Para evitar errores es útil no imputar al cancer prostático, todo tipo de dolor que pueda tener el paciente. No nos olvidemos que usualmente son pacientes de edad avanzada y pueden tener cualquier patologia acorde a su edad, como por ejemplo artritis degenerativas, patologias musculoesqueleticas, discopatias, neuropatias degenerativas o secuelas de accidentes cerebrovasculares, que no han sido identificados apropiadamente.

Con referencia al dolor, es importante seguir las estrategias usuales de cualquier patologia dolorosa crónica. En referencia a los problemas urológicos vistos en éstos pacientes con cáncer prostático terminal, serán muchos los puntos de vista a considerar por cada urologo u oncologo tratante.

Las consideraciones en cuanto a creencias y filosofias de vida de cada urologo influenciarán, en la toma de decisiones sobre todo si consideramos que cada persona, tiene la convicción de que dichas creencias podrían ser correctas.

Todo ésto dibujará una situación donde cada urologo deberá pensar y reflexionar muy bien, para que no caer en errores.

En nuestras escuelas occidentales de medicina, nos han enseñado siempre a luchar hasta el final, por encima incluso de nuestras más intimas creencias.

Podemos tener pacientes con sintomas irritativos solamente sin componentes obstructivos, los cuales podrían beneficiarse de tratamientos con antiinflamatorios no esteroideos, anticolinergicos tipo cloruro de oxibutinina, quimioprofilaxis prolongadas a baja dosis, e inclusive, se ha descrito el uso de Radioterapia, con finalidades de analgesia, la cual es raramente usada para estos propositos.

Cuando tengamos pacientes con francos sintomas obstructivos, es fundamental hablar con el paciente para definir el tipo de terapia que pudiera aceptar mejor,como derivaciones urinarias temporales o permanentes, cirugias "de alivio" de la salida vesical, las cuales, cada vez se utilizan menos,

Con obstrucciones altas como obstrucciones ureterales por compromiso tumoral del piso trigonal, se podría realizar derivaciones internas, con cateteres

doble-J renovesicales y si fuera imposible, podríamos realizar nefrostomia percutaneas.

No deberiamos nunca argumentar el no realizar derivaciones urinarias en pacientes terminales porque estaríamos alargando su agonía.

Debemos más bien, observar la calidad de vida que tiene el paciente y sus familiares que lo rodean y eso sin duda alguna,nos dará las fuerzas y argumentos necesarios para actuar adecuadamente, sobre una plataforma científica y ética adecuada.

ASPECTOS PSICOLOGICOS DEL PACIENTE CON CANCER DE PROSTATA

Hoy en dia no existe la menor duda, que los aspectos psicologicos que rodean a los pacientes afectados de cancer, juegan un rol fundamental, tanto en la fase de la información inicial al paciente, como en la manera que el paciente enfrente las diferentes modalidades terapeuticas que se le presenten, de acuerdo al estadio clinico que tenga al momento del diagnostico. Además de que tendrá una importancia fundamental, en el periodo postoperatorio, durante el tratamiento de bloqueo androgenico total, durante y despues del tratamiento Radioterapico o du-rante y despues del tratamiento Quimioterapico.

Su importancia se evidencia por la presencia de servicios de apoyo psiquiatrico en los principales hospitales oncológicos de todo el mundo.

Hoy en día no se concibe el enfoque de un paciente con cáncer, sin el concurso de psicólogos clínicos o psiquiatras, dedicados a la atención de pacientes con cáncer.

El 85% de todos los canceres prostáticos, asi como el 90% de todas las muertes por cáncer prostático y el 50% de los canceres prostáticos recien diagnosticados, ocurrirán en hombres de 65 años o más, por lo cual el cáncer prostático, se considera un cancer principalmente de la población geriátrica.

Basado en lo expresado, mencionaremos aspectos muy importantes a tener en cuenta con los pacientes en edades ancianas.

La fragilidad que supone la edad, es un factor que se debe agregar a cualquier pronostico que se haga sobre el estado de salud de una persona anciana.

Es muy importante analizar las enfermedades que implicarán un cambio sustancial en la vida del paciente.

Las personas mayores tienen una relación mucho más importante con su salud, que las personas jovenes. El equilibrio somatico-psicológico de una persona mayor, es mucho más frágil que el de una persona joven.

A cualquier edad, cualquier persona puede acobardarse ante el diagnostico de una determinada enfermedad, más aun si se trata de un enfermedad maligna y con mayor motivo una persona mayor debido a un deterioro de sus recursos fisicos y psiquicos, producto del propio enve-jecimiento.

No olvidemos que la población geriatrica, siente más proximidad a la muerte y teme mucho más la posibilidad de perder su autonomía y con ello toda una serie de aspectos que lo afectarán profundamente, sumergiendolo en crisis depresivas de intensidad y duración variable.

Transmitirle a un paciente la noticia de padecer cáncer varía de acuerdo a un sinnumero de circunstancias.

LOS ARGUMENTOS QUE PODRÍAN SUSTENTAR, EL NO REVELAR EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PROSTÁTICO A NUESTROS PACIENTES PODRÍAN SER en primer lugar, que sabiendose el paciente con la verdad de un final previsible por el hecho de presentar cancer, uno podría preguntarse, si de verdad vale la pena afectar la calidad de vida de ése paciente, o mejor dicho la calidad de sobrevida, al decirle "la verdad" Sabiendo además que si reunimos ciertas condiciones medicas, como el grado histologico, el estadio clinico y la presencia de enfermedades concomitantes, añadido al hecho de que se le pueda estar administrando tratamientos medicos como tratamientos hormonales, que retarden el avance de la enfermedad, haciendo aun más innecesario el decirle la verdad a nuestro paciente.

Si el paciente consigue "curarse", uno se debería preguntar, si valia la pena afectarlo, comunicandole el diagnostico que aparte de todo, lo condicionará emocionalmente para el resto de su vida, pensando siempre en una posible recaida o en un final inevitable.

Si se le dice la verdad y el paciente no demuestra mejoría alguna, le estaremos restando esperanza de vida y se deteriorará psicologicamente, empeorando su estado de ánimo y afectando al final su estado orgánico.

¿Si la enfermedad, por sí misma, se revelará, tarde o temprano, para qué debemos anticiparla?

La mentira, forma parte de la vida social cotidiana y para muchos médicos y familiares, resulta más fácil manejar cualquier relación, a través de una mentira, más que enfrentarse a una verdad que para muchos, es dificil de manejar.

LOS ARGUMENTOS QUE SOSTIENEN QUE SI DEBEMOS REVELAR EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PROSTÁTICO AL PACIENTE SON:

Todo ser humano tiene derecho de conocer algo trascendental que afecte o podría afectar su vida.

Al decirle la verdad, le otorgamos tiempo al enfermo para que tome medidas y decisiones, que de una u otra forma lo consolarán.

La mentira alrededor del paciente, llevará a relaciones ambiguas, a hipocresía y a sentimientos piadosos, todo sumamente negativo para cualquier ser humano.

Al conocer la verdad, el paciente se sumará al tratamiento, convir-tiendose en el primer colaborador del mismo, garantizando así, su fiel cumplimiento y por ende el éxito del mismo.

Al saber la verdad, el enfermo podría modificar de manera favorable su vida y sus relaciones con su entorno familiar, profesional y social, ayudado muchas veces, por un soporte psicológico adecuado.

El paciente se angustiará más, si sabe que le han mentido, perdiendo la confianza en su entorno, que sabemos tiene una gran importancia en el soporte psicológico.

Decirle la verdad al paciente, ocasionará que el enfermo "piense" mejor su presente, mejorando en un altísimo porcentaje de los casos, su calidad de vida, tanto para él como para sus familiares y amigos circundantes.

La verdad no se debe ocultar, se deberá trasmitir con aplomo, pero con humanidad y afecto, con atención y sobre todo, con respeto hacia el paciente.

Esto sin duda alguna, representará un consuelo y un alivio, dentro de las penosas circunstancias que rodean al paciente y a sus seres queridos.

Han salido articulos y trabajos de investigación, donde se le instruye al médico la manera de dar noticias desagradables, sin embargo soy mas partidario del ”sentido comun” y de la “bondad espontanea” que pueda tener el médico al momento de la entrevista, más que a guiones preestablecidos que le quiten “genuinidad” a la transmisión del mensaje.

La honestidad y veracidad del médico, no deberá traducirse en crueldad. La eficacia de un médico, no vá solamente en linea directa con sus estupendos diagnosticos y con su manera soberbia y ostentosa de manifestarlos a pacientes y familiares o inclusive a los propios médicos.

Muchas veces, el médico que así se comporte tendrá que aprender, de uno menos brillante pero más discreto y bondadoso, las maneras y el tacto de decir las cosas y sobre todo, deberá aprender y comprender aspectos de humanidad y bondad, que se deben tener ante todo paciente enfermo y más aún ante todo paciente enfermo de cancer.

Hay quienes opinan, que para ésto se debe nacer con éstas cualidades, pero aún así, considero que es importante instruir al médico, en sus estudios de pregrado y postgrado, en las diferentes actitudes que se deberían tener, ante un paciente con cancer cualquiera sea su ubicación y naturaleza.

El médico intuitivo se dará cuenta perfectamente al momento de dar la noticia de la enfermedad, qué tipo de paciente tiene delante, qué reserva emocional pudiera tener y sobre todo, intuir si vá a ser un paciente combativo positivamente o no en relación a su enfermedad.

Aunque parezca precoz, éste breve momento, será trascendental si lo enfrentamos con humildad, calor humano, bondad y mucho respeto.

A continuación, recomendaré las siguientes estrategias al dar noticias trascendentales, como la de sufrir o padecer de cancer.

RECOMENDACIONES DEL AUTOR PARA LA ENTREVISTA DEL PACIENTE CON CANCER

1) Asegurarnos de estar en un sitio intimo, donde se establezca una perfecta comunión entre médico y paciente.

2) Tener al paciente enfrente de uno.

3) Permitirse suficiente tiempo, sin interrupciones.

Es un momento trascendental, en la vida de un ser humano y no debemos darle la impresión al paciente, que tenemos prisa. Todo lo contrario.

Debemos hacerle sentir, que todo nuestro tiempo, estará al servicio

de dilucidar dudas, ahuyentar miedos infundados y para dar un vigoroso impulso de vida, entusiasmo lógico y fuerza para enfrentar las diversas situaciónes, que tendrá que vivir y padecer el paciente.

4) Incluir a los miembros de la familia que se presenten con el paciente. Todos son necesarios para el enfermo, puesto que si están allí, es precisamente por su interés en él.

No deberán ser considerados un estorbo en la trasmisión de nuestro mensaje.

Debemos pensar, que el paciente sufrirá un choque emocional, que sin duda, hará disminuir en él, su capacidad de atención y por lo tanto, serán los familiares presentes, los que nos servirán muchas veces, de enlace y de propulsores de nuestras ideas y planes trapeuticos.

Debemos considerarlos aliados nuestros.

5) Mantener siempre en nuestra mente, el entorno familiar, social, cultural y las creencias religiosas de nuestro paciente.

6) Debemos trasmitir la información honestamente y de la manera más sencilla posible.

Nunca debemos dar la impresión, de haber "preparado" un discurso. La espontaneidad, multiplicará las buenas intenciones del médico.

Tratemos de igualarnos en la misma sintonia del paciente. No debemos creer que estamos pontificando, deberá ser una conversación coloquial, con profundidad cientifica, pero a la mano, sencilla, fácil de entender y revestida de la mayor humildad posible.

Mirarlo siempre a los ojos, para que sienta la sinceridad de nuestras palabras y de nuestra preocupación y además para facilitar en él, la exteriorización de todos sus sentimientos que quieran explotar de golpe.

7) Mantener una esperanza de vida, pero jamás dibujarle falsos y encantadores panoramas, cuando podrían no existir. No hace falta describir una situación, para que el paciente la perciba.

En ésta primera gran conversación, el paciente sentará las bases, para nuevas conversaciones, pero sin falsas ilusiones, y si las tuviera, debemos ser nosotros solamente, quien las esclarezca y las coloque en su debido lugar, por lo cual, otra de las recomendaciones sería, no querer esclarecer todo, en la primera entrevista.

Debemos planificar entrevistas sucesivas.

8) Informar al paciente de las posibles terapias alternas, en las cuales necesitará visitar otros servicios, por ejemplo, medicina nuclear, radioterapia, quimioterapia e inclusive servicios de soporte psicológico.

Si damos muestras de naturalidad al hablar de esos servicios de soporte, el paciente los aceptará y los incluirá sin traumas, en su esquema mental de tratamiento.

Es decir, si anunciamos su posible inclusión en los esquemas de tratamiento con anterioridad no tendrá el paciente la percepción de que "los utilizamos por haber fracasado en los tratamientos previamente estipulados".

Este punto es muy importante, ya que tendrá grandes repercusiones en la relación medico-paciente, para evitar malos entendidos, que podrían ser la base, de agrios enfrentamientos.

No nos olvidemos, que es la falta de información al paciente concerniente a todas las posibilidades y alternativas terapeuticas, sus riesgos y beneficios, lo que hará que en un momento dado, el paciente se sienta negligentemente tratado, dando origen, a la perdida de la confianza hacia el medico, a la ruptura de la relación medico-paciente y a las posibles acciones legales a que ésto diera lugar.

9) No hacerlo sentir que está sòlo. Tampoco debemos sobreprotegerlo. Y sobre todo, mantener los canales de comunicación, siempre abiertos.

10) Recomendarle al paciente, que no mantenga sus preocupaciones en secreto, el compartirlas, beneficiará su salud mental.

11) No olvidemos aquella frase de la American Foundation para las Enfermedades Urologicas (AFUD), que dice: "Si el paciente entiende su enfermedad y su tratamiento, lo hará sin duda alguna un mejor paciente".

A los pacientes con cáncer prostatico avanzado no deberemos demostrarles que ha cambiado su vida, ésta deberá seguir lo más parecida posible a su vida previa al diagnostico. Con la misma rutina diaria, por supuesto sin ocultase a si mismo y al resto de las personas circundantes la existencia del cáncer. Sin duda alguna, la vida cambiará para el paciente, pero es importante que haya la mayor naturalidad posible en el médico tratante para que el paciente se sienta más seguro y trate de imitar ésa actitud. Lo contrario sería devastador.

Evitar que el paciente se sienta solo o aislado. Darle constante-mente animo y entusiasmo para seguir las terapias sugeridas por el médico. Dejarlo que concientize su situación. Ni sobreprotegerlo, ni abandonarlo a su suerte. Saber que la psicología masculina, no acepta protecciones que lo hagan dependiente de los demás y tampoco aceptará que se le oculte infantilmente la gravedad de una situación determinada.

Uno de los aspectos que resulta vital en el cuidado de los pacientes con cáncer prostatico es que las personas circundantes, sobre todo la pareja deberá mostrar serenidad, no abandonarse emocionalmente con episodios depresivos o ansiosos, descansar y evitar estados de agotamiento, ya que ésto podría ser muy negativo tanto para ella misma como para el paciente y su entorno familiar (estaremos sumando problemas).

Todos y cada uno de los grandes centros y hospitales oncologicos, en el mundo entero, asi como sociedades tipo la American Cancer Society (ACS), tienen programas de soporte para los pacientes con Cáncer, vemos así como en el world wide web (www) de Internet existen programas como Man to Man de la ACS, There´s Life after Cáncer Care del MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas, US TOO Interna-tional del Prostate Cáncer Support Groups y así con hospitales como el

Memorial Sloan Kattering Center (MSKC) de Nueva York o el Johns Hopkins de Baltimore, entre otros.

La calidad de vida, es un termino con un significado multifactorial, que abarca aspectos sociales, ocupacionales, físicos, psicológicos y que lo juzgará única y exclusivamente el propio paciente, siendo ésto un aspecto bastante complicado y controversial, como decía Burke" el paciente deberá juzgar la calidad de su propia existencia".

Este termino de "calidad de vida" es de importancia capital en la vida actual y por ende se extiende a las enfermedades padecidas por el ser humano y su trascendencia en relación a los tratamientos que se efectúen.

Siempre tenemos que pensar en las repercusiones psicológicas que tendrá el trasmitir el diagnostico antes del tratamiento, como son la ansiedad, la frustación, la educación previa al diagnostico, el entender los procedimientos para alcanzar el diagnostico, el involucrar o no a los familiares.

Una vez que comencemos el tratamiento, tendremos que enfocar las repercusiones individuales del tratamiento en cada paciente, trasmitir con eficacia la noción de calidad vs cantidad de vida, transmitirle facilmente al paciente las caracteristicas de cada tratamiento y por supuesto una vez que haya terminado el tratamiento, o por lo menos la fase inicial, aun cuando necesite tratamientos a largo plazo, darle la sensación de sensatez, de preocupación por él, y de que a través de controles periódicos de manera calmada, se obtendrán enormes beneficios, ya que el paciente se dará cuenta de que el tiempo está pasando y de que su médico está al cuidado de una enfermedad que, en una gran proporción de pacientes, no era tan grave como él pensaba.

En los tres momentos descritos, es importante tener la "ayuda" psiquiátrica, que aminore el impacto psicológico sobre el paciente.

Psiquiatras de la talla de Holland, Jefe de Psiquiatria del MSKC de Nueva York entre otros, han dado un gran impulso, al aspecto psicologico de los pacientes con cancer. Sus enseñanzas a través de articulos y libros nos han permitido aprender los aspectos que dia a dia, hemos estado utilizando en nuestros pacientes oncologicos.

El cáncer llegó a tener, además de su significado de muerte un significado estigmatico, sobre el grupo familiar, que tenía algún miembro con dicha afección. Afortunadamente, ésto ha cambiado hoy en dia y como dije previamente existe una abierta y facil información, en todos los medios audiovisuales, en Internet (www), en hospitales, centros de salud, institutos y organismos gubernamentales en general, que hace, que junto con la información del médico, el paciente se sienta acompañado e informado.

La labor del psiquiatra, en los departamentos de cirugia oncológica consiste en enfocar el impacto psicologico del cancer sobre pacientes, familiares y médicos y además, debe precisar, la influencia de factores psicologicos, sobre el riesgo de padecer cancer y su relación con la sobrevida del paciente.

Este ultimo punto, es motivo de debate mundial y del desarrollo de numerosas disciplinas que tratan de ayudar al paciente con cáncer.

Enfocando un tema que desarrollaremos bastante, como es la "calidad de vida" del paciente con cáncer, los psiquiatras y psicólogos clinicos precisan las respuestas más frecuentes que tienen los pacientes, ante el conocimiento de padecer de cáncer.

Debemos precisar cuando una reacción anormal interferirá con un esquema terapeutico. Debemos precisar tambien cuando tratar un desequilibrio psicologico. Lo que me parece más importante, es, que deberán precisar si los desequibrios emocionales, pudieran afectar el curso de la enfermedad, bien sea de manera negativa, o promocionando su mejoria.

Esta rama de la psicologia , llamada Psico-Oncología, estudia entre otras cosas, como medir la habilidad del paciente, para llevar adelante las diferentes facetas de su vida, estando sometido a tratamientos determinados.

¿ PODRIA UN TRATAMIENTO DETERMINADO AFECTAR LA CALIDAD DE VIDA DE UN PACIENTE ?

El análisis que usualmente se hace posterior a los tratamientos impartidos a los pacientes con cáncer prostático considera el exito de dichos tratamientos basado en aspectos estadisticos de sobrevida, sobrevida libre de enfermedad que muchas veces contrastan con la calidad de vida que dicho paciente presenta despues de procedimientos como la Radioterapia externa o la prostatectomia radical.

Se tiende incluso a minimizar las quejas o complicaciones que se puedan tener y sobre todo se toman muy poco en cuenta las repercusiones psicologicas-emocionales que dichas complicaciones ocasionan.

No nos olvidemos que el concepto de calidad de vida (QOL) se define como la respuesta individual a los efectos fisicos mentales y sociales de la enfermedad sobre la vida diaria del paciente que influenciaran la satisfacción personal de cada pacienter con sus circunstancias vitales (Bowling 1997)

Es importante conocer las perspectivas y opiniones del paciente en relación a la calidad de vida que tiene posterior a los tratamientos como la cirugia radical prostatica, o la Radioterapia externa por cancer prostatico ya que usualmente se diferencian notablemente de las que tiene el médico.

Pacientes con cirugia radical presentan incontinencia urinaria bien sea de esfuerzo o de urgencia, mas frecuentementes que los pacientes sometidos a Radioterapia.

En relación a la función sexual tanto la Radioterapia como la cirugia radical ocasionan la misma percepción del paciente en relación a su disfunción erectil, aun cuando los efectos devastadores de la misma serán mas precoces en los casos de cirugia radical que en los casos de radioterapia, sin embargo al final ocasionarán las mismas consecuencias.

La Radioterapia en cambio podría ocasionar transtornos gastroin-testinales que nos los ocasionaría la cirugia radical.

Es importante mencionar que a pesar de que la percepción de bienestar es diferentes entre pacientes y medicos, en el periodo posterior a los tratamientos recibidos, los pacientes estarán satisfechos con dichos tratamientos en 93% del grupo sometido a cirugia radical y en el 94% del grupo sometido a

Radioterapia externa a pesar de presentar incontinencia urinaria y mas aun el 85 y 81% respectivamente escogerian el mismo tratamiento.

En conclusion creo necesario utilizar cuestionarios que nos ubiquen mucho mejor en el status de calidad de vida que tenga el paciente antes y posterior a tratamientos quirurgicos radicales, o a tratamientos con radioterapia o a tratamientos con deprivación androgenica total por la presencia del cancer prostatico.

Algunos de esos cuestionarios o escalas son Rand 36 item Health Survey; Quality of Well Being Scale, Sickness Impact Profile, Nottingham Health Profile, RAND Medical Outcomes Study

Es tal la importancia que ha tomado, el concepto de calidad de vida en el paciente oncológico, e inclusive en el no oncológico, que la FDA en los Estados Unidos de Norteamerica, ha recomendado que la calidad de vida (QOL), sea incluida como criterio secundario, a continuacion de la tasa de sobrevida.

Todas éstas escalas, precisarán el funcionamiento fisico, emocional, social y los sintomas que pueda tener el paciente. Enfocan aspectos de la vida diaria, como energía y entusiasmo para vivir, presencia o no de fatiga, que pudiera ser la fachada de un cuadro depresivo y ansioso, de cómo el paciente percibe su salud, enfoca la limitación de roles habituales por culpa de la enfermedad (problemas físicos, problemas emocionales, problemas con los tratamientos adjuntos, como quimioterapia, radioterapia y otros).

Existen otros test, como el Cancer Inventory of Problem Situations (CIPS), Cancer Evaluation Rehabilitation System (CARES). Func-tional Assessment of Cancer Therapy (FACT) y el Functional Living Index for Cancer (FLIC). Tenemos, el llamado Cares corto, que con 59 preguntas, miden la calidad de vida del paciente, en áreas como actividad física y aspectos psicosociales, interacción médica, mental y funcionamiento sexual.

Los proximos Test, tomarán en cuenta, aspectos como continencia urinaria, función sexual, funcion intestinal, variables sociodemográficas como la edad, coexistencia de otras enfermedades, raza, educación, ingresos, status de seguridad, región geográfica y acceso a los cuidados de salud.

Debemos pensar que al precisar la calidad de vida de nuestros pacientes con cancer, los resultados clínicos y la mejoría de la sobrevida, hará que busquemos, nuevos tratamientos y que al final, se logre un enfoque más completo de los pacientes con cancer

Las consecuencias en el paciente de saber que tiene un cancer, son terribles y causará una cascada de trastornos psicologicos, que dejarán impactados al paciente, pudiendo superar ésta primera fase al cabo de varias semanas.

La manera como cada uno de nosotros se enfrenta a la noticia de padecer cáncer, será similar a las reacciones y actitudes que adopte el paciente ante todos los problemas y visicitudes que le depare la vida diaria. Los pacientes exhibirán una variedad asombrosa de reacciones emocionales y podrían tener sentimientos de muerte, incredulidad, agitación, rechazo, depresión, ansiedad, perdida del apetito, insomnio, perdida de la capacidad de concentración y con ello dificultad para realizar los simples quehaceres diarios.

Unos se sobrepondrán, por el gran deseo de vivir no sin tener desequilibrios que deban ser controlados y muchas veces tratados, otros se entregarán en inclusive rechazarán todo tipo de tratamiento y no tendrán la actitud combativa que será muchas veces la diferencia.

Se calcula que más del 50% de los pacientes portadores de patologias neoplásicas, tendrán patologías psicológicas importantes, a las cuales debemos atención porque de alguna manera pudieran afectar los resultados del tratamiento y con ello el pronostico y sobrevida del caso.

No nos olvidemos de dos trabajos de investigación que considero son un hito en lo referente al efecto de la ansiedad, stress o emoción sobre el sistema inmunologico del individuo normal y más aun sin padece de cancer. Son los trabajos de Cohen y de O´Leary y resumiendo un poco diremos que existe la hipotesis de que la ansiedad y stress excesivo podrían estimular el crecimiento o la aparición de un cancer, al verse alterada (disminuida) la función inmunologico del individuo afectado, la cual podría ocasionar efectos sobre el crecimiento tumoral y tambien sobre la posible aparición de metastasis, es decir enfermedad tumoral a distancia. Esto podría deberse a una supresión de la actividad celular de los asesinos naturales NK(natural killer).

Esta es una de las causas por las cuales se está recomendando en general tener una vida lo menos estresante posible ya que en unión de las recomendaciones dieteticas y existenciales serán de gran ayuda, no sólo en evitar posibles enfermedades dependientes de nuestro sistema inmunologico, sino que ayudarán tambien a normalizar o inclusive revertir la magnitud de una enfermedad determinada.

Podría ser ésta la explicación de muchos casos que han tenido mejorías "milagrosas" sin saber el motivo, o más aun, casos en los cuales habiendo tenido los pacientes un reenfoque de su vida en los ambitos personales, sociales y existenciales, la medicina occidental le otorga el beneficio de la mejoría a esquemas de tratamientos que muchas veces no tuvieron nada que ver con la mejoría descrita por los pacientes.

Otros pacientes, seleccionarán el "no hacer nada, ya que de una u otra manera, el cáncer hágase lo que se haga, terminará con su vida".

Estas decisiones, muchisimas veces, tienen basamento económico (consecuencias psicosociales),debido al altisimo costo de los tratamientos médicos y quirurgicos, que se unen a las debacles y deficits economicos de los paises de nuestra región, que han dejado de subsidiar a éstos pacientes, dejandolos practicamente a la deriva, sin posibilidades de ayuda financiera.

En éstos momentos, un paciente que se le proponga tratamiento médico, como por ejemplo, bloqueo androgénico total, podría necesitar alrededor de 1.000 $ mensuales, resultando bastante dificil de cumplirse, a menos que existan ayudas de compañias de seguros o del seguro social.

Por todos estos aspectos, se ha vuelto muy importante, ofrecer una mejor y mayor atención, al aspecto "subjetivo" del paciente con cancer, en cuanto a sus reacciones psicologicas, asi como a los aspectos médicos propios de la enfermedad, como dolor, efectos colaterales por los medicamentos, sintomas de otra indole.

Los cirujanos y los médicos en general, no saben precisar, cuando ofrecer "ayuda terapeutica" a un paciente "triste y ansioso".

En nuestras escuelas de medicina, no hemos sido formados con ésa perspectiva y posteriormente en nuestros respectivos postgrados, no se incluyen las materias del área psicológica, en el pensum de materias a estudiar.

Es por ésto que debemos "ayudarnos", con la participación de psicólogos clinicos y psiquiatras, los cuales, prestarán una ayuda valiosa, que se traducirá, en un mejor cumplimiento del tratamiento y más aún, se traducirá en un mejor "status psicologico" del paciente, que sin duda y ésto es una opinión mundial, tendrá sus repercusiones en una mayor combatividad" por parte del paciente (orgánica y psicologica), para enfrentar su enfermedad cancerosa.

La "incapacidad" de los médicos, en éste renglón, es tal que prefieren no preguntar nada al respecto, ocasionando una falta total de transmisión afectiva, que dañará y empeorará la situación psicologica de cada paciente, por cuanto su stress, no lo dejará comunicarse y todo se empeorará progresivamente.

PSICO-NEURO-INMUNOLOGIA

Los efectos de la mente sobre la salud, se han acrecentado, a partir de los descubrimientos que demuestran una relación inequívoca entre determinados estados psicologicos y cambios relacionados en los sistemas inmunologicos y endocrinos, por lo cual hace más de 10 años, se creó la Psiconeuroinmunología donde una cantidad considerable de experimentos, han demostrado la relación entre sustancias quimicas cerebrales y la actividad de los linfocitos T y con ello afectar las respuestas de nuestro organismo ante cualquier agresión física o mental.

Desde el año 1974 el psicólogo Robert Ader descubrió la relación existente entre sistema nervioso central y el sistema inmunológico. Por lo cual se deduce que las emociones, la mente y el organismo, están estrechamente relacionados.

Varela, neurólogo de la escuela politecnica de Paris, define al sistema inmunológico como el cerebro del organismo, que con sus experimentos llegó a la conclusión de que el sistema nervioso ademas de estar interconectado con el sistema inmunologico, es esencial para un funcionamiento normal del mismo.

Se demostró tambien que con el stress de la vida moderna, se liberan hormonas y sustancias que impiden una función normal del sistema y celulas inmunologicas, llevando a éste a una acción deficiente en su función defensiva de nuestro organismo. Dichas sustancias son: la adrenalina y noradrenalina, el cortisol, la prolactina y los opiaceos naturales como la betaendorfina y la encefalina.

Personas que presentan ansiedad crónica, con prolongados periodos de tristeza, pesimismo, negativismo para todo, tensión emocional continua, excesivo cinismo, sarcasmo continuo, tenían el doble de riesgo o posibilidad de contraer una enfermedad como asma bronquial, procesos artriticos, cefaleas, transtornos ulcerosos gastricos e inclusive problemas cardiacos. La ira, la ansiedad y la depresión son etiquetados como las tres emociones más importantes en la producción de transtornos orgánicos (Friedman H-Boothby-Kewley S: American Psychologist Vol 42, 1987)

Personalidades con un estilo hostil, sentimientos de desconfianza constante hacia todo lo que lo rodea, cinismo y comentarios negativos hacia todos, desprecio y cuadros explosivos de ira o de violencia temperamental, serán sin duda alguna, más propensas a un mal funcionamiento de todo su organismo.

McEwen del staff de psicólogos de la Universidad de Yale, estudioso de la relación stress-enfermedad, demostró la grave alteración en el funcionamiento del sistema inmunológico con el stress. al punto que podrìan acelerarse las metastasis en un cáncer primario determinado, se produce un aumento de las infecciones virales, se incrementa tanto la formación de placas de ateroma, como la hipercoagulabilidad sanguinea, requisitos indispensables para que ocurra un ataque isquémico miocar-dico, asi como demostró que en éstos pacientes con stress y ansiedad crónica, podría desencadenarse una hiperglicemia bien del tipo I o del tipo II y ataques asmatiformes en pacientes sensibles a ello.

Institutos de fama mundial, como el Departamento de Psiquiatría Oncológica del MSKC de Nueva York, el Departamento de Psicología Oncologica del Instituto dei Tumori en Milán, Italia, el Departamento de Psiquiatría de la Escuela de Medicina de la Stanford University y del Instituto Mente-Cuerpo del Boston Deaconess Hospital, están estudiando los efectos positivos, que sobre el cáncer tienen aspectos como la me ditación, la autosugestión, el rezo, la relajación mental, el biofeedback, el soporte psicoterapeutico y las tecnicas de visualización, que sin duda, producen una serie de modificaciones neurofisiologicas beneficiosas.

Spiegel, psiquiatra de la escuela de Medicina de la Universidad de Stanford, asegura, que si al momento de diagnosticar un cáncer éste se encuentra en sus etapas iniciales, las actitudes psicologicas positivas, proactivas, optimistas, ocasionarán una activación del sistema inmunologico, que podría ser decisivo para la curación del paciente.

No hay duda alguna que en los principales centros oncológicos de investigación del mundo entero (europa, norteamerica, sudamerica y en los paises asiaticos), existe una inquietud, cientificamente comprobada, de aquellas actitudes vitales que cambian las aptitudes para enfrentar una enfermedad determinada.

LA ACTITUD CAMBIA LA APTITUD

Todos en nuestra practica medica, hemos tenido ejemplos de lo que estoy mencionando ahora, pero queda en ese campo de lo inexplicable, de lo fortuito, de lo inverosimil.

Cada día, descubrimientos asombrosos, reubican éstos sucesos inverosimiles e inexplicables, en el campo de lo racional, basado en descubrimientos de la esfera inmunologica.

En un alto porcentaje de pacientes que se curaron o mejoraron, más allá de las expectativas, compartieron caracteristicas o actitudes comunes, como por ejemplo confianza en la ciencia médica y en los médicos, confianza en Dios y en la religión profesada por cada paciente.

Gracias a ésta "dimension emocional y espiritual", han podido surgir numerosos tratamientos y enfoques, de lo que hoy se llama medicina alternativa.

En ocasiones, las personas presentan, otras cualidades que las ha-cen en general beneficiosas, para enfrentar una situación de emergencia por el paciente.

Es el caso de las personas con mucha fé, la cual es una fuente de energía, que vá hacia un objetivo y que implica, muy frecuentemente, una caracteristica manera de vivir, sin sobresaltos, sin trasgresiones diarias dañinas para la salud y desde todo punto de vista mucho más saludable, mejorará al paciente que padece de una enfermedad como el cancer.

Lo que hasta hace pocos años, hubiera sido objeto de burla, por los circulos médicos y cientificos de todo el mundo, hoy es aceptado por millones de personas, que no solo creen en ésas practicas alternativas, sino que han tenido, comprobaciones cientificas, que refuerzan su practica.

Estos enfoques diferentes han alcanzado inclusive a los tratamien tos de entidades nosológicas como el crecimiento prostático benigno, en lo referente a la Fitoterapia, donde experiencias milenarias en Asia y Europa, parecían no ser suficientes, para que fueran aceptadas, por el "mundo cientifico", sin embargo, a pesar de el rechazo que sufrió la Fitoterapia, hoy en dia, ya se ha logrado su aceptación.

Estamos, sin duda alguna, presenciando un cambio en la mentalidad del ser humano.

Vamos hacia lo auténtico, hacia lo mejor, hacia lo verdaderamente sano, hacia lo más útil y menos traumático física y psicologicamente.

Estamos aprendiendo, a "escuchar" la capacidad intuitiva, que todos tenemos dentro de nosotros.

Vamos hacia una vida más sana, más simple, hacia la naturaleza y su conservación, y nuestra integración a ella, estamos yendo hacia la familia y su fortalecimiento, hacia incrementar la calidad genuina de nuestras emociones y de nuestro entorno, hacia saber "escuchar y hacerle caso a nuestras emociones".

Cada día se incrementa la importancia de nuestros momentos de "felicidad", por lo tanto, soy optimista, en pensar que tambien la medicina, vá hacia lo que produzca y favorezca una mejor calidad de vida y produzca una mejor calidad de "sobrevida", en pacientes con cancer y con otras enfermedades llamadas "incurables".

Un excelente entorno social, mejorará la calidad de vida de las personas. Sin duda, se ha demostrado, que influenciarán positivamente el sistema inmunologico y endocrinológico.

No olvidemos ése axioma que dice," El principal soporte psicologico para un paciente con cancer, lo constituye su familia"

Tecnicas como compartir el problema con otras personas que lo tienen por igual, será de gran ayuda, así como tecnicas de hipnosis, o de relajación, tecnicas de yoga, mejorarán en los pacientes su estado ansioso y su sueño.

Todo lo que hasta ahora hemos mencionado, vale para pacientes con cancer, y para pacientes en general, pero además tiene una gran aplicabilidad

en pacientes con "cancer terminal" donde se incrementan las molestias físicas que a su vez incrementarán los sufrimientos psicologicos.

Pues bien, en éstos casos debemos darle tratamientos y encontrar estados de calma y comfort, estados de verdadera quietud espiritual, que en muchas ocasiones, favorecerá un crecimiento espiritual y emocional del paciente, que logrará en ésos meses o en ésos años finales, arreglar situaciones y descubrirse explorando áreas, para las cuales, nunca antes había tenido el tiempo necesario.

Como lo mencioné anteriormente, profundizaré sobre el concepto calidad de vida para que tengamos una noción más precisa del termino, sobre todo relacionado al cáncer de próstata.

CALIDAD DE VIDA y CANCER DE PROSTATA

Los pacientes con cáncer de próstata, aceptarán vivir menos, pero con mejor calidad de vida. Ellos saben que el tratamiento que se podría dar en casos de cáncer prostático, podría afectar la salud general, ocasionar transtornos psicológicos, urinarios, intestinales, sexuales y en general ocasionar una disminución de la percepción de salud.

Pacientes con cáncer de próstata, sufrirán disturbios emocionales y tendrán por ello un deterioro de su calidad de vida. No olvidemos, que la tasa de depresión en pacientes con cancer prostatico supera el 50%, que a su vez excede la tasa aceptada para la población geriatrica en general, que es del 30%.

Hay una relación directa "causa-efecto", entre los tratamientos con deprivación androgenica, en casos de estadios clinicos avanzados "no curables" y los trastornos emocionales de diferentes indoles, que disminuirán su calidad de vida. No nos olvidemos que la respuesta emocional cambia de paciente en paciente.

El suicidio en casos de cáncer de próstata, estará ocasionado por dolor insufrible, problemas médicos asociados y por cuadros depresivos severos. Su incidencia es baja, pero debemos tomar en cuenta los transtornos afectivos de nuestros pacientes con cáncer prostático, puesto que podrían ser trascendentales.

Herr (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) en Nueva York demostró que a pesar que el 25% de los pacientes que presentan incontinencia urinaria postcirugía radical prostática, vieron limitadas sus actividades fisicas normales y que más del 50%, experimentaron un severo estress emocional, casi el 80% de ellos afirmaron que volverían a seleccionar la cirugia, a pesar de sus problemas como ya lo habiamos mencionado previamente.

Sabemos que pacientes tratados con cirugía radical, o con Radioterapia, tuvieron mejor calidad de vida, que aquellos pacientes tratados con ambos tratamientos a la vez.

Los cuestionarios de calidad de vida, y de impacto de la enfermedad, optimizan la sinceración de una situación, lo cual podría traducirse en tratamientos alternativos, o en esfuerzos para mejorar los tratamientos actuales.

Herr demostró que los pacientes con estadios avanzados de cancer de prostata, preferían "diferir el tratamiento hormonal", cuando tenían mejores

scores de calidad de vida, que aquellos que se decidían por un tratamiento mas precoz. El progreso de la enfermedad metastásica prostática, es inversamente proporcional a la calidad de vida.

El PORT (prostate patient outcomes research team), demostró que las disfunciones sexuales y urinarias, gracias a los cuestionarios de la calidad de vida, eran más comunes, despues de la prostatectomia radical, que las cifras que se habían dado con anterioridad, sobre todo por parte de los cirujanos.

Litwin definió que una vez que el cáncer prostático es diagnosticado y tratado, la vida del paciente se alterará definitivamente, aspecto que hemos vivido dia a día, los urologos del mundo entero.

Albertsen refiere que aquellos pacientes con tratamientos de bloqueo androgenico total que mejoran sustancialmente desde el punto de vista clínico, tendrán una mejor calidad de vida, que aquellos pacientes que presenten un cancer prostático hormono-resistente.

En un excelente articulo publicado en Contemporary Urology (Vol 12 #2;35-43, Febrero 2000), Penson y Litwin precisan de manera didactica la calidad de vida de los pacientes con cáncer prostático siguiendo las diferentes alternativas terapeuticas. Utilizaron un cuestionario basado en principios psicométricos establecidos, denominado HRQOL (health related quality of life). Se aplica en todas las enfermedades, pero con especial relevancia en el campo de la oncología urologica, especialmente en el cáncer prostático.

El más conocido de los cuestionarios de HRQOL es el RAND 36-item Health Survey (SF-36) tomando en cuenta diferentes aspectos que conforman para el paciente el concepto de salud. Asi vemos como abarca la función física, la función social, el dolor o molestias corporales, el sentirse bien emocionalmente, aspectos de energía-fatiga, percepcion general de salud, y las limitaciones debidas a problemas físicos o emocio nales.

Utilizando el SF-36 en pacientes sometidos a cirugia radical prostática, vemos como la incontinencia urinaria a pesar de presentarse en una alto porcentaje de pacientes no limitaría su actividad fisica, pero por arriba del 70% de los pacientes en terminos generales se sienten moderada o severamente transtornados por dicha complicación. Con el tiempo sin embargo éstos transtornos tienden a disminuir y los pacientes retornarán a una calidad de vida parecida a la que tenían antes de operarse. Según Litwin ésto podría tomar alrededor de 7 meses para que la función urinaria retorne a sus parámetros iniciales. En nuestro criterio éste tiempo es superior aproximandose a los 12 meses y en pocas ocasiones su status urinario retornará a los niveles preoperatorios.

En relación a la disfunción sexual, ésta se considera como la causa principal de angustia del paciente relacionada a su enfermedad de base (cáncer prostático) y es la causa de mayor afectación de la calidad de vida en paciente sometidos a cirugia radical prostatica. Usualmente el problema de la disfunción erectil por la cirugia radical será un problema permanente si no se trata, a diferencia del problema de la incontinencia que será usualmente un problema temporal.

Con relación a la calidad de vida relacionada a la enfermedad posterior a tratamientos con Radioterapia externa por cáncer prostático ésta empeorará segun los cuestionarios de HRQOL, con el paso del tiempo. Ella afectará no solamente la esfera de la continencia urinaria y la esfera sexual sino que tambien afectará la función intestinal, a pesar que en ésta última, la mayoría de los pacientes lo describirán como un problema leve. Aproximadamente un 80% de los pacientes sometidos a radioterapia externa tendrán disfunción sexual.

Con relación a la Braquiterapia los efectos sobre la calidad de vida parecen ser mejores que con la Radioterapia externa. Sin embargo debe remos esperar resultados a largo plazo.

En un trabajo efectuado por Lee (IJ Radiation Oncology Biol. Phys. Vol 46 #1 pp 77-81, Jan 2000), refiere que la HRQOL siguiendo a los tratamientos con Braquiterapia en relación a los sintomas o molestias urinarias persistirán por los primeros 6 meses siguiendo al procedimiento pero retornarán a sus niveles previos (basales) al procedimiento, al año de haberse efectuado, por cancer prostatico localizado.

Como punto de interés les recomendamos que busquen en la dirección de internet www.qlmed.org donde encontraran una guia médica para la selección de instrumentos o cuestionarios para precisar la calidad de vida en relación a la patologia médica que presente el paciente. Y allí encontraran varios cuestionarios dedicados al cáncer prostático.

COMENTARIO FINAL
CANCER DE PROSTATA

Es indudable, que el cancer de próstata, ha sufrido una gran transformación, no sólo, por los aspectos diagnosticos, los cuales se han depurado y se han afinado mucho más, para poder alcanzar un grado de precisión importante, en el estadiamiento clínico de los pacientes con cancer prostático, que harán a su vez, seleccionar el mejor tratamiento inicial posible, sino sobre todo, por los aspectos relacionados al mejor conocimiento del comportamiento biológico del cáncer prostático, que ha ocasionado un enfoque más profundo en lo referente al tratamiento y al seguimiento de éstos pacientes que hasta hace poco, eran todo un reto para el especialista urológico.

Cada día se está profundizando más y más, sobre aspectos epidemiológicos y etiopatogénicos del cáncer prostático, que nos está abriendo las puertas de la llamada quimioprevención del cáncer, aspecto cada vez más desarrollado y que está adquiriendo una gran importancia, en todo el mundo para poder disminuir los riesgos de tener un cancer de próstata.

Ya están siendo progresivamente identificados en el renglón nutricional, los factores de riesgo y los factores de protección, para el desarrollo o no del cancer prostático. No hay duda que la nutrición puede tener un rol significativo en la prevención o progresión del cancer prostático.

La relación entre el consumo de grasas y el cáncer de próstata, es un hecho demostrado en numerosos trabajos de investigación, entre los que destaca, el que apareció en la revista de la National Cancer Institute en 1993 (85:1571-

1579,1993) donde Giovanucci y colaboradores, demostraron una marcada incidencia en la posibilidad de cáncer de próstata en hombres con un alto consumo de grasas provenientes de las carnes rojas.

Tambien se correlacionó la ingesta de acido linoléico con el riesgo del cancer.

Por otro lado se ha determinado que los estractos de isoflavonoides de los granos de soya tienen efectos en inhibir el crecimiento tumoral prostático. Los dos mayores constituyentes de la proteina de soya la genisteina y la daidzeina, tienen efectos sobre la linea cancerosa celular LNCaP y sobre el PC-3, ocasionando un caida importante de la secreción de PSA por las celulas del LNCaP. Tambien se señala ademas de la reducción de la grasa y del consumo de las proteinas de soya, como protectores contra el cancer de próstata, a la vitamina E y al selenium.

Tecnicas diagnosticas, como las biopsias sistemáticas prostáticas se han estabilizado y reafirmado, en conjunción con las determinaciones de los marcadores tumorales como el PSA, en todas sus variantes, para los cuales se han creado algoritmos de comportamiento, que cada día, están más definidos, por lo que se están obteniendo resultados cada vez mejores, en lo referente a diagnosticar y descubrir casos nuevos de cancer prostático clinicamente significativo en una población digna de ser tratada, por su buena expectativa de vida.

Debo mencionar que en referencia al PSA, nadie pone en duda, el extraordinario adelanto, que en materia de diagnostico, pronóstico y seguimiento, el produjo, pero en la actualidad estamos presenciando el inicio de una patología denominada PSAdinia, (Klotz Urology 50(6),831-832, Dec 1997) donde el stress emocional o físico, es ocasionado por una elevación del PSA, repercutiendo negativamente en el entorno familiar inmediato y sin duda afectando negativamente la calidad de vida del paciente y de su familia inmediata, no olvidemos la significación de la sigla PSA = **P**atient **S**tress **A**mplifier ó **P**atient **S**timulated **A**nxiety.

Chadwick mencionaba en un articulo aparecido en Lancet en el año 1991, los efectos psicológicos negativos sobre los pacientes sometidos a Programas de despistaje poblacional (screening), debido a los altos niveles de ansiedad que arrastran tanto para el paciente como para su entorno social y familiar.

Por ende se recomienda recapacitar muy bien cuales son los efectos a corto y largo plazo de nuestro afan por buscar un posible cáncer de prostata. Sopesar muy bien los pro y los contra de todas nuestras indicaciones, ya que podríamos estar originando muchos transtornos en ése nucleo familiar.

Por otro lado, desde el trabajo publicado el año 1983 por Cunha y Chung, sabemos de la gran importancia que existe entre estroma y epitelio prostatico. Los efectos logrados a través de la dihidrotestosterona sobre el estroma prostatico, producirá factores estimulatorios del crecimiento celular del epitelio prostatico, que llevará al crecimiento de las mismas y a la diferenciación de las mismas.

La KGFó factor de crecimiento keratinocitico, el cual es un miembro de la familia de las FGF, especificamente de la FGF-7 o factor de crecimiento

fibroblastico prostatico, producido por fibroblastos del estroma tendrá efectos mitogénicos paracrinos sobre las celulas epiteliales a través de los proteinas receptoras de las FGF.

Pues bien el mantenimiento de la homeostasis entre la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis) se lleva a cabo producto de profundas interacciones entre los factores estimulantes del crecimiento celular y factores inhibitorios de dicho crecimiento. Los factores que controlan éste balance serán los responsables de los crecimientos anormales bien sea benignos o cancerosos.

Los puntos que se alteran para desbalancear esta interacción son: los factores regulatorios intrinsecos del crecimiento celular, daño a las vias que regulan dichas acciones,daño al ADN celular, envejecimiento y deterioro de los procesos de replicación celular e inestabilidad genética.

Cuando profundicemos en todos éstos factores y logremos llevar éste aprendizaje a la vida diaria del paciente, tendremos sustanciales repercusiones en el manejo de pacientes con cáncer prostático.

En lo referente a los aspectos de diseminación y crecimiento del cancer prostático vemos como en la Universidad de Virginia, Chung, ha ideado un modelo experimental para poder estudiar la progresión del cancer de próstata y ésto lo ha logrado estudiando una linea celular del cancer de prostata, conocido como LNCaP donde se han identificado tres sublineas celulares, que tienen caracteristicas diferentes, como es una primera sublinea celular, progresivamente más agresiva, en su habilidad para formar tumores, una segunda sublinea que no depende de la testosterona para formar tumores y que tiene la habilidad de extenderse hacia el sistema esqueletico y una tercera sublinea, derivada de la sublinea anterior, es decir de celulas metastásicas que se han diseminado al sistema esqueletico.

Este modelo, es uno de los tantos estudios, que están sirviendo de base, para el conocimiento de la biología molecular, aspecto éste, de importancia trascendental. Al respecto Lange predice, *"Los urólogos necesitan estar preparados para practicar la medicina, en un medio ambiente muy diferente, al medio en la cual, nos hemos desarrollado hasta ahora".*

La medicina molecular, tendrá una gran influencia sobre la cirugía, al proveer pruebas para el tratamiento de pacientes con cancer, tendrá una gran influencia tambien sobre los transplantes y sobre los aspectos infecciosos. Con la biología molecular, se desarrollarán tests diagnosticos para el cáncer de próstata, que permitirán una detección más precoz de la enfermedad cancerosa prostática en etapas muy iniciales, que permitan a su vez, la realización de tratamientos curativos por estar la enfermedad muy localizada dentro de la glandula.

Para casos de pacientes, con diseminación microscopica del cáncer de prostata, la biología molecular, permitirá realizar una estrategia de terapia genética, que pueda "atacar" a las células cancerosas prostáticas cuando están en la circulación.

No nos olvidemos, que desde 1973 Knudson, emitió su hipotesis, en lo referente a que el cancer podría ser el resultado de la "inactivación" de un gene,

llamado "gen supresor tumoral", cuya función, es la de regular o controlar el crecimiento tumoral.

Tumores como el de riñón, próstata y vejiga, se describen como teniendo "anormalidades del gen "supresor" tumoral.

Se han estudiado pacientes, con falla de éste gen en poblaciones portadoras de canceres prostáticos, refractarios a los tratamientos hormonales.

Pero quizás, el aporte más significativo lo realizará la biología molecular, en el aspecto de los marcadores tumorales, para casos que tengamos una patología tumoral bien agresiva, los cuales están siendo desarrollados para beneficio de todos nuestros pacientes.

Así vemos, como anticuerpos monoclonales, podrían detectar casos de cancer prostático metastásico en etapas precoces y mucho antes que cualquier prueba que tengamos actualmente a disposición.

A través de las tecnicas de biología molecular podremos conseguir las respuestas, que aún hoy, no tenemos, como por ejemplo, qué casos con cancer de próstata, no necesitarán ningún tipo de tratamiento, qué casos, necesitarán, un tratamiento bien agresivo, y qué pacientes tendrán el potencial, de "variar" su comportamiento biológico tumoral, es decir, convertirse de tumores hormono-sensibles, en tumores hormono-resistentes.

En un artículo extraordinario de Rosenberg, titulado "Cambiando los genes humanos", el Jefe de Cirugía de la National Cancer Institute (NCI), menciona la manipulación del genoma humano, para intentar tratar una enfermedad (Mayo 1989), lo cual fue considerado el primer paso en éste campo.

Despues vendría un intento de manipulación genética, para tratar una deficiencia enzimatica hereditaria y finalmente en enero de 1991, se hizo el primer intento para mejorar un tratamiento para cáncer.

Esto hizo que se desarrollara rapidamente la biología molecular, lo cual haría posible que se aislara, se identificara, se lograran las secuencias y se modificaran y se insertaran genes, dentro de las celulas humanas. Esto recibiría el nombre de terapia genética, una tecnica terapeutica en la cual los genes, son insertados dentro de las celulas bien sea para corregir un error genetico de nacimiento, o para proveer una nueva función para la célula.

"Esto sin duda alguna, cambiará profundamente la practica de la medicina en el siglo XXI" (Rosenberg).

El poder aplicar ésta terapia genética, dependerá del poder introducir con éxito, un gen dentro de la celula y y alcanzar o regular la expresión del mismo, una vez, esté insertado.

Como con cualquier nueva tecnología, podría ser usada de manera responsable o podría abusarse de ella y ha suscitado enormes polemicas y enfrentamientos con los aspectos relacionados a la seguridad de dicha transferencia genética, así como el aspecto etico, social y religioso relacionado a su uso.

El "manipular" con el genoma humano, traspasa un limite que no debería ser quebrantado y que tal cambio podría alterar el curso de la evolución humana" (Rosenberg).

Aparte de ésto, el cancer de próstata, ha adquirido una nueva dimensión, en todo el mundo, en lo que respecta a su tratamiento quirurgico, por cuanto se ha llevado a niveles de excelencia, gracias al aporte de eminentes urólogos, de la talla de Patrick Walsh, Thomas Stamey, William Catalona, Peter Scardino, David Crawford y otros igualmente importantes.

Se ha profundizado en su alcance, se han afinado sus modificaciones intraoperatorias, simplificando y masificando su realización, colocándose con ésto más al alcance de la mayoría de los urologos de todo el mundo, llevando en consecuencia, a un mejor tratamiento y a una mejor pronostico de los pacientes portadores de cancer prostático, al realizarles un tratamiento curativo, más precoz.

Falta por supuesto afinar ciertos detalles, como por ejemplo las modificaciones de la arquitectura celular que produce la deprivación androgénica preoperatoria, tanto en células epiteliales benignas como malignas, que podría contribuir a la infradeteccción del compromiso canceroso en la capsula prostástica y en los márgenes quirurgicos, con las consecuencias obvias sobre el pronóstico y sobre el estadiamiento.

Se ha logrado difundir, de manera apropiada, el peligro que representa ésta enfermedad, para hombres, en edad productiva, gracias a campañas de difusión científica y ésto ha traido, una respuesta muy favorable, por parte de los pacientes, que a la postre, servirá para diagnosticar más precozmente una posible enfermedad cancerosa, logrando al final, un mejor pronóstico para el paciente.

Por último, si ha habido, un avance en el mundo de la medicina, en los últimos 20 años, éstos han estado en el campo urológico, representados por la litotripsia extracorporea, para los casos de calculos renales y el tratamiento médico de los casos de cancer prostático en estadios clínicos avanzados.

Han aparecido, a la disponibilidad de nuestros pacientes, medicamentos cada vez más sencillos de tomar, con menos efectos colaterales y con una actividad antiandrogénica más definida

Estos tratamientos han logrado mejorar, de manera sustancial, la calidad de vida, de los pacientes con tumores prostáticos en estadio D (T3-T4).

Tambien la farmacoterapia en cancer de próstata, ha sufrido un cambio, por cuanto hace apenas 5 años era inconcebible administrar tratamientos hormonales, a pacientes con cancer prostático en estadios clínicos localizados o iniciales y hoy lo estamos haciendo, con excelentes resultados.

Por otro lado, y gracias al mejor conocimiento de la biología tumoral, estamos tambien utilizando, medicamentos, que hace pocos años, utilizabamos en patologías benignas, como el crecimiento prostatico benigno.

Me estoy refiriendo a los bloqueadores de la 5 alfa reductasa, como el finasteride que hoy en día se está combinando, en algunos esquemas como por ejemplo, la combinación finasteride con antiandrógenos.

En conclusión, el cáncer de próstata, ha sufrido y seguirá sufriendo, cambios muy dramáticos. A la vuelta de muy pocos años, estaremos ante una patología, manejada posiblemente casi en su totalidad, con terapia genética y con un conocimiento profundo y definido de la biología tumoral.

Se percibe una mayor confianza por parte de los médicos y tambien por parte de los pacientes, gracias a los profundos adelantos que ha sufrido el manejo del cancer prostático.

Debemos eso sí, cuidarnos de los excesos de las indicaciones qui-rurgicas y dejarlos solamente para aquellos casos, que cumplan con los requisitos indispensables para ello y donde tengamos la convicción de que con ninguna otra terapia, pudiera tener los mismos resultados.

PANORAMA DEL CANCER PROSTATICO EN VENEZUELA

Basados en cifras, gentilmente cedidas por la División de Sistemas Estadisticos del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS), de la División de Oncología, Registro Central de Cáncer, Venezuela 1995, tenemos:

El cáncer prostático en Venezuela, según las cifras que veremos en los gráficos que acompañan a éste texto, arrojó una denuncia de 2.637 casos, estando ubicado en el primer lugar, seguido por el cáncer de bronquios y pulmón con 1.341 casos y el cáncer de estómago con 1.217 casos.

La incidencia estimada por localizaciones del cáncer, distribuido por edad, como lo vemos en el cuadro #4, muestra que la mayor incidencia está en los hombres de 75 años o más con 804 casos denunciados, 565 casos pertenecen a los hombres de 70 años, 475 casos pertenecen a los hombres de 65 años, 418 casos pertenecen a los hombres de 60 años, 229 casos pertenecen a los hombres de 55 años y las cifras significativas finalizan con los hombres de 50 años los cuales presentan una incidencia de 109 casos.

Las tasas crudas (T.Cr), por 100.000 varones es de 23.97

Las tasas estandarizada (T.Es), según la población mundial es de 44.93

La tasa Ac74 (riesgo porcentual de morir de cáncer si se alcanzan los 74 años de edad), es de 5.43

El porcentaje del cáncer de próstata, para el año 1995, era de 13.80 en comparación con 6.92 del cáncer de bronquios y pulmones y de 6.28 del cáncer de estómago.

Lo que llama la atención es que el cáncer de próstata viene en ascenso, como está sucediendo en todas partes del mundo, debido probablemente a una mejor

Pesquisa y detección precoz del cáncer, gracias al PSA, a los métodos ecosonográficos y al mejor entendimiento de la epidemiología e historia natural de la enfermedad.

Así vemos como en el año 94 eran el cáncer de bronquios y pulmones, los que ocupaban la primera casilla con 18.34, secundados por el cáncer de próstata, con el 16.95, y en tercer lugar el cáncer de estómago con 15.65

BIBLIOGRAFIAS
CANCER PROSTATICO

1. David G.Bostwick.Prostatic Intraepithelial Neoplasia. Comprehensive Texbook of Genitourinary Oncology. Nicholas Vogelzang, Peter Scardino,William Shi-pley,Donald Coffey.

2.Bostwick DG,Qian J,Frankel K.The Incidence of High grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies.J Urol 154(5):1791-4, Nov 1995.

3.Gohji K,Okamoto M,Morisue K,Fujii A. Usefulness of digital rectal examination, serum prostatespecific antigen, transrectal ultrasonography and sistematic prostate biopsy for the detection of organ-confined prostate cancer. Int J Urol 2(2):116-20 May 1995.

4.Cheville JC,Bostwick DG. Postatrophic hyperplasia of the prostate. A histologic mimic of prostatic adenocarcinoma. Am J Surg Pathology.19(9):1068-76 Sep 1995.

5.Shin HJ,Ro JY. Prostatic intraepithelial neoplasia: a potential precursor lesion of prostatic adenocarcinoma. Yonsei Med J 36(3): 215-31 Jul 1995.

6.Davidson D,Bostwick DG,Qian J,Wollan PC,Oesterling JE,Rudders RA, Siroky M,Stilmant M.Prostatic Intraepithelial neoplasia is a risk factor for adeno-carcinoma: predictive accuracy in needle biopsies.154,1295-1299 Oct 1995.

7.Algaba F,Trias I,Lopez L,Rodriguez Vallejo JM,Gonzalez Esteban J. Neuro-endrocrine cells in peripheral prostatic zone: age, prostatic intraepithelial neopla-sia and latent cancer-related changes. Eur.Urol 27(4): 329-33. 1995.

8.Bonkhoff H,Stein U,Welter C,Remberger K. Differential expression of the pS2 protein in the human prostate and prostate cancer: association with prema-lignant changes and neuroendocrine differentiation. Hum Pathol 26(8): 824-8 Aug 1995.

9.Helpap BG,Bostwick DG,Montironi R. The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. An Update. Virchows Arch.426(5): 425-34, 1995.

10.Iwamura M,Gershagen S,Lapets O,Moynes R,Abrahamsson PA, Cockett AT, Deftos LJ,di Sant´Agnese PA. Hum Pathol 26(7): 797-801 ,Jul 1995.

11.Epstein JI,GrignonDJ,Humphrey PA,McNeal JE,Sesterhenn IA,Troncoso P,Wheeler TM. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intra-epithelial neoplasia. Am J Surg Pathol. 19(8): 873-86 Aug 1995.

12.Keetch DW,Humphrey PA,Stahl D,Smith DS,Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in nee-dle biopsy of the prostate. J Urol 154(2Pt1): 347-51,Aug 1995.

13.Emmert Buck MR,Vocke CD,Pozzatti RO,Duray PH,Jennings SB,Florence CD,Zhuang Z,Bostwick DG,Liotta LA,Linehan WM. Allelic loss on chromosome 8p12-21 in microdissected prostaticintraepithelial neoplasia. Canc Res. 55(14) : 2959-62, Jul 1995.

14.Mostofi FK,Murphy GP,Mettlin C,Sesterhenn IA,Batsakis JG,Khaliq SU, Nadimpalli V,Tahan S,Siders DB,Kollin J. Pathology review in an early prostate can-cer detection program: results from the American Cancer. Prostate 27(1): 7-12, Jul 1995

15.Sinha AA,Gleason DF,Stanley NA,Wilson MJ,Sameni M,Sloane BF. Cathe-psin B in angiogenesis of Human prostate: an immunohistochemical and immunoelec-tron microscopic analysis. Anat Rec 241(3): 353-62 Mar 1995.

16.Greene DR,Fitzpatrick JM,Scardino PT. Anatomy of the prostate and dis-tribution of early prostate cancer.Semin Surg Oncol 11(1): 9-22 Jan-Feb 1995

17.Bostwick DG,Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 whole-mount radical prostatectomies. Am J Surg.Pathol 19(5): 506-18, May 1995.

18. Ellis WJ,Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it?J Urol 153(5): 1496-8 ,May 1995.

19.Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. Hum Pathol 26(2): 223-9, Feb 1995.

20.Bastacky SI,Wojno KJ,Walsh PC,Carmichael MJ,Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. J Urol 153(3 Pt2): 987-92 Mar 1995.

21.Bostwick DG,Burke HB,Wheeler TM,Chung LW,Bookstein R,Pretlow TG, Nagle RB,Montironi R,Lieber MM,Veltri RW. The most promising surrogate endpoint biomarkers for screening candidate chemopreventive compounds for prostatic adeno-carcinoma in short-term phase II clinical trials. J Cell Biochem Suppl 19: 283-9, 1994.

22.Bostwick DG.Target populations and strategies for chemoprevention trials of prostate cancer. J Cell Biochem Suppl. 19: 191-6,1994.

23.Bostwick DG,Dousa MK,Crawford BG,Wollan PC. Neuroendocrine differentiation in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 18(12): 1240-6, Dec 1994.

24.Montironi R,Magi-Galluzzi C,Muzzonigro G,Prete E,Polito M,Fabris G. Effects of combinationendocrine treatment on normal prostate, prostatic intraepithelial neoplasia,and prostatic adenocarcinoma. J Clin Pathol 47(10): 906-13 Oct 1994.

25.Ferguson J,Zincke H,Ellison E,Bergstrahl E, Bostwick DG. Decreased of prostatic intraepithelialneoplasia following androgen deprivation therapy in patients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy Urology 44(1): 91-5 Jul 1994.

26.Brawer MK,Deering RE, Brown M,Preston SD,Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. Cancer 73(3): 678-87 Feb 1994.

27. Mehlhom J. The diagnostic value of displastic changes in the prostate. Zentralbi Pathol 137(5):395-401, 1991.

28.Montironi R,Scarpelli M,Galluzzi CM,Diamanti L. Aneuploidy and nuclear features of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). J Cell Biochem Suppl 16H: 47-53, 1992.

29. Oesterling JE. Prostate specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. J CellBiochem Suppl 16H: 31-43, 1992.

30.Nagle RB,Petein M,Brawer M,Bowden GT, Cress AE. New relationships between prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. J Cell Biochem Suppl. 16H: 26-9, 1992.

31.Mostofi FK,Sesterhenn IA,Davis CJ. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): morphologicalclinical significance. Prostate Suppl. 4:71-7, 1992.

32. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion. Hum Pathol 23(3): 242 Mar 1992.

33.Maygarden SJ,Strom S,Ware JL. Localization of epidermal growth factor receptor by immunohistochemical methods in human prostatic carcinoma, prostatic intraepithelial neoplasia and benign hyperplasia. Arch Pathol Lab Med. 116(3): 269-73 Mar 1992.

34.Sakr WA, Haas GP,Cassin BF,Pontes JE,Crissman JD.The frecuency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 150(2 Pt 1): 379-85, Aug 1993.

35.Weinstein MH,Epstein JI. Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. Hum Pathol 24(6): 624-9, 1993.

36.Bostwick DG,Amin MB,Dundore P, Marsh W,Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol, 24(3): 298-310 Mar 1993.

37.Langer JE,Rovner ES,Coleman BG,Yin D,Arger PH,Malkowicz SB, NisenbaumHL,Rowling SE, Tomaszewski JE,Wein AJ. Strategy for repeat biopsy of pa-tients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. 155" 228-231, Jan 1996.

38.Baretton GB, Vogt T,Blasenbreu S,Lohrs U.Comparison of DNA ploidy in prostatic intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of the prostate: an image cytometric study. Hum Pathol 25: 506-513,1994.

39.McNeal JE,Bostwick DG.Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. Hum Pathol 17: 64-71,1986.

40.Qian J,Wollan P,Bostwick DG. The extent and multicentricity of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcino-ma. Hum Pathol in press.

41.Mc Neal JE,Villers A,Redwine EA. Microcarcinoma in the prostate: its association with duct-acinar dysplasia. Hum Pathol 22: 644-652,1991.

42. Mc Neal JE, Alroy J,Leav I. Immunohistochemical evidence for impaired cell differentiation in the premalignant phase of prostate carcinogenesis. Am J Clin Pathol 90: 23-32, 1988.

43. Nagle RB,Brawer MK,Kittelson J. Phenotipic relationships of prostatic intraepithelial neoplasia to invasive prostatic carcinoma. Am J Pathol 138: 119-128, 1991.

44. Perlman EJ,Epstein JI. Boold group antigen expression in dysplasia and adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg.Pathol. 14: 810-818,1990.

45 Troncoso Patricia. Prostatic Intraepithelial Neoplasia. The Cancer Bulle-tin Vol 45 # 5 1993 pags 397-402

46. Haggman MJ,Macoska JA,Wojno KJ,Oesterling JE The relationship bet-ween prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: Critical issue. J Urol Vol 158, 12-22 Julio 1997.

47. Gaudin PB,Sesterhenn IA,Wojno KJ,Mostofi FK,Epstein JI. Incidence and clinical significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. Urology Vol 49 #4,558-563, April 1997.

48. Brawer MK,Bostwick D,Montie JE,Murphy GP,Porter A. Controversies in Prostate Cancer: Diagnosis and Management. 92nd Annual Meeting AUA New Orleans 1997.

49. Colbert D.In the right position for Radical perineal prostatectomy. Contemporary Urology. Nov 1994 Vol 6 #11 ,56-57

50. Crawford D. Should androgen ablation for metastatic PCa be total ? Contemporary Urology. Nov 1994, Vol 6 # 11,39-55

51. Naik HR, Pienta KJ. Challenging hormone-refractory PCa. Contemporary Urology Dec 1994. Vol 6 #12, 19-22.

52. Schellhammer PF, Jordan GH, Schlossberg SM. Transurethral ballon dilation of anasomotic stricture after radical prostatectomy. Contemporary Urology Dec 1994 Vol 6 # 12 16-17.

53. Resnick MI. PCa screening unsupportable for now, researchers say. Contemporary Urology Feb1995 # 2 62-64.

54. Schegel PN,Goldstein M. Vasectomy and Genitourinary Cancer. Chapter 4, 41-45 W.B Saunders Co.1995

55. Albertsen P.Fine J. Prostate biopsy in the community: Who are the most likely candidates ? Contemporary Urology Vol 7 #2, 54-57, Feb 1995.

56. Blynth B. The genetic blueprint for maleness. Contemporary Urology. Vol 7 # 2, 37-44, Feb 1995.

57. Hwu P. Gene Therapy: Progress and prospects. Contemporary Urology. Vol 6 #8 47-53, Aug 1994

58. Resnick MI,Oesterling JE, Schellhammer PF, Smith Jr JA. When to order a PSA, and how to use the results. Contemporary Urology Vol 6 #9 65-70 Sept 1994.

59. Portenoy RK, Waldman SDAlleviating the pain of Cancer: A guide for urologists. Contemporary Urology Vol 6 #9 40-59, Sept 1994.

60. Weiss MA. Elevated PSA level in an elderly man. Diagnosis: PIN associated with invasive prostaticadenocarcinoma. Contemporary Urology , Vol 6 #7, 65-68 ,Jul 1994.

61. Guess HA, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Seeking a link between vasectomy and prostate cancer. Contemporary Urology Vol 6 #7 52-63 Jul 1994.

62. Moul JW. For incontinence after prostatectomy tap a diversity of Treatments.Contemporary Urology Vol 6 # 4 78-88 April 1994.

63. Schuessler WW. The laparoscopic route to standard pelvic lymph node di-ssecction. Contemporary Urology Vol 6 #4, 66-77 April 1994.

64. Summers JL.Reexamining interstitial radiotherapy for PCa. Contemporary Urology Vol 6 # 4, 17-27 April 1994.

65. McConnell JD, Goldwasser B, Marberger M.BPH: what really works? Contemporary Urology. Vol 7 # 4, 76-90, April 1995.

66. Resnick MI,Catalona WJ, Montie JE, Skinner DG.The outlook for preserving continence and potency during radical prostatectomy. Contemporary Urology. Vol 6 # 5, 18-32, May 1994.

67. Rifkin M. Biopsy techniques in CaP. Chapter 8 ,113-119. Ultrasound of the Prostate.

68. Hudson M´Liss A. Screening for prostate cancer: Is it worthwhile ? Contemporary Urology. Vol 6 #3, 37-49, March 1994.

69. Moul JW. An important goal of prostatectomy: Minimizing incontinence. Contemporary Urology. Vol 6 #3, 15-28, March 1994.

70. Hanks GE Where is radiotherapy for Stage C prostate cancer headed? Contemporary Urology.Vol 6 #3, 11-14, March 1994.

71. Rockoff SD, Vitenson J,Irwing R. Modified Vest suture technique for radical retropubic prostatectomy. Contemporary Urology Vol 6#2 10-13 Feb 1994.

72. Resnick MI. Ultrasound-Guided and digitally guided biopsies of the Prostate. Journal of Endourology. Vol 3#2, 177-184, 1989.

73. Bree RL, Goldman SM, Resnick MI. Ultrasound for evaluation of Prostate Cancer.Evening Seminar. AUA April 1995. Las Vegas.

74. Selzman AA, Resnick MI.Transrectal Ultrasound and Prostate Biopsy. W.B Saunders Co.

75. Morse RM, Resnick MI. Detection of clinically occult Prostate Cancer. Urol Clinics of North Am Vol 17 #3 567-574, Aug 1990.

76. Walsh PC,Quinlan DM, Morton RA, Steiner M. Radical Retropubic Prostatectomy. Improved anastomosis and urinary continence. Urol Clin of North Am. Vol 17 #3 679-684 Aug 1990.

77. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-Specific Antigen: Critical Issues for the Practicing Physician. Mayo Clin Proc. Vol 69:59-68 Jan 1994.

78. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE.Prostate-Specific Antigen: Concepts for Staging Prostate Cancer and monitoring response to Therapy. Mayo Clin Proc Vol 69: 69-79 Jan 1994.

79. Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, Carroll PR. Differences in urologist and patient assessment of symptoms in prostate cancer: results from theCAPSURE database. Journal of Urol. Vol157 #4 April 1997. AUA 92th Annual Meeting.New Orleans.

80. Rietbergen JBW, Kranse R, Boeken AE, Kirkels WJ, Schroder FH. Additional value of the AUA 7 symptom score in prostate cancer (PC) detection.Journal of Urol Vol 157 #4 April 1997 AUA92th Annual Meeting New Orleans.

81. Chatelain C, Khoury S, Algaba F, Saint André JP, Tabbara W. A comparative Classification of Urological Tumors.

82. Smith Jr JA, Stein BS, Benson Jr RC. Lasers in Urologic Surgery. Chapter 6:56-82 Carcinoma of theProstate Mc Nicholas TA. Mosby 1994.

83. Spitz MR, Currier RD,Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial Patterns of Prostate Cancer: A Case-Control Analysis. J Urol 146:1305-1307 1991.

84. The Prostate. Vol 26 # 4 April 1995. Wiley-Liss.

85. Hsing AW,McLaughlinJK,Hrubec Z, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Tobacco Use and Prostate Cancer: 26 years follow-up of US Veterans. Am.J Epidemiol 133:437-441, 1991.

86. Adolfsson J, Carstensen J. Natural Course of clinically localized Pros-tate adenocarcinoma in men less than 70 years old. J Urol 146:96-98,1991

87. Zhang G,Wasserman NF, Sidi AA, Reinberg Y, Reddy PK. Long-Term Follow-up results after expectant management of stage A1 Prostatic Cancer. J Urol 146: 99-103,1991.

88. Lerner SP,Seales-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT. The Risk of Dyiang of Prostate Cancer in patients with clinically localized disease. J Urol 146: 1040-1045, 1991.

89. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project: Finding on theDetection of early Prosta-te cancer in 2425 men. Cancer67: 2949-2958, 1991.

90. Carter HB, Brem RF, Tempany CM, Yang A, Epstein JI, Walsh PC, Zerhouni EA. Nonpalpable Prostate Cancer: Detection with MR Imaging.Radiology 178: 523-525, 1991.

91. Brawer MK, Nagle RB, Bigler SA, Lange PH, Sohlberg OE. Significance of Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostate Needle Biopsy. Urology 38: 103-107, 1991.

92. Larsen MP, Carter HB, Epstein JI. Can Stage A1 tumor extent, be predicted by transurethral resection tumor volume per cent orgrade? A study of 64 stage A1 Radical Prostatectomies with comparison to Prostates removed for stages A2 and B Diseases. J Urol 146: 1059-1063, 1991.

93. Greene DR, Wheeles TM, Egawa S, Dunn JK, Scardino PT. A comparison of the morphological features of Cancer arising in the Transition Zone and in the Peri-pheral Zone of the Prostate. J Urol 146: 1069-1076,1991.

94. Greene DR, Egawa S, Neerhut G, Flanagan W, Wheeler TM, Scardino PT. The distribution of residual Cancer in radical prostatectomy specimens in Stage A Prostate Cancer J Urol 145:324-329, 1991.

95. Cohen RJ, Gleserson G, Haffejee Z. Neuro-Endrocrine Cells: A new prognostic parameter in Prostate Cancer. Br J Urol 68:258-262, 1991.

96. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yvan JJJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of Prostate-Specific Antigen in serum as a Screening Test for Prostate Cancer. N En J Med 324: 1156-1161, 1991.

97. Coplen DE, Andriole GL, Yvan JJJ, Catalona WJ. The ability of systema-tic transrectal ultrasound guided biopsy to detect Prostate Cancer in Men with the clinical diagnosis of benign prostatic Hyperplasia. J Urol 146: 75-77,1991.

98. Prostate Cancer. The Cancer Bulletin. Vol 45 # 5, 379-468, Sept-October 1993.

99. Grasso-Leanza F, Pepe P, Panella P, Pennisi M. Ultrasonography and Pros-tatic adenocarcinoma. Vol 67 #4 237-241, Sept 1995.

100. Williams RD. Paulson DF, Problems in Urology-Controversies in Prostate Cancer Management.Vol 4 #3 Sept 1990 .

101. Jones WT, Resnick MI. Prostate Ultrasound in Screening, Diagnosis and Staging of Prostate Cancer.Problems in Urology Vol 4 # 3 343-357. Sept 1990.

102.Gerber G, Chodak GW.Cellular Diagnostic Methods for Prostate Cancer. Cytology vs Core Biopsy. Problems in Urology Vol 4 #3 358-365 Sept 1990.

103. Andriole GL.Serum Prostatic acid Phosphatase and Prostate-Specific Antigen in Screening, diagnosis, staging and Treatment of Prostate Cancer.Problems in Urology Vol #3, 366-376. Sept 1990.

104.Carroll PR, Presti JC, Shinohara K, Williams RD Stage A Prostatic Carcinoma. An evolving concept. .Problems in Urology. Vol 4 # 3 377-391. Sept 1990.

105. Brawer MK.Prostatic Intraepithelial Neoplasia. Significance and Management. Problems in Urology. Vol 4 # 3, 392-407. Sept 1990.

106.Steinberg GD, Walsh PC. Radical Prostatectomy. Expanding Role in the Management of Patients with adenocarcinoma of the Prostate. Problems in Urology. Vol 4 # 3, 408-419. Sept 1990.

107.Hussey DH, Doornbos F. Radiation Therapy of localized Prostate Cancer. External Interstitial/Particles.Problems in Urology Vol 4#3, 420-446. Sept 1990.

108. Goldstone LM, Scardino PT, Cantini M, Egawa S. Salvage Radical Prostatectomy. Problems in Urology. Vol 4#3, 447-460 .Sept 1990.

109. Brawer MK, Lange PH. Adjuvant Therapy after Radical Prostatectomy. Problems in Urology. Vol 4 #3,461-472. Sept 1990.

110. Foote JE, Crawford ED. Combined Hormonal Therapy in the Management of Adenocarcinoma of the Prostate. Problems in Urology Vol 4#3, 473-488. Sept 1990.

111. Donovan JF, Lubaroff DM, Williams RD Immunotherapy of Prostate Cancer. Problems in Urology Vol 4#3 489-505. Sept 1990.

112. Lum BL, Torti FM. Chemotherapy of Hormone-Refractary Prostatic Carcinoma. Problems in Urology Vol 4 #3, 506-543. Sept 1990.

113. Speakman M, Davidson J. Prostatic Disease. When to refer. Science Press-London. MerckSharp&Dohme.

114. Campbell SC, Bouck N. Harnessing the tumor-fighting power of angiogenesis. Contemporary Urology, Vol 8#6 27-40, Junio 1996.

115. Lowes RL How to give patients bad news.. Contemporary Urology. Vol 8 #8 61-67. Aug 1996.

116. Hendricks JG, Kaplan SA.What the literature reveals about the complica-tions of radical retropubic prostatectomy.Contemporary Urology. Vol 9#1 13-22. Jan 1997.

117. Case studies in Urology. Case History. Global Perspectives. T1a Prostate Cancer. Transitional Cell carcinoma of the Prostate. Urology International Vol 1 #4 Oct 1994.

118. Wood Jr DP. Identification of Micrometastases in patients with Prostate Cancer: Use of Molecular Biology techniques. Urology International Vol 1#4 Oct 1994.

119. Blaivas JG.Focus on surgery. Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy (Part 1), Urology International Vol 1#4 Oct 1994.

120. Oesterling JE.. Winds of change. PSA and diagnosing early Prostate Cancer: What urologists need to know in 1995. Urology International Vol 1 #4. Oct 1994.

121. Newling D. Clinical Trials: Impact on Urology practice. Advanced Prostate Cancer.Urology International Vol 1#4 .Oct 1994.

122. Chodak GW. Special Feature. The Role of Laparoscopic Lymphadenectomy in the management of Carcinoma of the Prostate.Urology International. Vol 1#1 Jan 1994.

123. Wilt TJ, Barry MJ.The Prostate Cancer Intervention versus observation Trial (PIVOT). Urology International Vol 2 #3 Jul 1995.

124. BocconGibod LM, Ravery V, Boccon-Gibod Liliane. Integrating Systematic Prostate Biopsies in the Staging of localized Prostate Cancer.Urology International. Vol 2#3 Jul 1995.

125. Gleave M, Bruchousky N, Goldenberg SL. Intermitent Androgen Suppression. Urology International Vol 3 #1 Jan 1996.

126. Soloway MS. Neoadjuvant Androgen Deprivation prior to radical Prostatectomy.Urology International Vol 4#1 Jan 1997.

127. Thrasher JB.Radical Perineal Prostatectomy: The original Billroth Procedure? Urology International Vol 4 #1 Jan 1997.

128. Chen Z, Hm Stamey TA.Prostate Specific Antigen in Benign Prostatic Hyperplasia purification and characterization. Chen Journal of Urol Vol 157,2166-2170. Jun 1997.

129. Ornstein DK, Smith DS, Rao GS, Basler JW, Ratliff TL, Catalona WJ. Biological variation of Total, free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. Journal of Urology Vol 157, 2179-2182 June 1997.

130. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of Prostate Specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuation in a well-defined cohort of 24 patients.Journal of Urol Vol 157, 2183-2190. Jun 1997.

131. Sieber PR, Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, Huffnagle HW, Harpster LE. Antibiotic prophylaxis in Ultrasound guided transrectal prostate biopsy. Jour-nal of Urol Vol 157, 2199-2200 Jun1997.

132. Ballentine Carter Sauvageot J, Walsh P, Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1C adenocarcinoma of the Prostate. Journal of Urology 157, 2206-2209. June 1997

133. Onik G.Percutaneos freezing: New Technology for managing PCa. Contemporary Urology Vol 6#10, 49-58. Oct 1994.

134. Colbert D Radical Perineal Prostatectomy Extreme distal approach. Contemporary Urology Vol 8#1 Jan 1996.=

135. Santucci RA, Brawer MK.Correlation of Prostate-Specific Antigen and Ultrasonography in the evaluation of patients with Carcinoma of the Prostate. Semi-nars in Urology Vol XII #4 252-264. Nov 1994.

136. Selzman AA, Resnick MI. Transrectal Ultrasound and Prostate Biopsy. Seminars in Urology Vol XII #4 265-273. Nov 1994.

137. Goldstone LM, Egawa S, Scardino PT. Prostate Cancer: Echo Caracteristics Tumor location and Tumor size. Prostatic Ultrasonography. Resnick MI. B.C. Decker Inc.

138. Urologic Oncology. Urologic Clinics of North America. Vol 18#3 Aug 1991.

139. Advanced Prostatic Carcinoma. Urologic Clinics of North America Vol 18#1 Feb 1991.

140. Early detection and Treatment of localized Carcinoma of the Prostate. urologic Clinics of North America. Vol 17#4 Nov 1990.

141. New Techniques in Prostate Surgery. Atlas of the Urologic Clinics of North America. Vol 2#2 Oct 1994.

142. Gillenwater JY-Howards SS. Prostate Carcinoma. Ch 21, 145-185. Year Book of Urology 1992.

143. Gillenwater JY-Howards SS. Prostate Cancer, Ch 19 ,169-196. Year Book of Urology 1993.

144. Gillenwater JY-Howards SS. Prostate Cancer Ch 18, 163-208 Year Book of Urology 1994.

145. DeKernion JB-Howards SS. Prostate Cancer. Ch 16, 163-227. Year Book of Urology 1995.

146. DeKernion JB-Howards SS.Prostate Cancer. Ch 21, 193-271. Year Book of Urology 1996.

147. Shinohara K, Wheeler T, Scardino PT. The appearance of Prostate Cancer on transrectalultrasonography: Correlation of imaging and pathological examination. J Urol 142:76.1989.

148. Shinohara K, Wheeler TM Scardino PT. Localization of Prostate Cancer by transrectal radial ultrasonography. Journal Urology 135: 149A, 1986.

149. Easthain JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, Scar-dino PT. Risk factor for urinary incontinence after radical prostatectomy.. Journal Urol Vol 156, 1707-1713. Nov 1996.

150. Fowler JEJr, Terrel FL, Renfroe L. Co-Morbidities and survival of men with localized Prostate Cancer treated with surgery or radiation therapy. J Urol Vol 156,1714-1718. Nov 1996.

151. Roazh III M, Meehan S, Kroll S, Weil M, Ryu J, Small EJ, Margolis LW, Presti J, Carroll PC, Phillips TL. Radiotherapy for High Grade Clinically 152. Flani-gan RC,McKay TC, Olson M, Shankey V, Pyle J, Bedford Waters W. Limited efficacy of Preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of Lymph node me-tastasis in patients before radical prostatectomy. Urology Vol 48 #3 428-432.

153. Maeda H, Koizumi M, Yoshimura K, Yamandis T, Kawai T, Ogata E. Correlation between bone metabolic markers and bone scan in Prostatic Cancer. J Urol Vol 157 #2 539-543, Feb 1997.

154.Krongrad A, Granville LJ, Burke MA, Golden RM, Lai S, Cho L, Niederberger CS. Predictors of General Quality of life in patients with benign prostate Hy-perplasia or Prostate Cancer. J Urol Vol 157 #2, 534-538. Feb 1997.

155. Olsson CA, de Vries GM, Raffo AJ, Benson MC, O´Toole K, Cao Yichen, Buttyan RE, Katz AE. Preoperative reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate specific antigen predicts treatment failure following radical Prosta-tectomy. Journal Urol. Vol 155 #5 1557-1562. May 1996.

156. Oesterling JE, Tekchandani AH, Martin SK, Bergstralh EJ, Reichstein E, Diamandis EP, Yemoto C, Stamey TA. The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration. Journal Urol, Vol 155 #5, 1658-1660. May 1996

157. Moul JW, Douglas TH, Mc Carthy WF, Mc Leod DG. Black race is an adverse prognostic factor for Prostate Cancer recurrence following radical prosta-tectomy in an equal access health care setting. Journal Urol Vol 155 #5 1667-1673 May 1996.

158. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide Hepatotoxicity.Journal Urol Vol 155 #1 209-212. Jan 1996.

159. Gleave ME, Goldenberg SL, Jones EC, Bruchovsky N, Sullivan LD. Biochemical and Pathological effects of 8 months of neoadjuvant androgen withdrawal the-rapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined Prostate Can-cer. Journal Urol Vol 155 #1 213-219. Jan 1996.

160. Daniell HW. A better prognosis for obese men with Prostate Cancer. Journal Urol. Vol 155 #1220-225. Jan 1996.

161. Noldus J, Stamey TA. Limitations of serum prostate specific antigen in predicting peripheral and transition zone cancer volumes as measured by correlation coefficients. Journal Urol Vol 155 #1232-237. January 1996.

162. Pienta KJ, Goodson JA, Esper PS. Epidemiology of Prostate Cancer: Mole-cular and environmental Clues. Urology Vol 48 #5 676-683. Nov 1996.

163. Schellhammer PF. Combined androgen blockade for the Treatment of metastatic Cancer of the Prostate. Urology Vol 47#5 622,628 May 1996.

164. Alexander EE, Qian J, Wollan PC, Myers RP, Bostwick DG. Prostatic In-traepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration.Urology Vol 47 #5, 693-698 May 1996.

165. Schmidt HP, Ravery V, Billebaud T, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Early detection of Prostate Cancer in men with prostatism and intermediate prostate-specific antigen levels. Urology Vol 47 #5 ,699-703. May 1996.

166. Lee WR, Hanlon A, Hanks GE. Do the results of systematic biopsies predict outcome in patients with T1-T2 Prostate Cancer treated with radiation therapy alone ? Urology Vol 47 #5, 704-707. May 1996.

167. Gleave ME, Couplans D, Drachberg D, Cohen L, Kwong S, Goldenberg SL, Sullivan L. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed Prostate Cancer. Urology Vol 47 #5, 708-712 May 1996.

168. Noldus J, Ferrari M, Prestigiacomo A, Stamey T. Effect of Flutamide and Flutamide plus castration on prostate size in patients with previously untreated Prostate Cancer. Urology Vol 47 #5, 713-718. May 1996.

169. Staineck G, Kevin Kelly W, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Cher HI. Acid Phosphatase: defining a role in androgen-independent Prostate Cancer. Urology Vol 47 #5, 719-726. May 1996

170. Thickman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H. Effect of the number of Core biopsies of the Prostate on predicting Gleason Score of Prostate Cancer. J Urol Vol 156, 110-113. Jul 1996.

171. Shinohara K, Connoly JA, Presti Fr JC,Carroll PR. Cryosurgical Treatment of Localized Prostate Cancer (Stages T1 to T4): Preliminary Results. J Urol Vol 156 115-121. Jul 1996.

172. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kelon TF, Fine J.The Impact of comorbidity on life expectancy among men with localized Prostate Cancer. J Urol Vol 156 #1, 127-132. Jul 1996.

173. Survival in Black and white after treatment for localized Prostate Can-cer. J Urol Vol 156 #1, 133-136. Jul 1996.

174. Lerner SE, Blute ML, Bergstrahl EJ, Bostwick DG, Eickholt JT, Zincke H. Analysis of Risk factors for progression in patients with pathologically confined Prostate Cancer after Radical Retropubic Prostatectomy. J Urol Vol 156 #1, 137-143. Jul 1996.

175. Partin AW, Criley SR, Subong ENP, Zincke H,Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific Prostate Specific Antigen reference ranges among men with clinically localized Prostate Cancer: A pathological analysis. J Urol, Vol 155 #4, 1336-1339. April 1996.

176. Cussenot O, Villette JM, Valeri A, Cariou G, Desgrandchamps F, Cortesse A, Merie P, Teillac P, Fiet J, Le Dic A. Plasma Neuroendocrine markers in patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic carcinoma. J Urol Vol 155, #4 1340-1343 April 1996.

177. Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, Dundore P, Dugan J, Myers RP, Oes-terling JE.Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in Prosta-te Cancer. J Urol Vol 155 #4, 1361-1367, April 1996.

178. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson H. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: The best case scenario. J Urol Vol 156 #2, 350-354, part 1/2 Aug 1996.

179. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen densidy versus prostate specific antigen slope as predictors of Prostate Cancer in men with initially negative prostatic biopsies. J Urol Vol 156 #2 Part 1/2, 428-431. Aug 1996.

180. Babaian RJ, Kojima M, Ramirez EI, Johnston D. Comparative analysis of Prostate Specific antigen and its indexes in the detection of Prostate Cancer. J Urol Vol 156 #2 Part 1/2 432-437. Aug 1996.

181. Cooper CS, McIndol JH, Perry PJ, Yates WR, Williams RD.The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men. J Urol Vol 156 #2 Part 1/2 438-442. Aug 1996.

182. Smith RC, Partin AW, Epstein JI, Brendler CB. Extended followup of the influence of wide excision of the neurovascular bundle (s) on prognosis in men and extensive capsular perforation. J Urol Vol 156 #2 Part 1/2 454-458. Aug 1996.

183. Baffa R, Moreno JG, Monne M, Veronese ML, Gomella LG. A comparitive analysis of Prostate Specific antigen gene sequence in benign and malignant prosta-te tissue. Urology Vol 47 #6, 795-800, Junio 1996.

184. Crawford ED, De Antoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA and the Prostate Cancer Education Council. Serum prostate-specific antigen and di-gital rectal examination for early detection of Prostate cancer in a national commu-nity-based program. Urology Vol 47#6, 863, 869. Jun 1996.

185. Schild SE, Wong WW, Novick DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of Residual Prostate Cancer after Radical Prostatectomy with the Abbot IMx PSA a-ssay. Urology Vol 47 #6, 878-881, Jun 1996.

186. Gomella LG, Liberman SN, Mulholland SG, Petersen RO, Hyslop T, Corn BW. Induction androgen deprivation plus prostatectomy for stage T3 Disease: failure to achieve prostate-specific antigen-based freedom from disease status in a phase II Trial.Urology Vol 47 #6 870-877 Jun 1996.

187. Eddy DM. Clinical Decision making: Principles for making difficult deci-sion in difficult times. Jama 271:1792-1798,1994.

188. Partin AW. Combination of Prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized Prostate Cancer: a multiins-titutional update.Jama 277:1445-1460, 1997.

189. Smith JR. Major susceptibility locus for Prostate Cancer on chromosome 1 suggested by genome-wide search. Science 274;1371-1374, 1996.

190. Albertsen PC, Aronson NK, Muller MJ, Keller SD, Ware JE Jr. Health-Related quality of life among patients with metastatic Prostate Cancer. Urology 49 (2)207-217. Feb 1997.

191. Litwin MS. Measuring health related quality of life in men with Prostate Cancer. J Urol 152,1882 1887. Nov 1994.

192. Altwein J. How is quality of life in Prostate Cancer patients influence by modern treatment? The Wallenberg Symposium.Urology 49 Supp 4A, April 1997.

193. Krongrad A, Burke MA. Quantity and Quality of life in Prostate Cancer AUA 97. 92th Annual Meeting of American Urological Association.

194. Holland JC .What you need to know about Cancer. Special Issue. Scien-tific American. Sept 1996. Vol 275 #3. Cancer´s Psycological Challenges.

195. Holland CJ, Rowland JH. Handbook of PsycoOncology. Oxford University Press 1989.

196. Holland JC, Lewuis S Emotions and Cancer.What do we really Know? Mind body medicine: How to use your mind for better Health. Goleman D, Gurin J. Consu-mer Reports Books 1993.

197. Questionable Methods of Cancer management "Nutritional" Therapies. Am Cancer Society in Cancer. Cancer Journal for Clinician. Vol 43 #5, 309-319. Sep-Oct 1993.

198. Litwin MS. Economic realities of Prostate Cancer Management. Contem-porary Urology Vol 9#3 43-50, March 1997.

199. Rosner TT, Heyman EN, Resnick MI. Meeting the unspoken needs of Pros-tate Cancer patients. Contemporary Urology. Vol 9#3 89-104. March 1997.

200. Penson DF, Litwin MS. Quality of life assessment in Urology. Contempo-rary Urology Vol 9#3 53-66, March 1997.

201. Demos MP. Prostate Specific Antigen (PSA) and informed consent. AUA News Vol 2 #3. May/Jun 1997.

202. Anima Sana in Corpore Sano, Attualitá/inclhiesta. Panorama 4/7/96.

203. Enciclopedia Practica de Psicología. Vol VIII. La tercera Edad. Edic Or-bis(1985). El Anciano ante la enfermedad. pags 161-180.

204. McNeal JE. Origin and evolution of Benign Prostatic enlargement. In-vest. Urol 15:340(1978)

205. Bluestein M, BostwickDG, Bergstralh E, Oesterling JE. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with Prostate Cancer J Urol 151:1315-1320 #5 May 1994.

206. VogelzangNJ, Scardino PT, ShipleyWU, Coffey DS. Comprehensive Tex-tbook of Genitourinary Oncology. Williams-Wilkins 1996.

207. Bova GS, Brooks JD, Getzenberg RH, Isaacs WB. Understanding Mole-cularTechniques and Their Application to Urology, 92nd Annual Meeting. American Urological Association. New Orleans 1997.

208. AndersonWF .Gene Therapy. Scientific American Vol 273 #3, 124-130 Sept. 1995.

209. Moore RG, Partin AW, Marshall,FF.Loughlin KR. LPLND or minilaparoto-my for evaluating pelvic nodal tissue? Contemporary Urology Vol 9#4, 39-50. April 1997.

210. Khleif SN. Urologic Implications of cancer vaccines.Contemporary Uro-logy Vol 6#4, 53-65. April 1997.

211. Hood L, Rowen L. The Impact of genomics on 21st century medicine. Con-temporary Urology Vol 6#4, 86-98. April 1997.

212. Grossfeld GD, Carroll PR. Angiogenesis Inhibitors show promise for treatment of genitourinary malignancies. AUA News, Nov/Dec 1996 Vol 1#4.

213. Duke RC,Ojcius DM, Young JDE. Cell Suicide in Health and Disease. Scientific American.Vol 275 #6, 80-87 Dec 1996.

214. Chen ME. The Search for New Genes involved in the Spread and Growth of Prostate Cancer.Family Urology. Fall 1996.

215. Hood L, Belldegrun A, Lamb D, Lange P, Witte O. Preparing for the Uro-logic Revolution. Contemporary Urology.Vol 9#7, 39-58. July 1997

216. Smith JAJr, Hanks GE, Loghlin K. Radical Prostatectomy or radiation therapy for early PCa? Contemporary Urology. Vol 9#7,60-75, Jul 1997.

217. Hood L, Belldegrun A, Lamb D, Lange P, Witte O. The coming revolution in Urology. Contemporary Urology. Vol 9#6, 33-52. Jun 1997.

218. Carrol PR.Prostate Cancer: Stage by stage. AUA News Sept/Oct 1997, Vol 2#5.

219. Brawer MK, Benson MC, Loghlin KR.What is the value of PSAd? Contem-porary Urology Vol 8#567-78. May 1996.

220. Nelson PS, Brawer MK. Chemoprevention of Prostate Carcinoma. Urology International Vol 4 #4,7-9. Oct 1997.

221. Chao R, Mayo ME. Incontinence after radical prostatectomy: Detrusor or Sphinter causes. Journal of Urol Vol 154,16-18 Jul 1995.

222. Daniell HW. A worse prognosis for smokers with Prostate Cancer. Jour-nal of Urol Vol 154,153-157, Jul 1995.

223. Abdul M, Logothetis CJ, Hoosein NM. Growth-Inhibitory effects of se-rotonin uptake inhibitors on Human Prostate carcinoma cell lines. Journal of Urol. Vol 154,247-250. July 1995.

224. Smith DS, Bullock AD, Catalona WJ, Herschman JD. Racial Differences in a Prostate Cancer Screening Study. Journal of urol Vol 156, 1366-1369, Oct 1996.

225. Forman JD, Shamsa DF, Pontes EJ. Predicting the need for adjuvant sys-temic therapy in patients receiving postprostatectomy irradiation. Urology 47(3) March 1996.

226. Holtgrewe HL.Practical Office Assessment of BPH, Abnormal PSA/DRE. 90th Annual meeting Las Vegas 1995.

227. Rosenberg SA. Changing Genes in Humans. Scientific American. Triumph of Discovery. Special Issues 1997

228. Boccardo et al. Long-Acting(Depot) D-TRP-6 LH-RH (decapeptyl) in Prostate Cancer. An Italian Multicentric Trial. Am J Clin Oncol (CCT) Vol II Supp 2, 1988.

229. Catalona WJ How I manage Prostate Cancer Stage by Stage. 90th An-nual Meeting, American Urological Association. Las Vegas 1995.

230. Scardino P.T. Prostate Cancer. 89th Annual Meeting American Urological Association San Francisco 1994.

231.Crawford E.D.Controversies in Prostate Cancer. 90th Annual Meeting A-merican Urological Association. Las Vegas 1995.

232. Krahn MD Screening for Prostate Cancer. A Decision Analytic View. Ja-ma 1994; 272:773-780.

233. Katz AE. Enhanced Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Prostate-Specific Antigen as an Indicator of True Pathologic Stage in Patients with Prostate Cancer. Cancer 1995;75:1642-1648.

234. Logothetis CJ. Therapy of Bone Metastases and Cancer of the Prostate. 90th Annual Meeting American Urological Association. Las Vegas 1995.

235. Perry CM, McTavish D. Estramustine Phosphate Sodium.Drugs &Aging 7(1):49-74, 1995.

236. McClelland RN. ASS. Genitourinary Tumors. Am J Surg.Vol 21#2 Feb 1994.

237. Oesterling J. Free, Complexed and Total serum Prostate Specific Anti-gen: The establishment of appropiate reference ranges for their concentrations and ratios.Journal Urology 154;1090-1095 Sept 1995.

238.Crawford ED. Present y Future directions in the Treatment of Metasta-tic Prostate Cancer.91st Annual Meeting American urological Association AUA Or-lando 1996.

239. Kozlowski JM. The Treatment of Androgen-Insensitive Metastatic Pros-tate Cancer. 91st Annual Meeting American Urological Association. Orlando 1996

240. Elevated Prostate Specific Antigen. Global Perspectives: Case Studies in Urology. Urology International Vol 2#4. Oct 1995.

241. Lieber MM. Current Role of DNA Cytometry in the Management of Pa-tients with Prostate Carcinoma. Controversies in the Management of Prostate Can-cer. Part 9. Editors Wein AJ, Malkowicz SB. Schering Corporation.

242. Trachtenberg J, Fleshner N. Management of Locally Extensive and Me-tastatic Prostate Cancer. Practical cases in Urology. Series XVI, 1993, Course #3. Wein A. Editor. AUA.

243. Brogden RN, Faulds D. Goserelin. Drugs&Aging 6(4):324-343,1995.

244. Neugut AI. Bladder Carcinoma and other second malignancies after Ra-diotherapy for Prostate carcinoma. CancerVol 79#8, April 1997.

245. McNicholas TA. Carcinoma of The Prostate. Chapt.6 Lasers in Urologic Surgery Smith Jr JA. Mosby 3th ed. 56-82.

246. Lange PH, Ellis W. Tumor Markers in the Diagnosis and management of Urologic Cancer. Practical Cases in Urology. Series XV. Course #4. AUA.

247. Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P.Prostate-specific antigen and Cancer assessment. Lee CT, Oesterling JE. Chapt. 14;155-171. Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia. Isis Medical Media. 1996.

248. Donovan JFJr, Lubaroff DM, Williams RD. Immunotherapy of Prostate Cancer.In Problems in Urology. Controversies in Prostate Cancer Management. Vol 4#3:482-505. Sep 1990.

249. Barry MJ. Natural History of Clinically localized Prostate Cancer. Se-minars in Surgical Oncology 11:3-8 (1995).

250. Detection and Treatment of Early Stage Prostate Cancer.J Urol. Vol 152(5)Part 2/2.Nov 1994.

251. Warner J,Whitmore WF Jr. Expectant Management of Clinically Locali-zed Prostatic Cancer.Journal of Urol 152,1761-1765. Nov 1994.

252. Chodak GW. The Role of Watchful Waiting in the Management of Locali-zed Prostate Cancer. Journal of Urol 152,1766-1768. Nov 1994.

253. Bagshaw MA, Cox RS, Hancock SL. Control of Prostate Cancer with Ra-diotherapy: Long-Term Results.Journal of Urol Vol 152,1781-1785, Nov 1994.

254. Paulson DF. Impact of Radical Prostatectomy in the Management of Cli-nically localized disease. Journal of Urol Vol 152,1826-1830, Nov 1994.

256. Future studies in localized prostate cancer. What should we think? What can we do ? JUrology. Vol 152,1932-1938, Nov 1994.

257. Matzkin H, Patel JP, Altwein JE, Soloway MS. Stage T1A Carcinoma of Prostate. Urology Vol 43(1) Jan 1994.

258. Observation alone in the management of localized prostate cancer: The natural history of untreated disease. Urology Vol 43(2) Feb 1994.

259. Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically unde-tected prostate cancer. Journal of Urol , Vol 146,78-84, Jul 1991.

260. Oesterling JE. Role of PSA in Urologic Practice. 89th Annual Meeting. American Urological Association. San Francisco 1994.

261. Cooner WH. Prostate Cancer-Diagnosing it and assessing its significan-ce. 89th Annual Meeting. American Urological Association. San Francisco 1994.

262. Office applications of Ultrasonography. Annual Meeting 1994. San Fran-cisco, California.

263. Cooner WH. Advanced Imaging. Office of education. American Urological Association. Las Vegas 1994.

264. Crawford ED. Prostate Cancer. Annual Meeting, American Urological A-ssociation 1993. San Antonio Texas.

265. Cooner WH. Prostate Cancer detection utilizing DRE,PSA, and Prostate ultrasonography. Annual Meeting American Urological Association, 1992 Washington 266. Walsh PC. Radical Prostatectomy and Cystoprostatectomy.Annual Mee-ting American Urological Association. San Antonio, Texas 1993.

267. Horwitz AF. Integrins and Health. Scientific American Vol 276, #5, May 1997.

268. Walsh PC. Radical Retropubic Prostatectomy. 92and Annual Meeting Ame-rican Urological Association. New Orleans 1997.

269. Prostate Cancer. Cancer Net from the National Cancer Institute. PDQ Information for Health Care Professionals. med News.

270. Oesterling JE. Prostate-Specific Antigen. The Best Prostatic Tumor Marker. Vol 24 #2 My 1997.

271. Parivar F, Waluch V. Magnetic Resonance Imaging of Prostate Cancer. Human Pathology Vol 23#4 April 1992.

272. Siders DB, Lee F. Histologic Changes of Irradiated Prostatic Carcinoma Diagnosed by Transrectal Ultrasound. Hum Pathol 23(4): 344-351, April 1992.

273. Kekehi Y, Oka H, Mitsumori K, Itoh N, Ogawa O, Yoshida O. Elevation of serum Transforming Growth Factor beta1 Level in Patients with Metastatic Prosta-te Cancer. Urol Oncol 1996 Vol 2#5,131-135. Sept-Oct 1996.

274. Seltzer MA, Shinohara K, Bhargava V, Carrol PR, Presti Jr JC. Compa-rison of Systematc sextant and lesion directed Biopsies in Prostate Cancer Detec-tion. Urol Oncol 1996 Vol 2#5 136-138. Sept-Oct 1996.

275. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early Detection of Prostate Cancer. Ann Intern Med 1997, Vol 126 #5: 394-406. March 1997.

276. Narayan P, Wajsman Z. Cost Effective Strategies in Detection Staging and treatment of Localized Prostate Cancer. 92nd Annual Meeting. American Urolo-gical Association. New Orleans 1997.

277. Porter AT, Rana TM. Randomised Trials in the Radiotherapy of Prostate Cancer: A critical Review.Urology International Vol 4 #2 April 1997.

278. Kozlowski JM. The Treatment of Androgen-Insensitive Metastatic Pros-tate Cancer. 92 nd Annual Meeting. American Urological Association. New Orleans 1997.

279. Schellhammer PF, Pienta KJ. Therapy of Advanced Cancer of the Prosta-te. 92nd Annual Meeting American Urological Association. New Orleans 1997.

280. Logothetis CJ, Millikan R, PistersLL, Scher H. Management and Treat-ment of Advanced Carcinoma of the Prostate. 92nd Annual Meeting. American Urolo-gical Association. New Orleans 1997.

281. Sylvester RJ. Prognostic Factors in Metastatic Prostate Cancer. Urolo-gy International Vol 3#4 October 1996.

282. Schellhammer P et al. Maximal Androgen Blockade for Patients with Me-tastatic Prostate Cancer: Outcome of a controlled Trial of Bicalutamide versus Flutamide, each in combination with luteinizing hormonereleasing hormone analogue therapy. Urology 47 (Supp 1A)Jan 1996.

283. Fair WR, Garnick MB. Proceedings of the First International Conference on Neoadjuvant Hormonal Therapy for Prostate Cancer. Urology Vol 49 #3A. Su-pplement to March 1997.

284. Freedman GM, Hanlon AL, Lee WR, Hanks GE. Young patients with Pros-tate Cancer have an outcome justifying their Treatment with External Beam radia-tion. Int J Radiation Oncology Biol. Phys. Vol 35 #2:243-250,1996.

285. Oesterling JE. Bicalutamide (Casodex):The Critical Issues 1996. Urolo-gy. Vol 47 # 1A, Supplement to January 1996.

286.Andersson L. Design of Clinical Trials on Prostate Cancer. Urology Vol 49#4A, Supplement to April 1997.

287.Brooks JD. Epidemiological and Genetic Insights into Prostate Cancer Prevention. AUA News. Jul/Aug 1997.

288.Catalona WJ, Basler JW. Prostate Cancer Update.92nd Annual meeting American Urological Association. New Orleans 1997.

289.Connolly JA, Shinohara K, Carroll PR. Technology Update. Cryotherapy for Prostate Cancer. Urology International Vol 3#3 Jul 1996.

290. Oesterling JE, Klein EA, Olsson CA, Soloway MS. Detection and Treat-ment of Prostate Cancer. 92nd Annual Meeting. American urological Association. New Orleans 1997.

291.Scardino PT, Carroll PR, de Kernion JB, Miles BJ. Prostate Cancer Treat-ment:Stage by Stage.92nd Annual Meeting American urological Association. New Orleans 1997.

292. Brawer MK, Bostwick D, Montie JE, Murphy GP, Porter A. Controversies in Prostate Cancer: Diagnosis and Management.92nd Annual Meeting. American Uro-logical Association. NO 1997.

293. Pisters LL, Cohen JK, Littrup PJ, Schmidt JD. Cryoablation of the Pros-tate for Prostate Cancer.91st Annual Meeting American Urological Association. Or-lando 1996.

294. Resnick MI. Evaluation and Management of Recurrent Malignant Disea-se.The Urologic Clinics of North America. Vol 21 #4. November 1994.

295. Olsson CA, Benson MC. Localized Prostate Cancer. The Urologic Clinics of North America. Vol 23 #4. November 1996.

296. Civantos F, Soloway MS. Prostatic Pathology after Androgen Blockade: Effects on Prostatic carcinoma and on Nontumor Prostate.Advances in Anatomic Pathology. Vol 3 #4: 259-265.

297. Konety BR, Painter L, Bahnson RR. A cost containment strategy for radi-cal retropubic prostatectomy: Results from implementation of a clinical pathway program. Urol Oncol 1996; 2: 80-87.

298. Badalament RA, Bahn DK, Lee F. Is radical Prostatectomy primarily a surgical debulking procedure? Urol Oncol 1996; 2:89-91.

299. Schellhammer PF. Bicalutamide as an alternative for advenced PCa. Con-temporary Urology Vol 8 #12. Dec 1996.

300. Haseltine WA. Discovering Genes for New Medicines. Scientific Ame-rican.Vol 276 #3 March 1997.

301. Making Gene Therapy Work. Scientific American. Vol 276 #6 Jun 1997.

302. Van der Gulden JWJ, Vogelzang PFJ. Farmers at risk for Prostate Can-cer. British Journal of Urology 1996,77:6-14. Jan 1996.

303. Beckendorf V, Hay M, Rozan R, Lagrange JL, Guyen TN, Giraud B. Chan-ges in sexual function after radiotherapy treatment of Prostate Cancer. British Journal of Urology (1996) 77:118-123.

304. Partin AW, Oesterling JE. The Clinical Usefulness of Percent Free Prostate-Specific Antigen. Urology Vol 48 #6A, Supplement to December 1996.

305. Stanford JL, Kristal AR. The Epidemiology of Prostate Cancer: Trends, Genes and Environment. 92nd Annual Meeting. American Urological Association. New Orleans 1997.

306. Abrahamsson PA, Lilja H. Improved Discrimination of localized Prostate Cancer from BPH by analysis of different forms of serum PSA. Prospectives. Con-temporary Issues in Managing Prostatic Disease. Vol 6#4.

307. Propert K, Palmer C. Statistics in Cancer Clinical Trials.Advances in Oncology. Vol 5#2 May 1989.

308. Perera F. Uncovering New Clues to Cancer Risk. Scientif American Vol 274 #5 May 1996.

309.Bostwick DG,Qian J,Frankel K. The Incidence of High grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies.J Urol 154(5):1791-4, Nov 1995.

310. Gohji K,Okamoto M,Morisue K,Fujii A. Usefulness of Digital rectal exa-mination, serum prostatespecific antigen, transrectal ultrasonography and sistema-tic prostate biopsy for the detection of organ-confined prostate cancer. Int J Urol 2(2):116-20 May 1995.

311. Cheville JC,Bostwick DG. Postatrophic hyperplasia of the prostate. A histologic mimic of prostatic adeno-carcinoma. Am J Surg Pathology.19(9):1068-76 Sep 1995.

312. Shin HJ,Ro JY. Prostatic intraepithelial neoplasia: a potential precursor lesion of prostatic adenocarcinoma. Yonsei Med J 36(3): 215-31 Jul 1995.

313. Davidson D,Bostwick DG,Qian J,Wollan PC,Oesterling JE,Rudders RA, Siroky M,Stilmant M. Prostatic Intra-epithelial neoplasia is a risk factor for ade-nocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies.154,1295-1299 Oct 1995.

314. Algaba F,Trias I,Lopez L,Rodriguez Vallejo JM,Gonzalez Esteban J. Neu-roendrocrine cells in peripheral prostatic zone: age, prostatic intraepithelial neo-plasia and latent cancer-related changes. Eur.Urol 27(4): 329-33. 1995.

315. Bonkhoff H,Stein U,Welter C,Remberger K. Differential expression of the pS2 protein in the human prostate and prostate cancer: association with pre-malignant changes and neuroendocrine differentiation. Hum Pathol 26(8): 824-8 Aug 1995.

316. Helpap BG,Bostwick DG,Montironi R. The significance of atypical adeno-matous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. An Update. Virchows Arch.426(5): 425-34, 1995.

317. Iwamura M,Gershagen S,Lapets O,Moynes R,Abrahamsson PA, Cockett AT,Deftos LJ,di Sant´ Agnese PA. Hum Pathol 26(7): 797-801 ,Jul 1995.

318. Epstein JI,Grignon DJ,Humphrey PA,McNeal JE,Sesterhenn IA,Troncoso P,Wheeler TM. Interobserver re-producibility in the diagnosis of prostatic intrae-pithelial neoplasia. Am J Surg Pathol. 19(8): 873-86 Aug 1995.

319. Keetch DW,Humphrey PA,Stahl D,Smith DS,Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in nee-dle biopsy of the prostate. J Urol 154(2Pt1): 347-51,Aug 1995.

320. Emmert Buck MR,Vocke CD,Pozzatti RO,Duray PH,Jennings SB,Florence CD,Zhuang Z,Bostwick DG,Liotta LA,Linehan WM. Allelic loss on chromosome 8p12-21 in microdissected prostatic intraepithelial neoplasia.Canc Res. 55(14) : 2959-62, Jul 1995.

321. Mostofi FK,Murphy GP,Mettlin C,Sesterhenn IA,Batsakis JG,Khaliq SU,Nadimpalli V,Tahan S,Siders DB,Kollin J. Pathology review in an early prostate cancer detection program: results from the American Cancer. Prostate 27(1): 7-12, Jul 1995

322. Sinha AA,Gleason DF,Stanley NA,Wilson MJ,Sameni M,Sloane BF. Ca-thepsin B in angiogenesis of Human prostate: an immunohistochemical and immunoe-lectron microscopic analysis. Anat Rec 241(3): 353-62 Mar 1995.

323. Greene DR,Fitzpatrick JM,Scardino PT. Anatomy of the prostate and distribution of early prostate cancer.Semin Surg Oncol 11(1): 9-22 Jan-Feb 1995

324. Bostwick DG,Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate . Relationship with carcino ma in 217 whole-mount radical prostatectomies. Am J Surg.Pathol 19(5): 506-18, May 1995.

325. Ellis WJ,Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it?J Urol 153(5): 1496-8 ,May 1995.

326. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the pros-tate on needle biopsy. Hum Pathol 26(2): 223-9, Feb 1995.

327. Bastacky SI,Wojno KJ,Walsh PC,Carmichael MJ,Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. J Urol 153(3 Pt2): 987-92 Mar 1995.

328. Bostwick DG,Burke HB,Wheeler TM,Chung LW,Bookstein R,Pretlow TG, Nagle RB,Montironi R,Lieber MM,Veltri RW. The most promising surrogate endpoint biomarkers for screening candidate chemopreventive compounds for prostatic ade-nocarcinoma in short-term phase II clinical trials. J Cell Biochem Suppl 19: 283-9,1994.

329. Bostwick DG.Target populations and strategies for chemoprevention trials of prostate cancer. J Cell Biochem Suppl. 19: 191-6,1994.

330. Bostwick DG,Dousa MK,Crawford BG,Wollan PC. Neuroendocrine diffe-rentiation in prostatic intraepithe-lial neoplasia and adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 18(12): 1240-6, Dec 1994.

331. Montironi R,Magi-Galluzzi C,Muzzonigro G,Prete E,Polito M,Fabris G. E-ffects of combination endocrine treatment on normal prostate, prostatic intraepi-thelial neoplasia,and prostatic adenocarcinoma. J Clin Pathol 47(10): 906-13 Oct 1994.

332. Ferguson J,Zincke H,Ellison E,Bergstrahl E, Bostwick DG. Decreased of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in pa-tients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy Urology 44(1): 91-5 Jul 1994.

333. Brawer MK,Deering RE, Brown M,Preston SD,Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. Cancer 73(3): 678-87 Feb 1994.

334.Mehlhom J. The diagnostic value of displastic changes in the prostate. Zentralbi Pathol 137(5): 395-401, 1991.

335. Montironi R,Scarpelli M,Galluzzi CM,Diamanti L. Aneuploidy and nuclear features of prostatic intraepi-thelial neoplasia (PIN). J Cell Biochem Suppl 16H: 47-53, 1992.

336. Oesterling JE. Prostate specific antigen and diagnosing early malignan-cies of the prostate. J Cell Biochem Suppl 16H: 31-43, 1992.

337. Nagle RB,Petein M,Brawer M,Bowden GT, Cress AE. New relationships between prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. J Cell Biochem Suppl. 16H: 26-9, 1992.

338. Mostofi FK,Sesterhenn IA,Davis CJ. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): morphological clinical significance. Prostate Suppl. 4:71-7, 1992.

339. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion. Hum Pathol 23(3): 242 Mar 1992.

340. Maygarden SJ,Strom S,Ware JL. Localization of epidermal growth fac-tor receptor by immunohistochemical methods in human prostatic carcinoma, pros-tatic intraepithelial neoplasia and benign hyperplasia. Arch Pathol Lab Med. 116(3): 269-73 Mar 1992.

341. Sakr WA, Haas GP,Cassin BF,Pontes JE,Crissman JD.The frecuency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 150(2 Pt 1): 379-85, Aug 1993.

342. Weinstein MH,Epstein JI. Significance of high grade prostatic intrae-pithelial neoplasia on needle biopsy. Hum Pathol 24(6): 624-9, 1993.

343. Bostwick DG,Amin MB,Dundore P, Marsh W,Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol, 24(3): 298-310 Mar 1993.

344.LangerJE,RovnerES,Coleman BG,Yin D,Arger PH,Malkowicz SB, Nisen-baumHL,Rowling SE, Tomaszewski JE,Wein AJ. Strategy for repeat biopsy of pa-tients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. 155:228-231, Jan 1996.

345. Baretton GB, Vogt T,Blasenbreu S,Lohrs U.Comparison of DNA ploidy in prostatic intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of the prostate: an image cytometric study. Hum Pathol 25: 506-513,1994.

346. McNeal JE,Bostwick DG.Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. Hum Pathol 17: 64-71,1986.

347. Qian J,Wollan P,Bostwick DG. The extent and multicentricity of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocar-cinoma. Hum Pathol in press.

348. Mc Neal JE,Villers A,Redwine EA. Microcarcinoma in the prostate: its association with ductacinar dysplasia. Hum Pathol 22: 644-652,1991.

349. Mc Neal JE, Alroy J,Leav I. Immunohistochemical evidence for impaired cell differentiation in the premalignant phase of prostate carcinogenesis. Am J Clin Pathol 90: 23-32, 1988.

350. Nagle RB,Brawer MK,Kittelson J. Phenotipic relationships of prostatic intraepithelial neoplasia to invasive prostatic carcinoma. Am J Pathol 138: 119-128, 1991.

351. Perlman EJ,Epstein JI. Blood group antigen expression in dysplasia and adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg.Pathol. 14: 810-818,1990.

352. Gohagen JK. OLCO Screening Trial. AUA News-Vol 2#1 Jan/Feb 1997.

353. Schroder FH. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. AUA News Vol 2#2 March/April 1997.

354. Stamey TA, Catalona W. PSA quickly Becomes fisrt-line prostate cancer screen. Urology Times Vol 25 #4 April 1997.

355. Iversen P. Scientific Highlights and Souvenirs from the XIIth Congress of the European Association of Urology. European Urology Today. Vol 6#3 Sept. 1996.

356. Shepherd D, Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D. Repeat Biopsy strategy in men with isolated prostatic Intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. Journal of Urol Vol 156, 460-463. Aug 1996.

357.Kirk D.The Medical Research Council Study comparing immediate and deferred Hormone Treatment in Asymptomatic advences Prostatic Carcinoma. Urology International Vol 4# 3 Jul 1997.

358. Moul JW. The Problem of Postprostatectomy Incontinence. Problems in Urology. Urinary Incontinence. Webster GD, Stone AR. Vol 4 #1 March 1990.

359. AUA 92th Annual Meeting. April 12-17,1997. The Journal of Urol Vol 157 #4 April 1997.

360. Oesterling JE . PSA and Diagnosing early Prostate Cancer: What urolo-gist need to Know in 1995. Urology International Vol 1#4 Oct 1994.

361. Newling D. Advanced Prostate Cancer. Urology International. Vol 1 #4 Oct 1994.

362. The Prostate. Vol 30#2 Feb 1997.363. The Prostate. Vol 26 #4 April 1995.

364. Matchar DB,McCrory DC,Bennett CL. Treatment considerations for per-sons with metastatic Prostate Cancer: Survival versus out-of pocket costs. Urology 49 (2):218-224,Feb 1997.

365. Donnellan SM, Duncan HJ, Mac Gregor RJ, Russell JM. Prospective assessment of incontinence after radical retropubic prostatectomy: Objective and subjective analysis. Urology 49(2): 225-230. Feb 1997.

366. Zelefsky MJ, Whitmore Jr WF. Long-Term Results of Retropubic permanent 125Iodine Implantation of the Prostate for clinically localized prostatic cancer. Journal of Urol Vol 158 #1:23-30, July 1997.

367. Rovner ES, Schanne FJ, Malkowicz B, Wein AJ. Transurethral biopsy of the Prostate for persistently elevated or increasing Prostate Specific antigen following multiple negative transrectal biopsies. J.Urol. 158 (1): 138-142, July 1997.

368. Jorgensen T . Prognostic factors in patients with metastatic (Stage D2) Prostate Cancer: Experience from de Scandinavian prostatic Cancer Group Study-2 .Journal of Urol 158(1):164-170, Jul 1997.

369. Oesterling JE . Biologic Variability of Prostate-Specific Antigen and its usefulness as a marker for Prostate Cancer: Effects of Finasteride.Urology 50: 13-18,1997.

370. Ukimura O,Durrani O, Babaian RJ. Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. Urology 50:66-72,1997.

371. Re-examining the Role of Prostate-specific antigen density in predicting outcome for clinically localized prostate cancer. Urology 50:73-78,1997.

372. Campbell SC. Advances in Angiogenesis research: relevance to urological oncology. Journal of Urol. Vol 158,1663-1674. Nov 1997.

373. Smith DS, Bullock AD, Catalona WJ. Racial Differences in operating characteristics of Prostate Cancer Screening Test. Journal of Urol Vol 158 ,1861-1866.

374. Williams PB . Influence of Hepatic Function on serum levels of Prostate Specific antigen. J Urol Vol 158, 1867-1869. Nov 1997.

375.Ignatoff JM . Prostate specific antigen reverse transcriptase-Polymera-se chain reaction assay in preoperative staging of Prostate Cancer. Journal of Urol. 158:1870-1875. Nov 1997.

376. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Ballentine Carter H.Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of Prostate Cancer. J. Urol. Vol 158,1886-1890.

377. Ornstein DK. Biological variation of Total, Free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. J.Urol 157, 2179-2182. Ju-ne 1997.

378. Ballentine CarterH. Prospective evaluation of men with stage T1C adenocarcinoma of the Prostate. J.Urol 157,2206-2209 June 1997.

379. Lee Cox R, Crawford ED. Estrogens in the Treatment of Prostate Can-cer. J.Urol Vol 154,1991-1998. Dec 1995.

380. Davidson PJT, the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. Progression in untreated carcinoma of the Prostate metastatic to regional lymph nodes (Stage T0 to 4,N1 to 3,M0,D1). J.Urol 154,2118-2122, Dec 1995.

381. Oefelein MG . The incidence of Prostate Cancer progression with unde-tectable serum prostate Specific antigen in a series of 394 Radical Prostatecto-mies. J. Urol Vol 154,2128-2131. Dec 1995.

382. DeAntoni EP. Age and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large communitybased study. Urology 48:234-239,Aug 1996.

383. Kupelian P. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles afterradical prostatectomy alone for clinically localized Prostate Cancer. Urology 48:249-260,1996.

384. Klein EA.. Maintaining quality of care and patient satisfcation with radical prostatectomy in the era of cost containment. Urology 48:269-276,1996.

385. Higashihara E Significance of serum free Prostate specific antigen in the screening of Prostate Cancer. J.Urol Vol 156,1964-1968 Dec 1996.

386. Oesterling JE. Radical Prostatectomy: The Retropubic Approach. Urology 47(4):460-462, April 1996.

387. Geary ES, Stamey TA. Pathological characteristics and prognosis of nonpalpable and palpable Prostate Cancers with a Hybritech Prostate Specific Antigen of 4 to 10 ng/ml. Journal of Urolvol 156,1056-1058. Sep 1996.

388. Goto Y. Distinguishing clinically important from unimportant Prostate Cancers before Treatment: Value of systematic biopsies. Journal of Urol Vol 156 , 1059-1063, Sept 1996.

389. KormanHJ. Radical Prostatectomy: Is complete resection of the seminal vesicles really necessary? J.Urol Vol 156,1081-1083, Sept 1996.

390. Noldus J, Stamey TA..Histological characteristics of radical prostatec-tomy specimens in men with a serum prostate specific antigen of 4 ng/ml or less. J.Urol Vol 155,441-443, Feb 1996.

391. Bazinet M . Value of Systematic Transition Zone biopsies in the early detection of Prostate Cancer. Journal of Urol Vol 155,605-606, Feb 1996.

392. Herrada J. Characterization of patients with androgen-independent Prostatic Carcinoma whose serum Prostate specific antigen decreased following flutamide withdrawal. J.Urol. Vol 155, 620-623, Feb 1996.

393. Ornstein DK. Combined Finasteride and Flutamide Therapy in men with advanced Prostate Cancer. Urology 48:901-905,1996.

394. Moreno JG .Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy causes hematogenous dissemination of Prostate Cells as determined by RT-PCR. Urology 49:515-520,1997.

395. Roehrborn CG.Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound .Urology 49:548-557, 1997.

396. Huan SD. Antiandrogen withdrawal Syndrome with Nilutamide . Urology 49: 632-634, 1997.

397. Gomella LG. Reverse Transcriptase Polymerase chain reaction for Pros-tate Specific Antigen in the management of Prostate Cancer. J.Urol Vol 158,326-337, Aug 1997.

398. Critz FA .The PSA nadir that indicates potential cure after Radiothe-rapy for Prostate Cancer. Urology 49:322-326, 1997.

399. Zagars GK. Serum Testosterone a significant determinant of metastatic relapse for irradiated localized Prostate Cancer. Urology 49: 327-334,1997.

400. Ballentine Carter H.Percentage of Free Prostate-Specific Antigen in sera predicts aggressiveness of Prostate Cancer a decade before diagnosis. Urology 49:379-384,1997.

401. D´ Amico AV .Calculated Prostate Cancer Volume: The optimal predictor of actual Cancer Volume and Pathologic Stage. Urology 49: 385-391,1997.

402. Janknegt RA . Combined Hormono/Chemotherapy as Primary Treatment for Metastatic Prostate Cancer: A randomized, Multicenter Study of Orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate. Urology 49: 411-420,1997.

403. Lowe BA, Lieberman SF. Disease recurrence and Progression in untrea-ted pathologic stage T3 Prostate Cancer: Selecting the patient for adjuvant the-rapy. Vol 158,1452-1456, Oct 1997.

404. Borghede G.Quality of life in patients with Prostatic Cancer: Results from a Swedish population study. J.Urol Vol 158, 1477-1486. Oct 1997.

405. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Can Free and Total Prostate Specific Antigen and Prostatic Volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided Prostate biopsies ? J.Urol Vol 157,189-194. Jan 1997.

406. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the Prostate. J.Urol. Vol 157,199-203, Jan 1997.

407. Heidenreich A . The influence of ejaculation on serum levels of Prostate specific antigen. J.Urol. Vol 157,209-211, Jan 1997.

408. Herschman JD Effect of ejaculation on serum total and free Prostate-Specific Antigen concentrations.Urology 50:239-243,1997.

409. Cadeddu JA, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) Prostate Cancer: A case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. Urology 50:251-255, 1997.

410. Schellhammer PF. Clinical benefits of Bicalutamide compared with Fluta-mide in combined Androgen Blockade for patients with advenced Prostatic carcinoma: Final report of a double-blind, randomized, Multicenter Trial . Urology 50: 330-336 ,1997.

411. Bratt O. Sons of men with Prostate Cancer: Their attitudes regarding possible inheritance of Prostate Cancer,screening and Genetic testing. Urology 50: 360-365, 1997.

412. Werner-Wasik M . Prostate imaging may not be necessary in nonpalpable carcinoma of the Prostate.Urology 50:385-389.1997.

413. Vashi AR .Determination of the "Reflex Range" and appropiate cutpoints for percent free Prostate-Specific antigen in 413 men referred for Prostatic eva-luation using the AxSYM System. Urology 49:19-27, 1997.

414. Karakiewicz PI .Outcome of sextant biopsy according to gland volume . Urology 49: 55-59, 1997.

415. Vander MJ . Irradiation for locally recurrent carcinoma of the Prostate following Radical Prostatectomy. Urology 49:65-70, 1997.

416. Caubet JF . Maximun Androgen Blockade in advanced Prostate Cancer: A meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens.Urology 49: 71-78, 1997.

417. Oliver RTD. Intermittent androgen deprivation after PSA-Complete res-ponse as a strategy to reduce induction of Hormone-Resistant Prostate Cancer. Urology 49: 79-82, 1997.

418. Thiel R . Role of Prostate-Specific Antigen Velocity in prediction of final pathologic stage in men withlocalized Prostate Cancer. Urology 49: 716-720, 1997.

419. Bazinet M . Morphologic changes induced by neoadjuvant androgen abla-tion may result in underdetectionof positive surgical margins and capsular invol-vement by Prostatic Adenocarcinoma. Urology 49:721-725, 1997.

420. Powell IJ .The predictive value of Race as a clinical prognostic factor among patients with clinically locali-zed prostate cancer: A multivariate analysis of positive surgical margins. Urology 49: 726-731, 1997.

421. O´Dowd GJ . Update on the appropiate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. J.Urol Vol 158, 687-698. Sept 1997.

422. Resnick MI .Transrectal Prostate Ultrasonography: Variability of In-terpretation. Journal of Urol Vol 158,856-860, Sept 1997.

423. Small EJ. Ketoconazole retains activity in advanced Prostate Cancer Patients with progression despite Flutamide withdrawal.J.Urol Vol 157, 1204-1207 April 1997.

424. Zlotta AR. Prostate specific antigen density of the Transition zone: A new effective parameter for prostate Cancer prediction. J. Urol ,Vol 157,1315-1321. April 1997.

425. Khan AM, Singh NT, Bilgrami S. Flutamide induced Methemoglobinemia J Urol Vol 157 1363. April 1997.

426. Connolly JA . Local recurrence after radical Prostatectomy: Characte-ristics in size, location and relationship to Prostate-specific antigen and surgical margins. Urology 47:225-231, 1996.

427. Coetzee LJ . Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radicak prostatectomy. Urology 47:232-235, 1996.

428. Schellhammer PF. Prostate specific antigen decreases after withdrawal of antiandrogen therapy with bicalutamide or flutamide in patients receiving combined androgen blockade. Journal of Urol. Vol 157, 1731,1735 May 1997.

429. Harris CH.Prospective longitudinal evaluation of men with initial Pros-tate specific antigen levelsof 4.0 ng/ml or less.Journal of Urol Vol 157, 1740-1743 May 1997.

430. Taneja S. Editorial: Refining the Gold Standard. Can we do better with serum Prostate specific antigen in the detection of Prostate Cancer? Journal of Urol Vol 157, 1752-1753, Mayo 1997.

431. Boer R A comparison of disease specific survival of patients who died of and who had newly diagnosed Prostate Cancer. J.Urol Vol 157, 1768-1772. May 1997.

432. Park DJ . Molecular analysis of the ink4 Family of genes in Prostate Carcinomas. J.Urol Vol 157,1995-1999. May 1997.

433. Ornstein DK .The Impact of Systematic Prostate Biopsy on Prostate Cancer incidence in men with symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia undergoing transurethral resection of the Prostate.J. Urol Vol 157, 880-884. March 1997.

434. Smith Jr JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the Prostate: Results of a prospective, multi-Institutional Trial. Journal of Urol Vol 157. 902-906, March 1997.

435. Pisters LL. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the Prostate. Journal of Urol Vol 157, 921-925 March 1997.

436. Witte MN, Morton RA. Prostate Cancer in high-risk groups: Searching for explanation. Contemporary Urology Vol 9(11) 62-70 Nov 1997.

437. Dimopoulus D.Oral Estramustine and oral etoposide for hormone-re-fractory Prostate Cancer. Urology 50(5) 754-758.Nov 1997.

438. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred Treatment of clinically localized Low-grade Prostate Cancer. Actual 10 year and projected 15 years follow-up of the Karolinska series.Urology 50(5) 722-726, Nov 1997.

439.Partin AW,Kattan MW,Suborg EN, et al. Combination of prostate-speci-fic antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of loca-lized prostate cancer: a multi-institutional update (published correction appears in JAMA, 1997,278:118)JAMA, 1997;277:1445-1451.

440. Polascik TJ, Pearson JD, Partin AW. Multivariate models as predictors of pathologic stage using Gleason score, clinical stage and serum PSA. Seminars in Urologic Oncology 1998,1998;16:160-171.

441. Friedman H, Boothby-Kewley S. The disease-prone personality: A meta-analytic view. American Psychologist 42,1987

442. McEwenB,Stellar E. Stress and the individual: Mechaniss leading to di-sease. Archives of internal medicine 153,1993..

443.Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Braquiterapia salvadora (salvage) para pacientes con cancer prostatico localizado despues del fracaso de la Radioterapia externa. Urology 53(1):2-10,Jan 1999.

444. Mousas B, Chapman D, Horwitz EM, Pinover WH, Greenberg RE, Haulon AL, Iyer R, Hanks GE. Hypoxic regions exist in human prostate carcinoma.Urology 53(1):11-18,Jan 1999.

445.Kirby R. Treatment options for early prostate cancer. Urology 52(6)948-962.Dec 1998

446. Ornstein DK, Smith DS, Andriole GL. Biochemical response to testicular androgen ablation among patients with prostate cancer for whom flutamide and/or finasteride therapy failed. Urology 52(6)1094-1097. Dec 1998

447.Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J. Report prepared for the health technology assessment panel of the NHS executive on the diagnosis management, treatment and cost of prostate cancer in England and Wales. Br J Urol 79(suppl 3):1-32, 1997.

448. Kirby RS, Kirby MG, Feneley MR, McNicholas T, McLeans A, Webbs FAW. Screening for carcinoma of the prostate: a GP based study Br J Urol 74:64-71,1994.

449.Chadwick DJ, Kemple T, Astley JP, Mac Iver AG, Gillat DA, Abrams P. Pilot study of screening for prostate cancer in general practice. Lancet 338:613-616,Sept 1991.

450.Griffiths K, Morton MS, Nicholson RI. Androgens, Androgen receptors. Antiandrogens and the treatment of prostate cancer. Eur Urol 32 (suppl 3):24-40,1997.

451. Griffiths K, Eaton CL, Harper ME, Turkes A, Peeling WB. Hormonal Treatment of advanced disease: Some newer aspects. Seminars in Oncology 21(5) 672-687,1994.

452. Griffiths K, Harper ME, Peeling WB. Some aspects of the biology and endocrinology of the Prostate cancer. Scand J Clin and Lab Invest. 55(supp 221)23-31,1995

453. Griffiths K, Denis L, Turkes A, Morton MS. Possible relationship bet-ween dietary factors and pathogenesis of prostate cancer. Int J Urol 5:195-213,1998.

454. Cunha GR, Chung LWK. Stromal-epithelial interactions II. Regulation of prostatic growth by embryonic urogenital sinus mesenchyme. Prostate 4:503-511,1983

455. Coker CB, Coptcoat MJ,Mulvin D, Cuomo A,Scott N, Sherwood R. The release of free prostate specific antigen into the circulation during transurethral resection of the prostate: kinetics and interaction with serum protease inhibitors. Br J Urol 81:105-108,1998

456. Feneley MR, Gillatt DA, Hehir M, Kirby RS. A review of radical prosta-tectomy from three centres in the UK: clinical presentation and outcome. Br J Urol 78:911-920, 1996.

457. Gillatt DA, Reynard JM. What is the normal range for prostate-speci-fic-antigen? Use of a receiver operating characteristic curve to evaluate a serum marker. Br J Urol 75:341-346,1995.

458. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. Cancer 1992;70:291-301.

459. Becker C, fernlund P, Lilja H. Percent human kallikrein 2 (hK2) to free PSA in serum in the detection of prostate cancer and discrimination of tumor grade. J Urol 1998:159 (suppl):A682.

460. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frecuency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993:150:379-385.

461.Langer JE, Rovner ES, Coleman BG. Strategy for repeat biopsy of pa-tients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. J Urol 1996:155:228-31

462. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE,Nagle RB,Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. Urology 1991:38:103-107.

463. Davidson D, Bostwick DG, Qian J. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies.J Urol 1995;154:1295-1299

464.Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA, Nat Inst Environmental Health Sciences, Chapel Hill NC, USA Cancer Research 1996;56:4108-4110

465. Fowler JE, Condom MA, Terrel FL.Cancer diagnosis with prostate specific antigen greater than 10 ng/ml and negative peripheral zone prostate biopsy. J Urol 1996;156:1370-1374.

466. Kamat AM,Lamm DL. Chemoprevention of Urological Cancer. J Urol 161(6);1748-1760 June 1999

467. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impal-pable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transu-rethral resection (stages T1a y T1b) and on needle biopsy (stage T1c) J Urol 1994 : 152:1721-1729

468. Bolla M. Adjuvant hormonal treatment with Radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1999;35(suppl 1)23-26

469.Rambeaud JJ. Intermittent complete androgen blockcade in metastatic prostate cancer. Eur Urol 1999;35(suppl 1):32-36.

470.Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Inter-mittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: A preliminary report. Urology 1995;45:839-845.

471. Bauer JJ, Conelly RA, Sesterhenn IA, Mostofi KF, McLeod DG, Srivas-tava S, Moul JW. Biostatistical modeling using traditional pre-operative and pa-thological prognostic variables in the selection of men at high risk for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer J Urol 1998: 159:929-933.

472. Garnick MB, Campio M, Kuca B, Tomera K. PSA Kinetics: Rates of decline are significantly more rapid following therapy with the GnRH antagonist Abarelix-Depot (A-D), compared to superagonists Lupron®(L) and Zoladex® (Z) in prostate cancer (PrCA) patients (pts). Trabajo # 367. AUA 94th Annual Meeting May 1-6, 1999 The Journal of Urology Vol 161 #4, April 1999.

473. Garnick MB, Tomera K, Campion M, Kuca B, Gefter M. Abarelix-Depot (A-D) a sustained-release (SR) formulation of a potent GnRH pure antagonist in pa-tients (pts) with prostate cancer (PrCA): Phase II Clinical results and endocrine comparison with superagonist Lupron®(L) and Zoladez® (Z). Thirty-fifth annual meeting May 15-18,1999 American Society of Clinical Oncology Program-Proceedings Vol 18,1999.

474. Giovanucci E. Calcium and milk and Prostate cancer: A review of the evi-dence. The Prostate Journal 1(1) 1-7,Jan-February 1999.

475. Kaplan I, Jiroutek M, Henry L, Beard CJ, D´Amico AV. Postprostatec-tomy external beam irradiation The Prostate Journal Vol 1#1 32-37,1999.

476. Montironi R, Pomante R, Diamanti L, Magi-Galluzzi C. Apoptosis in pros-tatic adenocarcinoma following complete androgen ablation. Urol Int 60(suppl 1):25-30,1998.

477. Abbas F, Scardino PT: Why neoadyuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy is unnecesary. Urol Clin North Am 23:587-604 ,1996.

478. O´Leary A: Stress, emotion and human immune function? Psychol Bull 108:363,1990.

479. Scherr DS, Darracott Vaughan E Jr, Wei J, Chung M, Felsen D, All-bright R, Knudsen B. BCL-2 and P53 exxpression in clinically localized prostate can-cer predicts response to external beam radiotherapy. J Urol 162,12-17 July 1999.

480. de la Taille A,Rubin MA, Bagiella E, Olsson CA, Buttyan R, Burchardt T, Knight C, O´Toole KM, Katz AE. Can Perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy. Journal of Urol 162,103-106, July 1999.

481. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonist for prostatic carcinoma. J Urol 161(4),1219-1222 April 1999.

482. Lisle T, MacKenzie S,Ziada A,Harding P, Rosemblum M,Stenner J, Moul J, Crawford ED. Androgen Deprivation therapy using finasteride and low dose fluta-mide to treat PSA failure followiong therapy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate (CaP).J Urol 161(4) 299, April 1999.

483. Hoffman MA, Morgentaler A, de Wolf AC. Free and total testosterone in the evaluation of prostate cancer: Does low free testosterone predispose to more aggressive disease? J Urol 161(4) 321, April 1999.

484. Zisman A, Leibovici D, Siegel YI, Lindner A. Complications and quality of life impairment after ultrasound guided prostate biopsy. A prospective study.J Urol 161(4) 321, April 1999.

485. Chen ME, Kamoi K, Troncoso P, Babaian RJ. New biopsy strategy detects prostate cancer missed by conventional sextant biopsies.J Urol 161(4) 322, April 1999.

486.Wallen EM, Terris MK. Comparison of lateral sextant biopsies to stan-dard sextant biopsies in patients with prostate cancer.J Urol 161(4) 322, April 1999.

487. Cohen S, Rabin BS. Psychologic stress, immunity and cancer. J Natl Can-cer Inst 90:3,1998.

488. Epstein JI, Partin AW, Lecsell K. Prostate cancer sampled on sextant needle biopsy: The significance of cancer in different areas of the prostate. J Urol 161(4) 324, April 1999.

489. Witte M, Morton RA, Cangiano T, de Kernion J, Eastham JA, Meyer F, Fradet Y. Validation of a nomogram for predicting disease recurrence following ra-dical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.J Urol 161(4) 329, April 1999.

490.Zincke H, Iocca AJ, Bergstrahl EJ, Sleazak J, Blute ML. Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer (T2).J Urol 161(4) 332, April 1999.

491. Zippe CD, Pasqualotto FF, Goyal K, Kedia AW, Agarwal A. Impact of ner-ve sparing radical prostatectomy on margin status in low and high risk prostate can-cer. J Urol 161(4) 341, April 1999.

492. Lewis JG, Adams DO. Inflammation, oxidative DNA damage, and carcino-genesis. Environ Health Perspect 76:19-27,1987

493. Rosin MP, Anwar WA, Ward AJ. Inflammation, chromosomal instability and cancer: the schistosomiasis model. Cancer Research 54:1929s-1933,1994

494. Cerutti PA, Trump BF. Inflammation and oxidative stress in carcinoge-nesis. Cancer Cells 3:1-7,1991

495. Cerutti P, Shah G, Peskin A. Oxidant carcinogenesis and antioxidant de-fense Ann NY Acad Sci 663:158-166,1992.

496. Ames BN. Mutagenesis and carcinogensis: endogenous and exogenous fac-tors. Environ Mol Mutagen 14:66-77,1989

497. Ames BN, Gold LS, Willet WC. The causes and prevention of cancer. Proc Natl Acad Sci USA 92:5258-5265,1995.

498. De Marzo AM, Coffey DS, Nelson WG. New concepts in tissue specifity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia Urology 53 (supp3A) 29-40, March 1999

499. Kirk P, Patterson RE, Lampe J. Development of a soy food frecuency questionnaire to estimate isoflavone consumption in US adults. J Am Dietetic Ass .99#5,558-563, May 1999.

500. Lecksell K, Ballentine-Carter H, Epstein JI. Importance of posterolate-ral needle biopsies of the prostate in the detection of prostate cancer.J Urol 161(4) 323, April 1999.

501. Fair WR. Back to the Future-The Role of complementary medicine in uro-logy. J Urol 162#2,411-420,Aug 1999.

502. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ. The value of serum prostate specific antigen before and after radical prostatectomy. J Urol 141:873,1989

503. U.S Department of Health and Human Services. Manejo del Dolor por Cancer. Guia Clínica Práctica #9. AHCPR Publication #94-0592 March 94

504. Giovanucci E, Rimm EB, Ascherio A. Fructose and fruit intake in relation to risk of prostate cancer. Cancer Res.58:442-447,1998.

505. Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives. Publication Nº(PHS)91-50213. Bethesda MD. US Department of Health and Human Services 1990.

506. Abbas F, Scardino PT:Why neoadjuvant androgen deprivation prior to ra-dical prostatectomy is unnecessary. Urol Clin N Am 23:587-604,1996

507. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, Marber-ger M. Urology 54(3) 517-522,Sep 1999

508. Bowling A: Measuring Health: A review of quality of life measurement scales. Buckingham open University Press 1997

509. McCammon KA,Kolm P, Main B, Schellhammer PF Comparative quality of life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer. Urology 54(3)509-516,Sep 1999.

510. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Ditonno P, Ferrari V, Lilui S, Mon-tefiore F, Portoghese F, Spano G for the Italian Prostate Cancer Project. Bicaluta-mide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate

cancer patients: Re-sults of an Italian Prostate Cancer Project Study. J Clin Oncol 17:2027-2038, 1999 ASCO

511. Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Aus G, Lundberg S, Schelin S, Schaia M, Pedersen K. The risk of malignancy in the surgical margin at radical pros-tatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treat-ment. Eur Urology 1996;29:413-49

512. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostate disease: a prospective multicenter clinical trial. Jama 1998:279(19);1542-1547.

513. Davis JW, Kolm Pl, Wright Jr GL, Kuban D, El-Mahdi A, Schellhammer PF. The durability of external beam radiation therapy for prostate cancer: can it be identified. J Urol 162(3) part 1 of 2; 758-761. Sept 1999.

514. Velasco J, Tekyl-Mensah S, Bolton S, Forman JD. Postneoadjuvant hor-mone PSA levels and prognosis in locally advanced prostate cancer. Urology 54(2)325 -328.Aug 1999

515. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable(stT1c) prostate cancer. Jama 271: 368-374,1994

516. Siders DB, Lee F. Histologic Changes of irradiated prostatic carcinoma diagnosed by transuretral ultrasound. Human Pathology 23(4)344-351 April 1992.

517. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ: Tje value of serum prostate specific before and after radical prostatectomy. J Urol 141:873,1989

518. Huland H, Hubner D, Henke RP: Systematic biopsies and digital rectal e-xamination to identify the nerve sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2 prostatic carcinoma. Uro-logy 44:211,1994

519. Proceedings-First International Consultation on Prostate Cancer. Murphy G, Denis L, Chatelain C, Griffiths K, Khoury S, Cockett AT. Monaco-Junio 1996.

520. de Jong FH, Oishi K, Hayes RB, Bogdanowicz JAT, Raatgever JW, van der Maas PJ, Yoshida O, Schoeder FH. Peripheral hormone levels in controls and pa-tients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia: results from the Dutch-Japanese case-control study. Cancer Res 1991:51:3445-50

521. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE. Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. Eur Urol 1994;25:281-7

522. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening J.Am Med Assoc 1993;270:948-54

523. Dugan JA,Bostwick DG, Myers RP,Qian J, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate can-cer. Jama 1996;275:288-294

524. Albertsen PC, Hanly JM, Gleason DF, Barry MJ. A competing risk anali-sys of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. Jama 1998;280:975-980.

525. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. J Pathol Bacteriol 1954; 68:603-616

526. Eskew LA, Bare RL, McCulloch DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol 1997;157:199-203

527. Djavan B, Bursa B, Seitz C, Soeregi G, Remzi M, Basharkhah A, Wolfram R, Marberger M. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), IGF-1 density and IGF-1/PSA ratio for prostate cancer detection. Urology 54(4) 603-606.Oct 1999.

528.Tigrani VS, Bhargava U, Shinohara K, Presti Jr JC. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatec-tomy. Urology 54(4)689-693 Oct 1999

529. Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pa-thological analysis and impact on prognosis. Urology 54(4)682-688 Oct 1999.

530. Richie JP: Management of patients with positive surgical margins follo-wing radical prostatectomy. Urol Clin North America 21:717-723,1994.

531. Stamey TA, Villers AA, McNeal JE et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. J Urol 143:1166-1172 , 1990.

532. Oefelin MG. Serum Testosterone-based luteinizing hormone-releasing hormone agonist redosing schedule for chronic androgen ablation: A Phase I assess-ment Urology 54(4)694-699 Oct 99.

533. Huggins C, Hodges CV; Studies on prostate cancer; effect of castration. estrogen and androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1:293-297,1941.

534. Polascik TJ, Pearson JD, Partin AW. Multivariate models as predictors of pathological stage using Gleason Score, clinical stage and serum prostate-speci-fic antigen. Semin Urol Oncol 1998;16:160-171.

535. Lowentritt BJ, Scardino PT, Miles BJ, Orejuela FC, Schatte EC, Slawin KM, Elliot SP, Kim ED. Sildenafil citrate after radical retropubic prostatectomy J Urol 162(5)1614-1617 Nov 1999

536. Ballentine Carter H. AUA News Sept-Oct 99 Vol 4#5

537. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chain DW, Pearson JD, Walsh PC. The natural history of proression to metastasis and death from prostate cancer in men with PSA recurrence following radical prostatectomy Jama 281:1591,1999.

538. Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the Prostate a nutritional disease? Urology 50:840,1997

539. Di Paola RS, Zhang H, Lambert HG, Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combinations (PC-SPES) in prostate cancer. New Eng J Med 339: 785,1998.

540. Halicka HD, Ardelt B, Juan G. Apoptosis and cell cycle effects inducted by extracts of the chinese herbal preparation PC-SPES. Int J Oncol 11:437,1999.

541. Chung LWK, Chuang GW, Haiyen EZ. Stromal-Epithelial Interaction. Im-plications for prostate tumorigenesis.The Cancer Bulletin Vol 45 #5;430-435 ,1993

542. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a human prostate-specific antigen.Invest Urol 17;159-163,1979.

543. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K: Inter-mittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: A preliminary report. Urology 1995;45:839-845

544. Bruchovsky N, Goldenberg SL, Gleave M, Rennie PS, Akakura K, Sato N: Intermittent therapy for prostate cancer endocrine related. Cancer 1997;4:153-177

545. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Bucley AR, Sullivan LD: Effects of intermitent androgen suppresion on androgen-dependant tumors: Apoptosis and serum prostate specific antigen. Cancer 1993;71:2782-2790.

546. Bastacky SI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocar-cinoma of the prostate Am J Surg Pathol 17(4):336,1993

547. Presti Jr JC. Systematic biopsy of the prostate: 6 just isn´t enough. Contemporary Urology Dec 99 Vol 11 Nº 12, 11-18.

548. Presti Jr JC. How to biopsy the prostate. A.U.A News Nov-Dec 99 Vol 4 #6 27-30.

549. Presti Jr JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systema-tic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trials. J Urol Vol 163 #1 Jan 2000, 163-169.

550. Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ, Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. J Urol Vol 163 #1, 168-171 Jan 2000

551. De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O´Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathological stage. Urology 54#6, 1039-1043 Dec 1999

552. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Rukstalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hoy flushes in men with prostate cancer. Urology vol 55#1, 97-101, Jan 2000.

553. Nickerson T, Pollack M. Bicalutamide(Casodex)-induced prostate regression involves increased expression of genes encoding insulin-like growth factor binding proteins. Urology Vol 54#6 1120-1125. Dec 99

554. Critz FA, Williams H, Holladay CT, Levinson K, Benton JB, Holladay DA, Schnell FJ, Maxa LS, Shrake PD. Post treatment PSA< ó = 0.2 ng/ml defines disease freedom after Radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. Urology 54#6, 968-971, Dec 1999.

555. Penson DF, Litwin MS. Quality of life after treatment for PCa. Contemporary Urology Vol 12 # 2;35-43, Feb 2000

556. Litwin MS, McGuigan KA, Shpall AL et al. Recovery of health-related quality of life in the year after radical prostatectomy:early experience. J Urol 1999;161(2):515-519

557. Lee RW, McQuellon RP, Harris-Henderson K, Case LD, McCullough DL. A peliminary analysis of health-related quality of life in the first year after permanent source interstitial brachyterapy (PIB) for clinically localized prostate cancer. Int. J Radiation Oncology Biol. Phys Vol 46 #1 pp 77-81,Jan 2000

DIRECCIONES EN EL WORLD WIDE WEB (WWW) (INTERNET)

1) NCI´s Cancer NET Cancer Information
   http://wwwicic. nci.nih.gov/ clinpdq/ screening/
   Screening_for_prostate_cancer.html
2) American Cancer Society
   http://www.cancer.org/
3) CoMed Communications Internet Health Forum
   http://www. comed. com:80/stats/index.html
4) AMA Home Page
   http://www.ama-assn.org/

5) Electronic Journal of Surgery
http://www.galactica.it/ejs/
6) UVA Urology
http://www.med.virginia.edu/som-cl/urology/index.html
7) BIOMEDNET
http://BioMedNet.com/
8) Dept of Surgery-Division de Urologia
http://www.interchg.ubc.ca/surgery/urology. html
9) The Urology Channel
http://www.chronicle.org/uro.htm
10) New England Journal of Medicine
http://www.nejm.org/
11)Massachusets Medical Society
http://www.massmed.org/
12) The Countway Medical Web (Harvard)
http://www.med.harvard.edu /webjewels/
13) Journal of Clinical Oncology
http://www.jcojournal. org /
14) Departamento de Urologia (Clínica Mayo-USA)
http://www. urmc.rochester.edu/smd/Uro/home.html
15) British Medical Journal
http://www.tecc.co.uk/bmj
16) American Medical Association
http://www.ama-assn.org/journals/
17) Información al paciente Urologico (U.Iowa)
http://uh.radiology.uiowa.edu/Patients/
18) GemCity Urology
http://www.erinet.com/gcu/
19) Urologic and Male Genital Diseases
http://www.mic.Ki.se/Diseases/c12.html
20) MedScape-Urology
http://www.medscape.com/Home/Medscaoe-Uro/Medscape-Uro.mhtml
21) Avicenna
http://www.avicenna.com/
22) Departamento Medicina. Columbia University.
http://www.cpmc.columbia.edu/
23)Mayo Clinic
http://www.mayo.edu/
24) The WWW Virtual Library:Epidemiology
http://chanane.ucsf.edu/epidem/epidem.html
25) Digital Anatomist Program
http://biostr.washington.edu/ Digital Anatomist. html
26) Oncology Online
http://165.254.130.14:80/
27) Prostate Cancer
http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/101 229.html
28) Hardin MetaDirectory Urology-Nephrology
http://www.arcade.uiowa.edu/hardin-www/md-nephrol.html
29) Medscape
http://www.medscape.com/
30) Renalnet Information Service
http://ns.gamewood. net/ renalnet.html
31) Prostate Pointers
http://rattler.cameron.edu/prostate/prostate.html
32) The Prostate Cancer Infolink
http://ns.ganewood.net:70/11/renalnet
33) Oncolink-University of Penn-Cancer Center.
http://cancer.med.upenn.edu
34) Depto Urologia -Universidad de Illinois
http://godot.urol.uic.edu/indexn.html
35) Digital Journal of Urol
http://www.dju.com/

36) NIDDK Home Page
http://www.niddk.nih.gov/
37) Yahoo-Urology Research
http://search.yahoo.com/bin/search?p=Urology/
38) Yahoo Health-Medicine-Urology
http://www.yahoo.com/Health/Medicine/Urology/
39) Netscape-Prostate Pointers
http"//rattler.cameron.edu/prostate/prostate.html#rbabain
40) BPH practice guidelines
http://text.nlm.nih.gov/
41) Medical Matrix
http://www.slackinc.com/matrix/
42) National Library of Medicine
http://www.nlm.nih.gov
43) Prostate Cancer NCI physician guide:
http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/101229.html
44) Urologic Clinical Trials:
http://www.centerwatch.com
45) The Urology Page
http://home.pi.net/~noordzij/uroeng.html
46) Current opinion in Urology
http://www.routledge.com/rapid/courol.html
47) Yale Library-Urology
http://info,med.yale.edu/library/resources/urology/
48) Prostate Cancer Screening
http://kpt1.tricon.net/Personal/wesley/prostate
49) Prostate Cancer Update
http://prostate.urol.jhu.edu/pcupdate/pcupdate.html
50) Internet Grateful Med
http://igm.nlm.nih.gov/
51) HyperDoc: National Library of Medicine (NLM)
http://www.nlm.nih.gov/
52) Tulane Cancer Center Home Page
http://www1.omi.tulane.edu/cancer_center/homepg.htm
53) Oncology Case Reports and Review
http://www.roxane.com/Roxane/RPI/Newsletter/MDA/v10n3.html
54) Prostatitis
http://www.prostate.org
http://www.fullfeed.com/prosfnd/
55) Prostate Cancer Home Page
http://www.cancer.med.umich.edu/prostcan/prostcan. html
56) Genetics Education Center
http://www.Kumc.edu/GEC
57) Human Genome Program
http://www.er.doe.gov/production/oher/hug_top.html
58) The natural History of Genes
http://raven.umnh.utah.edu/
59) Understanding Gene Testing
http://www.gene.com/ae/AE/AEPC/NIH/index.html
60) Dialog Medical
http://www.dialogmedical.com
http://www.dialogmedical.com/insurers.htm
61) Medifor
http://www.medifor.com
62) Lippincontt William&Wilkins
http://www.mdconsult.com
63) Patient Education Institute
http://www.patient-education.com
64) Micromedex
http://www.micromedex.com
65) In-Forms
http://www.in-forms.com

66) Clinical Reference Systems
http://www.patienteducation.com
67) Uroweb
http://www.uroweb.org/
68) American Urological Association
http://auanet.org/
69) Current Opinion in Urology
http://www.chapmanhall.com/ur/default.html
70) Infections in Urology
http://www.medscape.com/SCP/IIU/public/journal.IIU.html
71) Digital Urology Journal
http://www.duj.com/
72) Doctor´s Guide
http://www.docguide.com/default.htm
73) Uronet
http://www.uronet.org/index.html
74) Urolog
http://www.urolog.ni
75) Johns Hopkins Medical Institutions
http://www.welch.jhu.edu/research/prostatopathy.html
76)Prostate Cancer Services University of Michigan
http://www.cancer.med.umich.edu/prostcan/prostcan.html
77) Prostate Center of South Florida
http://www.netpoint.net/prostate/
78) Screening for Prostate Cancer
http:// cait.cpmc.columbia.edu/texts/gcps/gcps0020.html
79) Prostate Dictionary, CoMed Communications Inernet Health Forum
http://www.comed.com/Prostate/Glossary.html
80) Basic and Clinical Aspects of Prostate Cancer, Security APL.
http://www.secapl.com/prostate/top.html
81) European Urology
http://www.karger.ch/journals/eur/eurdes.htm
82) Journal of Urology
http://www.wwilkins.com/urology/
83) My prostate cancer and me:Dealing with prostate cancer
http://www.eden.com/~myprscan/
84) Urology Channel. Chronicle of Urology& Sexual Medicine
http:www.chronicle.org/uro.htm
85) Urology International
http://www.urol-int.org/
86) Urology News Online
http://www.uronews.com/
87) Urology Times
http://www. modernmedicine.com/ut/index.html
88) Urology NewsPage
http://www.newspage.com/NEWSPAGE/cgibin/walk.cgi/NEWSPAGE/info/d15/d8/d51/
89) Alt.support.cancer.prostate
90) Prostate Cancer Research Foundation
http://www.giga.net.au/org/prostate/
91) urologiaaldia.com
editor: Dr Julio Potenziani

GLOSARIO DE TERMINOS REFERENTES A ENFERMEDADES PROSTATICAS

1) Función normal del músculo detrusor

Cuando durante la fase de llenamiento vesical, el contenido de la vejiga aumenta en volumen, sin tener un aumento significativo en la presión del detrusor, lo cual es llamado acomodación cuando no se producen contracciones involuntarias del detrusor, inclusive al ser provocadas y cuando en la fase de vaciamiento normal, ésta se alcanzará por una contracción mantenida y voluntaria del músculo detrusor, la cual podrá ser suprimida de manera voluntaria. Esta función "normal" del músculo detrusor se denomina "función estable".

2) Función hiperactiva del músculo detrusor

Se habla de función hiperactiva del musculo detrusor, cuando durante la fase de llenamiento, hay contracciones involuntarias del músculo detrusor, las cuales pueden ser espontaneas o provocadas y no pueden ser suprimidas por el paciente. .

3) Detrusor inestable o Vejiga hiperactiva

Condición del músculo detrusor donde podemos demostrar objetivamente la presencia de contracciones no inhibidas del músculo detrusor, provocadas o espontáneas, de una magnitud de por lo menos 15 cm de agua de presión, ocasionando sintomas de urgencia, frecuencia, nocturia e incontinencia de urgencia, que se producen durante la fase de llenamiento vesical, mientras el paciente intenta inhibirlas.

4) Hiperreflexia del detrusor

Es la hiperactividad del musculo detrusor debido a disturbios del mecanismo de control del sistema nervioso central (transtornos neurologicos), por lo cual debemos confirmar la evidencia objetiva de la patología neurológica para poder hacer el diagnóstico de hiperreflexia del detrusor.

5) Vejiga de poca distensibilidad

Es la relación existente entre volumen urinario almacenado en la vejiga y la presión generada por dicho volumen. La vejiga tendrá con bajo volumen almacenado una elevación sustancial de la presión intravesical, con la generación de sintomatología urinaria (urgencia, frecuencia, nocturia, incontinencia de urgencia)

6) Función Hipoactiva del detrusor

Es la contracción del músculo detrusor con magnitud y duración inapropiada para poder lograr el vaciamiento vesical de manera eficaz y en un tiempo apropiado.

La hipoactividad del detrusor se evalúa en la fase miccional, en cambio la hiperactividad del detrusor se evalúará en la fase de llenamiento vesical.

9) Vejiga de gran distensibilidad

Condición existente, cuando la relación volumen-presión de la vejiga es referida como de gran capacidad (altos volumenes de orina) con mínimos cambios en su presión, con volumenes residuales urinarios altos, que paradojicamente podrían ocasionar tambien urgencia, frecuencia, nocturia e incontinencia por rebosamiento e infecciones urinarias.

10) Contractilidad normal del detrusor

Cuando una micción normal es lograda por una contracción del músculo detrusor, iniciada voluntariamente, sostenida y que podría ser suprimida voluntariamente.

11) Mecanismo de cierre uretral normal

Cuando se mantiene una presión positiva de cierre uretral durante la fase de llenamiento vesical, aún en presencia de una presión abdominal aumentada.

12) Mecanismo hiperactivo de cierre uretral

Mecanismo de cierre uretral que se contrae involuntariamente al mismo tiempo que ocurre una contracción del detrusor, o tambien que falla en su relajación al intentarse una micción.

13) Discinergia detrusor-esfinter

Condición que se produce cuando hay una contracción del músculo detrusor paralela a una inapropiada contracción de la uretra, o de los músculos estriados periuretrales

14) Discinergia detrusor-cuello vesical ó Discinergia del esfinter interno.

Condición que se produce en la fase de vaciamiento vesical, con una contracción del detrusor combinada con una falla en la apertura del cuello vesical.

15) Urgencia Motora

Condición urologica en la que se presentan contracciones vesicales involuntarias por hiperactividad del detrusor (vejiga hiperactiva), producidas por una serie de factores neurogenicos, no neurogenicos y miogénicos que condicionan la percepción de que se producirá una pérdida urinaria involuntaria si la micción no se realiza con celeridad.

16) Urgencia Sensorial

Condición urologica donde se presenta un estado imperioso de orinar producto de un estado de hipersensibilidad vesical, uretral o vesicouretral, originandose urgencia urinaria que se produce anormalmente a bajos volumenes de llenamiento vesical con dolor o molestias que mejoran al vaciar la vejiga o que desencadenará un deseo constante de orinar que en muchas ocasiones no se mejorará con el vaciamiento vesical (Stephenson-Mundy), sin mostrar en ocasiones evidencias cistométricas-objetivas de hiperactividad vesical.

Debida a un estado de hipersensibilidad de las terminaciones propioceptivas y nociceptivas de la pared muscular vesical, por motivos variados (inflamación de diversas etiologías, infecciones urinarias, antecedentes quirurgicos, antecedentes de tratamientos quimioterápicos, antecedentes de radioterapia, calculos, cistitis intersticial, tumores vesicales, entre otros)

17) Incontinencia de urgencia motora

Condición urológica en la que se presenta perdida involuntaria de orina, debido a contracciones vesicales involuntarias, como parte de un sindrome de hiperactividad vesical, asociadas a una sensación de urgencia y producidas usualmente por numerosas afecciones entre las que destacan las afecciones que obstruyen el trayecto de salida vesical, como por ejemplo, el crecimiento prostático benigno u otros estados obstructivos, asi como estados de vejiga de senectud, debido a hipertrofia y alteraciones microestructurales de la musculatura vesical, las cuales detallaremos más adelante.

18) Urgencia urinaria

Deseo inminente de orinar, caracterizado porque el paciente tiene la sensación de que subitamente, su vejiga urinaria está llena y que esto provoca unas intensas ganas de orinar, las cuales no están avisadas como de costumbre. Todo ésto podría originar episodios de incontinencia urinaria, con las consecuencias personales y sociales que esto acarrea.

19) Incontinencia de urgencia sensorial

Es la pérdida involuntaria de orina, asociada con estados de hipersensibilidad de las terminaciones propioceptivas y nociceptivas de la pared muscular vesical, por motivos variados (inflamación de diversas etiologías, infecciones urinarias, antecedentes quirurgicos, antecedentes de tratamientos quimioterápicos, antecedentes de radioterapia, calculos, cistitis intersticial, tumores vesicales, entre otros).

20) Incontinencia urinaria por rebosamiento

Es la perdida de orina asociada con vaciamiento incompleto o deficiente vesical, debido a una contractilidad disminuida del musculo detrusor o a obstrucción de la salida vesical, ocasionando altos residuos urinarios con la posibilidad de perder orina por rebosamiento.

21) Hipercontractilidad del detrusor con contractilidad vesical deficiente (HVCD)

Estados de hiperactividad vesical, pero con caracteristicas propias, donde los pacientes presentan contracciones involuntarias del músculo detrusor, pero deben esforzarse mucho para poder vaciar completa o incompletamente su vejiga, por cuanto las presiones intravesicales generadas, son de poca fuerza, con la presencia de elevados niveles de orina residual.

22) Distensibilidad vesical

Definido como el cambio de volumen por unidad de cambio de presión durante el llenamiento vesical en la cistometría (estudio urodinámico), indicando la función de almacenamiento de la vejiga (ICS 1976).

23) Sensibilidad vesical

Valora la sensibilidad propioceptiva, que informa de la tensión y contracción de las paredes vesicales y la sensibilidad exteroceptiva o nociceptiva, que informa del dolor, toque y temperatura.

24) Capacidad vesical orgánica

Cantidad total de orina que puede almacenar la vejiga durante una evaluación cistométrica. Sabemos que la capacidad de un adulto es aproximadamente de 400-550 ml, en vejigas normales.

25) Capacidad vesical funcional

Cantidad de orina que puede almacenar la vejiga urinaria, durante la fase de llenado vesical, hasta tener intensas ganas de orinar. Usualmente la capacidad orgánica es superior a la capacidad funcional, sobre todo en presencia de factores como la edad, la obstruccion de la salida vesical y de las enfermedades que afectarán la distensibilidad vesical.

26) Máxima capacidad cistométrica

Volumen en el cual el paciente siente que no puede retardar más la micción.

27) Estabilidad del detrusor

Es la habilidad del músculo detrusor para permanecer relajado e inactivo durante el llenamiento urinario vesical, aun cuando se realicen maniobras provocativas de la contractilidad vesical.

28) Contracciones no inhibidas del musculo detrusor (CNI)

Contracciones del musculo detrusor que se suceden en la fase de almacenamiento o llenamiento vesical y que el paciente intenta suprimirlas, sin poderlo lograr y que deben alcanzar una presión mayor de 15 cm de agua.

29) Frecuencia urinaria

Condición que se presenta cuando el paciente orina más de 8 veces al dia.

30) Nocturia

Condición que se presenta, cuando el paciente se levanta 2 ó más veces a orinar por la noche, una vez que ya se había dormido, lo cual tendrá como variable la edad del paciente.

31) Indice de Nocturia (iN)

Se define como el volumen urinario nocturno, dividido por la capacidad vesical funcional, éste indice cuantificará la sobreproducción urinaria nocturna, relacionada a la capacidad de almacenamiento vesical. Mientras más alto sea el iN, más intensa será la nocturia.

32) Poliuria nocturna

Volumen urinario nocturno, que represente más del 35% del volumen urinario total en 24 horas.

33) Poliuria

Volumen urinario total en 24 horas que supere los 2.500 ml

34) Vejiga balanceada

Aquella vejiga que se vacía bien de orina y con un residuo urinario postmiccional, menor del 10 al 20% de la capacidad vesical o menos de 100 ml, aun teniendo una presión del detrusor aumentada, bien sea por una baja distensibilidad o por hiperactividad vesical (Bors-Comarr-Hackler)

35) Incontinencia urinaria

La condición en la cual las perdidas involuntarias de orina representan un problema social e higiénico y son objetivamente demostrables (Sociedad Internacional de Continencia)1976.

36) Incontinencia urinaria de esfuerzo (IOE)

Es la perdida involuntaria de orina, cuando la presión intravesical excede y supera la presión máxima de cierre uretral, pero en ausencia de actividad contractil del detrusor (Sociedad Internacional de Continencia)

37) Prevalencia e Incidencia en Incontinencia urinaria

La “Prevalencia” de la incontinencia urinaria, se define como el número de casos totales de incontinencia urinaria, en un cierto período de tiempo.

La “Incidencia” de la incontinencia urinaria, es el número de nuevos casos de incontinencia urinaria, sobre un cierto periodo de tiempo.

38) Hiperplasia Prostatica benigna (HPB)

Termino anatomopatológico que describe el aumento de volumen de organo o tejidos, debido a un aumento en el numero de células, de dicho organo o tejidos.

39) Crecimiento prostático benigno (CPB)

Termino utilizado en nuestro libro para describir el aumento de volumen prostático (usualmente de la zona anatomotopográfica de transición (ZT) de McNeal) de causas benignas y por arriba de 20 gramos.

40) Sindromes de Prostatitis

Conjunto de signos y sintomas que se presentan en pacientes con inflamación-infección de la glandula prostática que abarcan las esferas sexuales, urinaria y del dolor con caracteristicas agudas y/o usualmente cronicas

41) Antígeno Prostático Especifico (PSA ó APE)

Glicoproteina con cadena unica de 237 aminoacidos y 4 cadenas laterales de carbohidrato con un peso molecular de 34 (KDa) que está producida por el componente epitelial prostático (acinos y conductos) que se elevará en casos de crecimiento prostatico benigno (CPB), en cancer prostatico (CaP) o en casos de sindromes de prostatitis. Es un marcador prostatico “prostato especifico” más que “cáncer especifico”.

42) Sintomas prostaticos (Prostatismo)

Manifestaciones clinicas urinarias variadas, anteriormente llamados sintomas irritativos y/o obstructivos, hoy denominados respectivamente sintomas de llenamiento vesical y sintomas de vaciamiento vesical. Se producen por causas o compo-nentes del musculo detrusor; por componentes mecanicos debido a causas organicas por el aumento de volumen de la glandula prostática; por componentes dinamicos debido al aumento del tono muscular liso prostatico (estroma) bajo acción adrenergico y por componentes biosicosociales en relación a la acción del medio ambiente fisico-emocional circundante, que alterarán todos ellos en mayor o menor grado, la calidad de vida del paciente afectado.

43) Orina residual postmiccional (RPM)

Volumen urinario que queda en la vejiga inmediatamente posterior a una micción. No deberá superar los 100 ml, o no superar el 25% de la capacidad total funcio-nal de la vejiga. Presenta una gran variabilidad individual. Valorará la eficacia miccional y es un examen util en la practica clinica diaria desde el punto de vista dinámico-funcional.

44) Cuestionario de Sintomas Prostaticos (AUAss,IPSS,SPSP)

Cuestionario de preguntas que toma en cuenta aspectos como el vaciamiento urinario, frecuencia urinaria, intermitencia del chorro urinario, urgencia urinaria, afectación de la calidad de vida, tenesmo vesical, capacidad contractil del musculo detrusor y nocturia. Deberán ser claros, concisos,válidos, sin inferencia y adaptados al área geográfica del paciente.

45) Glandula Prostática

Glandula sexual accesoria del sistema reproductor masculino, ubicada inmediatamente por delante del recto, rodeando la uretra prostatica y por debajo de la vejiga urinaria con componentes epiteliales (glandulares) y componentes estromales (musculatura lisa), produciendo el liquido prostatico (40% del fluido seminal total del eyaculado) con propiedades sobre la movilidad y capacitación espermatica en el area fecundativa, asi como produciendo un factor antibacteriano urinario (FAB) y produciendo el antigeno prostatico especifico (PSA) de tanta utilidad en la practica clinica urologica diaria, en relación a la pesquisa y detección del cáncer prostatico precoz.

46) Andrógenos

Hormonas responsables de las caracteristicas masculinas y del desarrollo y funcionamiento de los órganos sexuales masculinos. Juegan tambien un rol fundamental en el desarrollo del crecimiento prostatico benigno (CPB) y del cáncer de próstata(CaP).

47) Apoptosis

Proceso bioquimico fundamental de eliminación selectiva y controlada de la po-blación celular dentro de organismos multicelulares durante la diferenciación y desarrollo celular normal.

48) Epidemiología Descriptiva

Descripción de la incidencia, mortalidad y prevalencia de una enfermedad determinada tomando en cuenta personas,lugares y tiempo.

49) Epidemiología Analitica

Causas que podrían originar una enfermedad, lo cual estaría intimamente ligado a criterios de prevención (profilaxis) de la misma.

50) Medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos

Medicamentos que bloquean los efectos alfa-1 adrenergicos sobre la salida vesical, ocasionando relajación de la musculatura lida del cuello vesical y de la uretra prostatica, asi como relajación del componente estromal de la glandula prostatica (musculo liso) a nicel de la capsula prostatica y de la glandula en sí, ocasionando una mejoría subjetiva y objetiva de los sintomas urinarios ocasionados por la obstrucción dinamica-funcional o estatica-orgánica de la salida vesical, mejorando con ello la calidad de vida (QOL) del paciente afectado.

51) Patogenia del crecimiento prostatico benigno (CPB)

Resulta del balance entre la proliferación celular y la muerte celular programada o apoptosis.

Cuando se alteran los factores reguladores, éste balance o equilibrio se rompe y se producirá o bien el crecimiento prostatico benigno, o bien el cancer prostatico en relación a la interacción de gran numero de factores exogenos y endogenos.

52) Componentes Fisiopatologicos responsables de la sintomatología urinaria de vaciamiento (obstructiva) o de llenamiento (irritativa).

Los conponentes fisiopatologicos son: el componente propio del musculo vesical(detrusor), el componente obstructivo-organico-estatico por aumento del volumen de la glandula prostatica, el componente obstructivo-funcional-dinamico conformado por el aumento del tono de la musculatura lisa contenida en el estroma de la glandula prostatica, en la capsula prostatica, en el cuello vesical y en la uretra prostatica por aumento de la actividad alfa-1 adrenergica y por ultimo el componente biopsicosocial por la relación negativa entre la tensión-angustia de la vida moderna y nuestro sistema nervioso neurovegetativo.

53) RTUP (Resección TransUretral de Prostata o prostatectomia endoscopica)

Procedimiento quirurgico de cirugia mayor que consiste en la extracción de la zona de transicion de la glandula prostatica (antiguamente denominado lobulos laterales y/o lobulo medio de Lowsley o adenomas prostaticos), dejando la zona periferica, la cual hay que seguir controlando de por vida para despistaje de infecciones y del cancer prostatico, a través de asas de electrocorte, con una sistematica particular. Es el procedimiento considerado mundialmente como el “Gold Standart” de los tratamientos para el alivio de la salida vesical obstruida.

54) Radio estroma-epitelio

Relación existente en una glandula prostatica entre el contenido de elementos estromales (musculatura lisa) y elementos glandulares (epitelio) y que variará de a-cuerdo a las circunstancias.

Pacientes normales prostaticos el 40% será estroma (musculo liso) y el 60% será glandula (epitelio).

En pacientes con crecimiento prostatico benigno el 50% será estroma (musculo liso) y el 50% será glandula (epitelio).

En pacientes sometidos a RTUP habrá mas estroma que epitelio. En pacientes operados por cirugia abierta (no endoscopica) habrá mas epitelio que estroma, tomando en cuenta que serán glandulas prostaticas grandes (por arriba de 40 a 50 gramos).

Pacientes jovenes tendrán un radio estroma-epitelio alto, pacientes viejos tendrán un radio estroma-epitelio bajo.

El radio estroma-epitelio tiene y tendrá repercusiones en la sintomatología clínica del paciente, en el pronostico del paciente y sobre todo en la terapeutica a utilizarse para el alivio de la sintomatologia urinaria baja, por una salida vesical obstruida.

55) Sintomas urinarios obstructivos (de vaciamiento vesical)

Aquellos sintomas que se producen al tener un impedimento a la libre salida de orina por la salida vesical (cuello vesical) y son: vacilación urinaria, chorro disminuido de grosor, goteo urinario terminal, retardo urinario inicial, chorro intermitente, pujo miccional, micción prolongada y grados diversos de retención urinaria.

56) Sintomas urinarios irritativos (de llenamiento vesical)

Aquellos sintomas que se producen al tener la vejiga urinaria una dificultad funcional u orgánica en adaptarse a volumenes crecientes de orina en su interior por defectos en la distensibilidad o complacencia vesical y son: nocturia, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia bien sea diurna o nocturna, volumenes urinarios miccionales reducidos, dolor miccional suprapubico.

57) Hiperactividad Vesical

Condición urologica caracterizada por la presencia de sintomas urinarios de urgencia urinaria, frecuencia urinaria diruna y/o nocturna, nocturia e incontinencia de urgencia, provocados por una fase de llenado o almacenamiento vesical comprometida (distensibilidad limitada) y con la aparición cistometrica y clinica de contracciones vesicales involuntarias y no inhibidas, es decir, se presentarán elevaciones de la presion intravesical de manera involuntaria y por arriba de 15 cm de agua y con el paciente tratando en todo momento de inhibirlas o dominarlas, a través de la acción del piso pelvico muscular (Potenziani)

58) Calidad de vida (QoL)

Bienestar fisico, mental y social que pudiera tener el paciente y no enfocado solamente en la eliminación del factor patologico (enfermedad o condición nosologica que sufra el paciente). WHO (Organización Mundial de la Salud=OMS).

Representa la respuesta individual a los efectos de la enfermedad sobre la esfera fisica, mental y social del paciente sobre su vida diaria que tendrá influencia sobre la satisfacción personal de cada persona en relación a las circunstancias de su vida (Bowling 1997)

59) SPSP (Score Potenziani de Sintomas Prostáticos)

Adaptación del autor de un Score o Cuestionario de sintomas prostaticos con el objetivo de que el paciente entienda mejor las preguntas allí formuladas, por tener un lenguaje adaptado (autoctono) a nuestra región y poder con ello reflejar de manera mas precisa el status de la sintomatología urinaria, de sus molestias y del alcance de las mismas, sobre su calidad de vida diaria, sobre los alcances negativos de dichos sintomas en su ambito social, familiar y laboral y además sobre su esfera sexual para poder obtener como resultado una puntuación más precisa, más fidedigna y por ende más utilizable en los aspectos referentes al tratamiento.

60) Flujometria urinaria (Uroflujometría-Estudio Urodinamico)

La Uroflujometria es el volumen de orina expelido por unidad de tiempo y expresado en mililitros por segundo(ml/seg).

Es un test no invasivo, de fácilaplicación, que nos sirve como uno de los indicadores de una posible obstrucción urinaria de la salida vesical. No debemos darle a ella un valor absoluto, sino supeditada a otros hallazgos dentro de los estudios del paciente.

61) Estudios de Flujo-Presión (Estudio Urodinamico)

Estudio que determina dentro de las pruebas urodinamicas la presencia de obstrucción urinaria de la salida vesical de manera inequivoca, al tener una Qmax (flujo pico) por debajo de 12 cc/seg y una presión del detrusor por arriba de 40 cm de agua.

62) Cistometria de llenamiento (Estudio Urodinámico)

Parte del estudio urodinamico y su función es determinar la respuesta del musculo detrusor al llenamiento vesical bien sea con agua o con CO2, valorando entonces la sensibilidad, la distensibilidad o compliance vesical, la contractilidad y la presencia de hiperactividad o hipoactividad vesical.

63) Vejiga de esfuerzo

Estado patologico del musculo detrusor con alteraciones histologicas, endoscopicas y clinicas, producido por la obstrucción urinaria infravesical (o de la salida vesical) de duración variable y cuyas repercusiones serán diferentes para cada paciente y que podemos constatar radiologicamente, endoscopicamente y clinicamente a través de respuestas particulares (anormales) del musculo detrusor al llenado vesical(contracciones no inhibidas del musculo detrusor) con hiperactividad vesical, que se evidenciará en la cistometria de llenamiento y en el desarrollo de sintomas caracteristicos de hiperactividad vesical (frecuencia urinaria diurna/nocturna), nocturia, urgencia urinaria e incontinencia urinaria de urgencia).

64) Signos endoscopicos de Vejiga de esfuerzo

Veremos en la endoscopia los siguientes signos caracteristicos de una vejiga de esfuerzo. Trabeculaciones delgadas, moderadas o gruesas (engrosamiento de los haces musculares lisos del musculo detrusor) que persistan a pesar del llenado vesical (es decir con la vejiga distendida a su maxima capacidad), además de la presencia de diverticulos vesicales de boca estrecha y/o de boca ancha y de saculos vesicales.

65) Tratamientos Minimamente Invasivos en el Crecimiento Prostatico Benigno

Son procedimientos terapeuticos “supuestamente” no quirurgicos, simples, que deberían causar muy poca morbilidad, que no deberían necesitar anestesia general o por lo menos anestesia peridural, o

anestesia local, o sedación profunda, aceptado por los pacientes y supuestamente con menos complicaciones que las que podrían ocasionarse por los procedimientos clasicos (RTUP y/o prostatectomia retropubica) y con una mejoría clinica similar a los procedimientos clasicos ya previamente mencionados. En la practica diaria no han resultado tan simples, no estan tampoco exentos de morbilidad, muchos procedimientos terminan necsitando anestesia inclusive general o peridural y no está tampoco exenta de complicaciones. Ademas de que en un porcentaje bajo de casos obtienen una mejoría clinica similar a los procedimientos clasicos ya previamente mencionados.

66) Screening-Despistaje en Cáncer Prostático

Es el examen de personas voluntarias, aparentemente sanas de la población general, para separarlos en grupos con alta y con baja probabilidad de tener un cancer determinado. Es decir se refiere a la detección de una enfermedad determinada, en la población general.

67) Detección precoz en Cáncer Prostático

Procedimientos por los cuales se deberá diagnosticar la enfermedad de manera precoz para poder cumplir con el objetivo de ser efectivo y útil, pero tambien deberá facilitar que se pueda iniciar el tratamiento al momento del diagnostico precoz para poder mejorar los resultados y pronosticos. De otro modo, tanto el diagnostico como el tratamiento se haría tardiamente con las repercusiones obvias en el pronostico de dichos pacientes.

Evaluación de pacientes en el consultorio del médico-urólogo, con la puesta en practica de una serie de pruebas de laboratorio y examenes urologicos relacionados al cancer de prostata (ecosonografía prostatica endorrectal, con la practica de biopsias prostaticas por trucut).

68) Sensibilidad poblacional en pacientes con Cáncer

Porcentaje positivo por Test, entre todos los individuos que tengan la enfermedad.

$$S = \frac{\text{Número de pacientes con cáncer que tienen un test positivo}}{\text{Número de pacientes con cáncer}}$$

69) Especificidad poblacional en pacientes con Cáncer

Porcentaje negativo por test entre todos los individuos que no tienen la enfermedad.

$$E = \frac{\text{Número de pacientes sin cáncer que tienen un test negativo}}{\text{Número de pacientes sin cáncer}}$$

70) Prevalencia

Prevalencia de una enfermedad, es la incidencia de duración preclínica.

71) Valor Predictivo Positivo

Es el porcentaje con test positivos de quienes tienen la enfermedad. Su formula es la siguiente:

$$VPP = \frac{\text{Sensibilidad x Prevalencia de la Enfermedad}}{(\text{Sensibilidad x Prevalencia})+(1-\text{Especificidad}) \text{ x } (1-\text{Prevalencia})}$$

72) Porcentaje de Falso positivo

Determinado por el porcentaje de pacientes conocido de estar libres de la enfermedad en quienes el marcador determinado resultó positivo.

73) SEER

Surveillance, Epidemiology and End Results Program

74) Estudios doble ciego

Es un sistema de conducción de pruebas clínicas el cual previene, que el paciente o el médico, que están llevando a cabo un tratamiento determinado, conozcan que pacientes están recibiendo un determinado tratamiento, que se está evaluando y que pacientes están recibiendo placebo.

75) Estudios multicentricos

Son estudios que se llevan a cabo en más de un centro de salud reconocido o un organismo o institución de investigación, los cuales están reclutando pacientes para la realización de pruebas especificas, las cuales están sujetas a un protocolo previamente establecido y donde todos están de acuerdo.

76) Estudios Fase I

Son estudios o pruebas preliminares, tal vez de 10 o 20 pacientes, designados para observar si una nueva droga podría ser administrada de manera segura a seres humanos y si fuera así, cuales son las dosis más altas que un paciente pudiera tolerar. No son estudios hechos para saber si un determinado fármaco tiene o no algun tipo de actividad clínica.

77) Estudios Fase II

Son estudios o pruebas que se realizan tambien sobre un escaso número de personas (20 a 50), designados para observar si la dosis de un fármaco determinado el cual conociamos que era tolerado desde las pruebas de la fase I, podían de hecho, demostrar actividad en el tratamiento de una enfermedad específica. Hay que aclarar, que en tales pruebas se pueden utilizar una o mas dosis del nuevo fármaco en estudio.

78) Estudios Fase III

Son estudios o pruebas que se realizan sobre un extenso numero de pacientes, y están designadas para probar que un tipo particular de terapia es tan bueno o me-jor que alguna forma de terapia estandar o ya establecida.

En éstos estudios se pueden comparar nuevos fármacos o inclusive se pueden comparar diferentes tipos de tratamiento para una determinada enfermedad, como por ejemplo el cáncer (tipos de radioterapia entre sí, o tipos de radioterapia con procedimientos quirurgicos).

79) Placebo

Son sustitutos inactivos o inertes, hechos para pasar por la droga activa, sin que ni el paciente ni el médico, sepan cuando están administrando el fármaco verdadero o el placebo.

80) Protocolo

Son las bases estructuras y predeterminadas, de una prueba clínica que se vaya a realizar.

Son las reglas que deben regir la actividad de los investigadores, para llegar al diagnostico, tratamiento y evaluación de pacientes enrolados dentro de un determinado programa investigativo.

81) Randomizado

Es la manera de distribuir diferentes opciones terapeuticas entre grupos de pacientes, de manera que cada paciente que entra al protocolo de estudio, tiene un determinado chance de recibir cualquiera de las opciones terapeuticas, siendo confrontadas unas con otras.

El Baylor College(Houston-Texas) y la Stanford University (Palo Alto-California), definen los siguientes conceptos:

82) Cancer clinicamente “no importante”

Tumores pequeños (0.5 cc o menos) confinados a la próstata, con un score Gleason, grado 4 o 5, como componente secundario y nunca como componente primario, con excelente pronóstico con o sin tratamiento.

83) Cancer clinicamente importante “CURABLE”

Tumores mayores de 0.5 cc, pobremente diferenciados con un score Gleason grado 4 ó 5, como componente primario o secundario, cancer confinado a la prostata, o enfermedad con extensión microscópica extracapsular. Aun cuando no todos los tumores son "curados" por la prostatectomia radical, su pronóstico es bueno. La tasa de"no progresión” a 5 años es de aproximadamente 85%.

84) Cancer clinicamente importante “AVANZADO”

Sin considerar volumen o grado, es todo aquel cancer con extensión extracap-sular, en los márgenes quirurgicos de resección invasión de vesiculas seminales, o ganglios linfáticos pélvicos. Son canceres de pobre pronóstico. La tasa de "no progresión" a 5 años fué del 40%.

El John Hopkins Hospital-Baltimore, define los siguientes conceptos en canceres prostáticos no pal-pables (T1a-T1b-T1c)(Epstein-Walsh)

85) Tumor insignificante

Tumor con un volumen menor de 0.2cc, confinado dentro de la glandula, con vesiculas seminales intactas y ganglios ileopelvicos negativos, sin penetración capsular y con un score Gleason por debajo de 4 ó 5.

86) Cancer prostatico significativo

Tumor que tiene un score Gleason 4 ó 5 con cáncer en más de 3 cilindros de la biopsia o cualquiera de los cilindros con más del 50% ocupado por tumor.

87) Tumor mínimo

Volumen tumoral entre 0.2 cc y 0.5 cc. Tumor confinado a la glandula. Se denominó minimo y no insignificante, por cuanto aproximadamente un 8 a 10% podrían tener penetración capsular, vesiculas seminales intactas, ganglios ileopelvicos negativos, score Gleason por debajo de 4 ó 5.

88) Tumor moderado

Volumen tumoral de 0.5 cc o más. Presentan penetración capsular focal, con un score Gleason menor de 7. Pero tambien se pueden presentar con penetración cap-sular bien establecida (no focal) con un score Gleason menor de 7 y margenes quirurgicos negativos para tumor.

89) Tumor avanzado

Tumor prostático, con penetración capsular bien sea focal o bien establecida, con score Gleason de 7 o más, o bien penetración capsular establecida con margenes quirurgicos positivos, o con vesiculas seminales positivas o con ganglios linfáticos ileopelvicos positivos.

Clasificación clinico-patologica, define los tumores insignificantes en:

90) Cancer limitado

Con 3 cilindros prostáticos como mímino, en la biopsia ó menos de 3 cilindros involucrados y score Gleason por debajo de 4 ó 5 y con volumen tumoral en los cilindros menor del 50%.

91) Cancer muy limitado

Con 3 cilindros prostaticos como minimo, en la biopsia ó la presencia de cancer en 1 de los cilindros y con un volumen menor de 3mm y con un score Gleason por debajo de 4 ó 5.

92) Cancer insignificante

Cancer limitado, con PSA densidad menor de 0.1 ó cancer muy limitado con PSA densidad (PSAd) mayor de 0.15

93) Resultados patologicos favorables

Enfermedad organo-confinada: score Gleason por debajo de 7, sin penetración capsular. Enfermedad tumoral dentro de los limites de la próstata, sin sobrepasar la capsula prostatica.

94) Resultados patologicos desfavorables

Score Gleason de 7 o más, con penetracion capsular, invasion de vesiculas seminales o compromiso de ganglios linfáticos.

Ballentine-Carter del Johns Hopkins(Baltimore) menciona las siguientes definiciones

95) Cancer insignificante

Son tumores menores de 0.2 a 0.5 cc, sin componentes pobremente diferenciados en su histología, con muy baja posibilidad de progresión.

96) Cancer insignificante en el especimen de biopsia

No tener un score Gleason de 4 o 5, tener menos de 3 especimenes involucrados con cancer, no tener más del 50% de un especimen involucrado con cancer y tener una densidad de PSA (PSAd) menor de 0.15.

97) Casos verdaderamente negativos para cancer

Test negativos (PSA normal) y no tener enfermedad presente, evidenciada por histología (biopsia) u otros examenes.

98) Casos falsos negativos para cáncer

Test negativos (PSA normal), pero con enfermedad presente, evidenciada por histología (biopsia).

99) Casos falsamente positivos

Test positivos (PSA anormal), con ausencia de enfermedad comprobada por histología (biopsia)

100) Casos verdaderamente positivos

Test positivos (PSA anormal) y presencia de enfermedad, evidenciada por histología (biopsia)

101) Tratamiento Adyuvante

Tratamiento adicional utilizado para incrementar la efectividad de la terapia primaria. La Hormonoterapia y la Radioterapia son utilizados como tratamiento adyuvante posterior a cirugia radical prostatica por cáncer.

102) Edad-ajustada

Factor que toma en cuenta la edad de un individuo o grupo de individuos en aspectos como factores epidemiologicos como por ejemplo el porcentaje de sobrevida por cáncer de próstata, el PSA total edad especifico.

103) Analogos

Farmacos o quimicos sintéticos que se asemejan a un quimico normal en el organismo, por ejemplo análogos LHRH.

104) Angiogénesis

Formación de nuevos vasos sanguineos, caracteristico en casos de tumores.

105) Antiandrogenos

Compuestos, usualmente fármacos sintéticos, que bloquean o interfieren la acción normal de los androgenos a nivel celular, en los receptores androgénicos.

106) Respuesta al retiro de los antiandrogenos

Disminución de los niveles de PSA total sérico, en pacientes con cáncer prostático, causado por el retiro o suspension de los tratamientos con antiandrogenos tipo flutamida, bicalutamida ,nilutamida, ciproterona, al momento de comenzar a fracasar un bloqueo androgenico total (BAT).

107) Tratamiento Neoadyuvante

Tratamiento que se suma antes del tratamiento considerado definitivo o más importante. Por ejemplo la Hormonoterapia tipo bloqueo androgenico total antes de la realización de una cirugia radical prostatica.

108) Tratamiento paliativo

Tratamiento usualmente sobre pacientes con cáncer prostático, que se utiliza para mejorar un problema especifico (sintomatología dolorosa, o mejoramiento de la calidad de vida del paciente afectado) sin implicaciones de resolución o curación del mismo.

109) Tablas de predicción de PARTIN I

Tablas de predicción que consideran el PSA total, el score de Gleason y el estadio clinico para predecir la probabilidad de tener una enfermedad cancerosa organo-confinada (localizadaT1-T2), o con invasión tumoral a la capsula, o con invasión a las vesiculas seminales, o con invasión tumoral a los ganglios linfáticos ileopelvicos.

110) Tablas de predicción de PARTIN II

Tablas de predicción que utilizan PSA velocidad despues de una cirugia radical prostatica para distinguir una recurrencia local de una metastasis a distancia.

111) Tratamiento de rescate (salvage)

Procedimiento realizado con la intención de rescatar un paciente siguiendo a un fracaso terapeutico previo. Por ejemplo la realización de una cirugia radical prostatica posterior a Radioterapia o Crioterapia fallidas

112) NED (no evidencia de enfermedad)

Niveles de PSA por debajo de 0.5 ng/ml, que no aumente en dos mediciones consecutivas y en un tiempo determinado, el cual es muy variable dependiendo de los grupos de investigación.

CAPITULO III

El excepticismo es la pureza del intelecto
SANTAYANA

Lo que ahora creo como verdad absoluta,
mañana podría ser sólo probable
ESCUELA ESCEPTICA GRIEGA sIV ac

SINDROMES DE PROSTATITIS

GENERALIDADES

Definición

Las prostatitis o sindromes de prostatitis, sindrome clínico caracterizado por la inflamación o no, de la glándula próstatica, con alcance clínico sobre cuatro áreas que son, el área del dolor, el área urinaria, el área sexual y el área de la fertilidad, con una presentacion clínica extremadamente variable, que puede ocurrir en cualquier momento de la vida del paciente, desde el comienzo de su actividad sexual-adolescencia, en la adultez temprana, la adultez tardía, hasta la vejez inclusive, donde se hace mucho más frecuente, con hallazgos de laboratorio (test de Meares-Stamey, analisis del liquido prostatico posterior a masaje prostatico) los cuales aparte de poder precisar el microorganismo responsable del sindrome de prostatitis en caso de ser de la variedad bacteriana, o podrían detectar la presencia de leucocitos en numero mayor de 10 como diagnostico de las variedades no bacterianas en general.

Los sindromes de prostatitis pueden convertirse en una verdadera molestia y preocupacion para el paciente, tanto por sus habituales episodios recurrentes, por la falta de especificidad en los tratamientos médicos, por el cambio que sin duda ocasiona en los habitos personales de los pacientes afectados, con alcance en la esfera psicológica y emocional que afectará su calidad de vida con alcance en todas las actividades del paciente y por el hecho de representar un verdadero reto para el médico tratante ya que es una patología que podría durar para toda la vida acarreando gastos médicos considerables.

Es una entidad muy controversial, donde diariamente veremos en nuestra practica clínica, casos de pacientes con tacto prostático indicativo de inflamacion prostática severa y sin embargo, el paciente podría no presentar sintomas referidos al área urogenital.

LOS SINDROMES PROSTATICOS SON UNA DE LAS PATOLOGIAS MEDICAS MAS FRECUENTES, PERO A LA VEZ MAS INCOMPRENDIDAS QUE EXISTEN.

Vemos con más frecuencia el caso contrario, donde pacientes muy sintomáticos desde el punto de vista urologico, con repercusiones en su esfera sexual y con dolores ubicados en zonas de proyección prostatica, no tienen al

tacto prostático una glandula severamente inflamada, dando con ésto a entender, que hay otros factores no considerados usualmente en la génesis de la sintomatología clínica atribuida a la próstata, los responsables de tal situación.

Una de las consecuencias que se podría presentar con los sindromes de prostatitis, son las elevaciones del antigeno prostático especifico, aspecto éste muy delicado por las implicaciones en el manejo de dichas elevaciones (realización de examenes invasivos como la ecosonografía prostatica endorectal, la practica o no de biopsias prostaticas), por lo cual será necesario determinar éstos valores elevados del PSA de manera precisa en pacientes con prostatitis, a través de esquemas de tratamientos antibioticos por espacio de 3 a 4 semanas, antes de proceder a repetir dichos valores de PSA, tanto en su fracción total, su fracción libre, como la fracción del porcentaje de PSA libre o radio de PSA libre/total.

El termino prostatitis, comprende entidades infecciosas de grado variable y entidades o procesos no infecciosos y como se dijo en la definición, es de aceptación internacional considerar a las prostatitis, como un grupo variado de sindromes clínicos. Es el diagnostico que se le dá a una gran población de hombres que se presentan con una variedad de mo- lestias referidas al sistema urogenital y a la región del periné, al punto que Krieger considera a las Prostatitis como una disfunción miccional.

Hay una nueva definición de las prostatitis crónicas, de la National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDKD), la cual fué presentada en el Meeting Anual de la Asociación Americana de Urología (AUA) en Orlando el año 1996 y donde se dijo que la definición de las prostatitis crónicas estaría basada principalmente, en los síntomas del paciente y que de éstos el componente primordial sería el dolor, seguido de otras quejas como los problemas de vaciamiento urinario y de disfunción de la esfera sexual, donde estarían incluidas las repercusiones en la esfera de la fertilidad, por afectación de la calidad seminal del paciente (sedimento seminal infeccioso, afectación de la motilidad espermática y afectación de la concentración espermática).

De hecho a las prostatitis crónicas, se les está dando una nueva denominación y ésta es la de "sindrome de dolor pelviano crónico masculino" (SDPCm), el cual es el equivalente masculino, a la enfermedad pelvica inflamatoria en la mujer y que hemos particularmente denominado pros-tatitis crónica no bacteriana sintomática o sindrome de dolor urogenito-perineal

ENTRE 25 A 30% DE LAS CONSULTAS MEDICAS DE UN UROLOGO LO CONFORMAN PACIENTES CON SINDROMES DE PROSTATITIS.

MAS DEL 50% DE LOS HOMBRES TENDRAN SINTOMAS DE PROSTATITIS, EN ALGUN MOMENTO DE SUS VIDAS (Stamey).

22% DE LOS HOMBRES POR DEBAJO DE 40 AÑOS Y 60% DE LOS HOMBRES POR ARRIBA DE 40 AÑOS TENDRAN SINDROMES DE PROSTATITIS.

Es la patología prostatica más frecuente. La prostatitis como diagnostico histologico ha sido encontrada en el 98% de los pacientes con crecimiento prostatico benigno, bien sea evidenciada por biopsias del especimen enviado a

anatomia patologica como parte del tratamiento quirurgico del crecimiento prostatico benigno, o bien sea diagnosticada por ecosonografía prostática endorrectal, o por pruebas microbiológicas de laboratorio.

Las infecciones prostáticas, pueden ocurrir a pesar de la amplia variedad de mecanismos de defensa del sistema urogenital en el hombre. Estas defensas incluyen mecanismos no especificos como factores mecanicos, entre los que se mencionan la longitud uretral, la propia micción, la eyaculación, las secreciones antimicrobianas y el componente humoral y celular del sistema inmune.

Las secreciones prostáticas tienen constituyentes con actividad antimicrobiana que resisten contra las infecciones bacterianas prostáticas. El más importante es el FAP (factor antibacteriano prostatico), un polipeptido que contiene zinc. La concentración de zinc estará en función directa con la actividad bactericida de dichas secreciones prostáticas. Otros constituyentes que sirven como mecanismo de defensa contra las infecciones prostaticas son la espermina y la espermidina,sustancia res-ponsable del caracteristico olor seminal. Tendrá actividad antibacteria-na contra gram positivas.

La actividad bactericida de las secreciones prostáticas cubre gram negativos y gram positivos, asi como tambien inhibe otros patógenos genitourinarios como el Herpes virus, Candida albicans, Trichomona vaginalis y Chlamidia trachomatis.

Hombres con prostatitis crónica bacteriana, tendrán niveles bajos de zinc en la secreciones prostáticas, pero su zinc sérico será normal. Dar a éstos pacientes zinc oral, no aumentará la concentración de zinc en las secreciones prostáticas segun ciertas escuelas urologicas, pero sin embargo en otras escuelas si se recomienda dar a éstos pacientes suplementos de zinc oral.

Hombres con prostatitis bacteriana, tendrán titulos bajos de anticuerpos aglutinantes. Parece ser importante la presencia de inmunoglobulinas locales, producidas por la próstata en el mecanismo de defen-sa del huesped.

Las secreciones prostáticas en hombres con prostatitis bacteriana contienen altas concentraciones de inmunoglobulinas. La respuesta especifica antigeno-anticuerpo en las secreciones prostaticas, predominantemente Inmunoglobulinas A, fueron significativamente mayores que la respuesta serológica.

En contraste hombres con prostatitis no bacteriana, tendrán un discreto aumento en las inmunoglobulinas locales clase-especificas, mientras que hombres que no tienen historia de enfermedades urologicas, tendrán aun niveles más bajos de anticuerpos locales.

Hombres con historia de bacteriuria con Escherichia coli, pero con Test de Stamey negativos, tendrán aumento similar en los titulos de anticuerpos especificos en sus secreciones prostaticas.

Estos hallazgos sugieren, que la bacteriuria podría estar asociada con la colonización subclínica de la prostata. Con germenes comensales como el Estafilococo epidermidis u otros gram positivos, no se observará un aumento de inmunoglobulinas locales y serán considerados contaminantes uretrales.

Se debe decir que las prostatitis usualmente se originan como una inflamacion focal en la zona periferica que se extenderá a la zona periuretral en

los casos severos. Además un paciente puede tener evidencia histologica o bacteriologica de prostatitis, sin presentar signos endoscopicos de inflamación.

Considerando el modelo anatomotopográfico de McNeal (Stanford University), los conductos prostaticos de la zona periferica de McNeal, tienden a drenar en angulo recto hacia los conductos eyaculadores y por lo tanto son vulnerables a la infección por organismos que ascienden a través de la uretra.

Lo contrario sucede con los conductos que drenan la zona central de McNeal, los cuales están paralelos a los conductos eyaculadores, convirtiendose en más resistentes a la infección, por organismos presentes en la uretra.

Esta arquitectura a su vez, es la responsable de los pobres resultados obtenidos con cuadros severos de prostatitis, bien sea aguda o crónica, que hace que el termino "curación" sea visto con escepticismo, por muchos urologos del mundo entero

Hay muchas variables en la etiología de las prostatitis lo cual, desde el punto de vista estrictamente cientifico, rinde incierta y cuestionable cualquier tipo de conclusión definitiva, dejando posiblemente muchos factores etiólogicos fuera de los criterios para ser publicados, por cuanto se han basado en la experiencia y observación de cada urólogo, pero no han sido demostrados con métodos científicos.

Sin embargo creo que cada dia se descubren evidencias inobjetables en la etiología de las prostatitis que hacen, que tengamos una visión mucho mas amplia de las mismas y por lo tanto nuestras recomendaciones terapeuticas, serán tambien más completas.

ETIOLOGIA DE LOS SINDROMES DE PROSTATITIS

En la etiologia de los sindromes de prostatitis, se tienen que considerar las enfermedades de transmisión sexual , en la cual tenemos gran experiencia y donde se ha demostrado la presencia del mismo agente infeccioso, tanto en la hembra como en el varón de una misma pareja, habiendose demostrado en resultados preliminares, la capacidad de la próstata de servir como reservorio a microorganismos que son considerados dentro de las enfermedades de transmisión sexual, por ejemplo, Citomegalovirus, Herpes virus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis y hongos (Potenziani-Carmona 1990).

Por lo cual una de las sugerencias que se hace el autor es que los sindromes de prostatitis agudos o cronicos, de comprobación bacteriana, sean consideradas como enfermedades de transmisión sexual con todas las implicaciones que ésto ocasione. Esto lo desarrollaremos en el transcurso del presente capitulo.

EL PAPEL DE LA PROSTATA COMO RESERVORIO DE MICROORGANISMOS DE LA MAS EXTENSA VARIEDAD, Y SU CAPACIDAD INFECTANTE HACIA LA PAREJA, HA SIDO FRECUENTEMENTE NEGADO O PUESTO EN DUDA EN LAS CONSULTAS UROLOGICAS, SIN EMBARGO HOY EN DIA ES UN HECHO AMPLIAMENTE DEMOSTRADO POR NUMEROSOS GRUPOS DE INVESTIGADORES.

Se le debería advertir al paciente, que cuide a su pareja durante las relaciones intimas, a través de la protección del preservativo, cuando tenga episodios de prostatitis, por cuanto es una entidad potencialmente infectante. Esto lo hemos podido demostrar en un estudio de investigación prospectivo en parejas, con más de 10 años de seguimiento

Los resultados preliminares de éste estudio de investigación del autor, proximo a publicarse el año 2000, muestra que se estudiaron microbio-logicamente 80 parejas de manera sistematica, donde se ha podido demostrar la presencia de cepas bacterianas prostaticas en el hombre portador de prostatitis, como reservorio de microorganismos patógenos y las mismas cepas bacterianas las veiamos en la mujer de la misma pareja a nivel de uretra, vejiga, vulva, vagina, o cuello uterino, por lo cual se demostraba la relación directa y el potencial peligro infectante de éstas parejas, por lo cual una de las recomendaciones del estudio era utilizar de manera formal, el uso de preservativos, en hombres con prostatitis aguda bacteriana y con prostatitis cronica bacterianas y en hombres con prostatitis cronicas inflamatorias (Potenziani-Carmona 1990).

En la etiología de las prostatitis se incluyen tambien los hábitos alimenticios, en los cuales una variedad considerable de alimentos y bebidas provocarán sin duda alguna, una recurrencia sintomática y ésto basado en la teoría del reflujo intraglandular prostático, a través de los conductos eyaculadores (prostatitis crónica bacteriana, o crónica inflamatoria, segun la nueva nomenclatura)

Los hábitos sexuales tendrán tambien un rol en la etiología de las prostatitis, ya que que ciertos hábitos sexuales llevan a una mayor incidencia de prostatitis, como por ejemplo aguantar exageradamente la eyaculación, o inclusive el no eyacular, o la practica de relaciones anales, sin la protección del preservativo, que es una de etiologias más frecuentes de los sindromes de prostatitis.

Será muy importante aclarar a nivel del interrogatorio del paciente, aspectos como tipo de relaciones sexuales que se llevan a cabo e inclusive, tecnicas usadas por el varón en el desarrollo de las mismas, asi como la frecuencia de dichas relaciones o el cambio de dicha frecuencia, asi como el número de parejas que tiene el paciente, ya que la promiscuidad conllevaría una constante contaminación del area genitourinaria y potencialmente de la glandula prostática.

Los hábitos sociales del paciente, tambien tendrán que ver con la etiología de los sindromes de prostatitis asi como en la persistencia o recurrencia de dichos episodios inflamatorios prostaticos.

En nuestro pais, como todos sabemos es importante la elevada ingesta alcoholica, asi como la alimentación rica en picantes, con un consumo elevado de carnes rojas, asi como de los lacteos (leche, quesos, yogurt) y de citricos, los dos ultimos factores importantes en la alcalinización urinaria, que favorecería la aparición o persistencia de la infección-inflamación prostática.

Otro factor etiológico en los sindromes de prostatitis lo constituye la relación del individuo con el medio ambiente circundante y el grado de tensión emocional, que aquel le genera a cada persona en particular (stress-ansiedad).

Creo que tambien es importante no dejar de lado aquellas disfunciones neurourologicas en la etiología de los sindromes de prostatitis, como lo son la discinergia de cuello vesical (Discinergia del esfinter interno-Turner Warwick 1973), donde muchas veces, los sintomas se interpretarán erroneamente como "prostatitis", cuando en realidad la condición alterada del funcionamiento del cuello vesical podría ocasionar episodios de prostatitis por aumento de las presiones en la uretra prostatica y ésto originaría el reflujo intraglandular a traves de los conductos eyaculadores, ya que se originaría una falla en la coordinación del lisoesfinter y en ocasiones del rabdoesfinter con participación del piso pelvico muscular, originandose entonces presiones elevadas en la uretra prostatica. Esta condición del cuello vesical, se vé con más frecuencia en poblaciones jovenes y en poblaciones con afectaciones neurológicas.

En la practica diaria vemos en muchas ocasiones, pacientes jóvenes con sintomas de prostatitis, pero no podemos confirmarlo a través de exámenes bacteriologicos y en los estudios endoscopicos nos conseguimos con elevaciones anormales del cuello vesical en ausencia de otro tipo de obstrucciones infravesicales y con flujometría urinaria obstructiva, aunado ésto al hecho de haber sido personas que nunca habían orinado satisfactoriamente bien, inclusive desde su infancia. En éstos pacientes hay que pensar en disfunciones del cuello vesical y éstos son los pacientes que se beneficiarian del uso de los alfa-1 bloqueantes adrenergicos: Tamsulosin (Secotex®,Flomax®, Tamsulon®), Terazosin (Hytrin®,Adecur®), Doxazosin (Cardura®) frecuentemente usados en la actualidad, en pacientes aquejados de crecimiento prostatico benigno, conocido hoy en día como el tratamiento farmacológico del crecimiento prostático benigno sintomático.

Tenemos el caso tambien de algunos hombres que son tratados con esquemas terapeuticos empíricos, para una posible prostatitis crónica no bacteriana y en realidad se trata de una Pseudodiscinergia o como se llama hoy en día contracción del esfinter externo durante la micción (Kaplan 1997).

Pacientes portadores de prostátitis tendrán curiosamente, cifras altas de ácido úrico en sangre y se ha demostrado en estudios de investigación, que los uratos serían los agentes quimicos que desencadenarían la respuesta inflamatoria, por cuanto se ha demostrado, que la secrecion prostatica posterior a masaje tiene altas concentraciones de creatinina, uratos y leucocitos, produciendo prostatitis no bacteriana, a través del mecanismo de reflujo de orina dentro de los conductos prostáticos. Estos pacientes mejorarán con alopurinol y dieta baja en purinas y con alcalinización urinaria.

OBJETIVOS FUNDAMENTALES EN EL INTERROGATORIO DE PACIENTES CON SINDROMES DE PROSTATITIS

En el interrogatorio de los pacientes con sindromes de prostatitis deberemos hacer hincapié en los siguientes aspectos:

1) Investigar la presencia de dolor en diferentes regiones del organismo (región urinaria, región perineal, región lumbar baja y/o region genital)

2) Investigar la presencia de síntomas urinarios miccionales y no miccionales

3) Investigar los síntomas durante las relaciones sexuales, sobre todo al mo-mento de la eyaculación o posterior a ella. Investigar las repercusiones en la capa-cidad erectiva, asi como en la esfera de la líbido), e inclusive investigar las reper-cusiones en la esfera de la fertilidad.

4) Investigar los habitos del paciente que puedan influir de manera negativa sobre la glandula prostática, llevandola a estados de congestión-inflamación que podrían desembocar en una prostatitis (hábitos nutricionales, sexuales, sociales e inclusive existenciales)

5) Averiguar las repercusiones que el sindrome de prostatitis ha tenido sobre la calidad de vida del paciente, en todos los aspectos de su vida diaria.

No todos los hombres con síntomas urogenitales tendrán necesa-riamente próstatas infectadas o inflamadas. De hecho solamente en 5 a 10% de los pacientes con síntomas caracteristicos de prostatitis, podrá demostrarse la presencia de un agente infeccioso en examenes como el test de Meares-Stamey, o en el analisis del liquido prostatico posterior a masaje prostatico, o en la pesquisa bacteriológica del aparato genital masculino (Carmona).

Más aún, una proporción significativa de hombres con sintomas su-gestivos de prostatitis, no se le podrá demostrar celulas inflamatorias en las muestras de secreción prostatica posterior a masaje e inclusive, en muchos casos, no se ha podido demostrar claramente, que los sintomas que presente el paciente, sean debidos exclusivamente a una enfermedad de la glandula prostatica “per sé”, por lo cual hacen falta todavía muchos estudios de investigación para aclarar dichas dudas.

Nunca deberemos olvidar que las enfermedades que afectan la glandula prostatica se presentan usualmente en forma combinada, es decir, en la practica clínica diaria podríamos ver las tres entidades nosologicas prostaticas combinadas y afortunadamente la combinación más frecuente es aquella que combina la prostatitis con el crecimiento prostático benigno. Inclusive, no es raro observar las tres entidades pre-sentandose al mismo tiempo.

En el capítulo del cancer prostático, vimos incluso como tambien desde el punto de vista oncológico, pueden presentarse en el mismo paciente distintos tipos de patología prostatica como por ejemplo el PIN de bajo grado, PIN de alto grado, adenocarcinoma prostático con patrones histologicos diversos, además del crecimiento prostático benigno y de los sindromes de prostatitis.

Es por ésto que en la actualidad vemos tratamientos combinados, que hubieran sido muy criticados años atrás como por ejemplo, supresión o bloqueo androgénico con flutamida, bicalutamida, nilutamida, ciproterona, administrandose al mismo tiempo con inhibidores de la 5-alfa reductasa (Finasteride, Dutasteride) y/o con medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos (tamsulosina, teratozina, doxazosina, alfuzosina).

Los sindromes de prostatitis crónicas, se consideran en la actualidad como el equivalente de la enfermedad pélvica inflamatoria en la mujer.

Dar una terapia efectiva dependerá del correcto diagnostico de los pacientes, para ubicarlos en la clasificación adecuada y llevar a cabo una apropiada estrategia de tratamiento, que nos asegure una respuesta clinica

adecuada y por ende un alivio de los sintomas, o curación del sindrome de prostatitis, aspecto éste que extenderemos más adelante.

LOS SINDROMES DE PROSTATITIS, ESTAN ADQUIRIENDO LA IMPORTANCIA QUE AMERITAN, EN VIRTUD DE SU GRAN INCIDENCIA EN LA CONSULTA DIARIA, ASI COMO EN LAS REPERCUSIONES EN LA VIDA DE CADA PACIENTE, POR ENDE SE ESTA PROFUNDIZANDO EN ASPECTOS COMO DIAGNOSTICO DIFERENCIAL, PRUEBAS DIAGNOSTICAS, CLASIFICACIONES, SCORE DE SINTOMAS Y EN EL ASPECTO TERAPEUTICO, PARA QUE A TRAVES DE TODO ESTO, PODAMOS LLEVAR AL PACIENTE A UNA MEJOR CALIDAD DE VIDA, YA BASTANTE DETERIORADA POR LA ENFERMEDAD.

CLASIFICACION DE LOS SINDROMES DE PROSTATITIS

I) Clasificación según Drach (1978)
- A) Forma Aguda : Prostatitis Aguda Bacteriana
- B) Forma Crónica : Prostatitis Crónica
  - 1) Prostatitis Crónica Bacteriana
  - 2) Prostatitis Crónica Abacteriana
  - 3) Prostatodinia

II) Clasificación según la NIDDKD (95-96)
- 1) Prostatitis Aguda Bacteriana
- 2) Prostatitis Crónica Bacteriana
- 3) Prostatitis Crónica no Bacteriana ó "Sindrome de Dolor Pelviano Crónico"
  - 3.1 Sindrome de dolor pelviano cronico Inflamatorio leucocitos hallados en las secreciones prostaticas postmasaje prostatico (SPPM) ó en el VB3 del test de Meares-Stamey
  - 3.2 Sindrome de dolor pelviano crónico no-Inflamatorio con leucocitos en el VB3 del test de Meares-Stamey
- 4) Prostatitis Inflamatoria asintomatica.

III) Clasificación según Potenziani (1998)
- A) Forma Aguda: Prostatitis Aguda Bacteriana
- B) Forma Crónica: Prostatitis Crónica
  - 1) Prostatitis Crónica Bacteriana
  - 2) Prostatitis Crónica No Bacteriana Sintomática ó Sindrome de dolor urogenitoperineal.
    - a) Prostatitis Crónica Inflamatoria (glóbulos blancos en la SPPM (más de 10) y en el VB3 del Test de Meares-Stamey)
    - b) Prostatitis Crónica No Inflamatoria (sin globulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey, o con menos de 10 leucocitos por HPF)
  - 3) Prostatitis Crónica Asintomática
  - 4) Prostatitis Granulomatosa

IV) Clasificación por consenso según la NIDDK

Sindromes de Prostatitis

A) Sintomáticos

1) Prostatitis aguda bacteriana
2) Prostatitis crónica bacteriana
3) Sindrome dolor pelviano crónico masculino
   a) Inflamatorio (glóbulos blancos en la SPPM ó en el VB3 del Test de Meares-Stamey)
   b) No inflamatorio (no hay presencia de glóbulos blancos)

B) Asintomáticos

V) Clasificación de la Universidad de Wisconsin (Babcok)

A) Prostatitis Bacteriana aguda
B) Prostatitis Bacteriana crónica
C) Prostatitis Idiopática crónica
D) Prostatodinia

VI) Clasificación "Infectious Diseases in Clinical Practice" Falagas-Gorbach (1995)

1) Prostatitis bacteriana aguda
2) Prostatitis bacteriana crónica
3) Prostatitis no bacteriana
4) Prostatodinia (prostatosis)
5) Prostatitis Granulomatosa

VII) Clasificación de las Prostatitis National Institutes of Health (NIH)1995

Categoria I: Prostatitis aguda bacteriana
Categoría II: Prostatitis bacteriana crónica
Categoría III: Prostatitis abacteriana crónica/CPPS (sindrome de dolor pelviano crónico)
   Categoría III a: Inflamatoria CPPS (sindrome de dolor pelviano crónico)
   Categoría III b: No-Inflamatoria CPPS (sindrome de dolor pelviano crónico)
Categoría IV: Prostatitis asintomática inflamatoria

Todas las clasificaciones antes mencionadas, tienen puntos en común y se basan en los hallazgos de laboratorio a nivel de los estudios o cultivos bacteriológicos cuantitativos, donde se persigue localizar claramente la bacteria patógena infectante, que esté afectando la glándula prostática. Estas pruebas fueron creadas por los doctores Meares y Stamey (Stanford University) en la decada de los años 60 y desde entonces ha sido de gran utilidad, en la practica clinica diaria de los urologos del mundo entero.

El objetivo del Test de Meares-Stamey o patrones de localización bacteriana uretro-prostatico es poder cuantificar y comparar los contajes

bacterianos en cada una de las muestras obtenidas y de ésa manera, localizar la infección, bien sea a niveles uretral, vesical o prostático. Las muestras se obtienen de la uretra a través de la primera parte del chorro urinario (VB1), del chorro urinario medio (VB2), del liquido o secreción prostática extraido por masaje prostático denominado (SPPM) y de la última muestra urinaria posterior al masaje prostatico, denominado (VB3). Estas siglas son de uso internacional, motivo por el cual hemos adoptado la misma nomenclatura.

Estas clasificaciones podrían tambien basarse, en el análisis del fluido prostático postmasaje solamente y con ello determinar el número de leucocitos presentes, el cultivo e identificación de los uropatogenos bacterianos, factores de suma importancia en el diagnóstico de las prostatitis. Inclusive de no conseguir uropatógenos en dicho cultivo, estaríamos igualmente precisando un diagnostico adecuado.

Sin embargo, somos partidarios de realizar el Test de Meares-Stamey por cuanto sabemos que el examen microscopico del liquido prostatico postmasaje será util sólamente, si se evaluara al mismo tiempo la muestra uretral (Stamey).

Para desarrollar el tema de los sindromes de prostatitis, utilizaremos la clasificación propuesta por el autor en el año 1998, la cual fue creada para facilitar su aprendizaje. En relación a la prostatitis cronica no bacteriana sintomatica, se le colocó el nombre de sindrome de dolor urogenitoperineal, por las areas donde se manifiesta el dolor o las molestias que puedan presentar éstos pacientes y creemos que se aplica mejor que el de sindrome de dolor pelviano cronico masculino, el cual es un termino muy vago y además le hemos agregado la prostatitis granulomatosa, con una clasificación nueva que creemos sea de gran utilidad.

CLASIFICACIÓN SEGÚN POTENZIANI (1998)

A) Forma Aguda: **Prostatitis Aguda Bacteriana**
B) Forma Crónica: **Prostatitis Crónica**

1) **Prostatitis Crónica Bacteriana**
2) **Prostatitis Crónica No Bacteriana Sintomática ó Sindrome de dolor urogenitoperineal**
   a) **Prostatitis Crónica Inflamatoria**, más de 10 glóbulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey

   b) **Prostatitis Crónica No Inflamatoria**, sin globulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey o con menos de 10 leucocitos por HPF)

3) **Prostatitis Crónica Asintomática**
4) **Prostatitis Granulomatosa**

PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA

MANIFESTACIONES CLINICAS

Es una entidad nosologica caracterizada por la inflamación aguda de la glandula prostatica con toque del estados general del paciente y que requiere de

tratamiento antibiotico parenteral, asi como otras medidas de caracter general. Es poco frecuente en la practica clínica urológica diaria.

Podría ocasionar repercusiones sistémicas (bacteriemia, shock séptico, deshidratación) y repercusiones locales (abscesos prostáticos, abscesos isquiorectales, abscesos en las vesiculas seminales).

Afecta profundamente el estado general del paciente, el cual entra septico a la sala de emergencia, con fiebre, deshidratación y mal estado general.

Responde facil y rápidamente a los tratamientos médicos y el espectro de sensibilidad a los farmacos antibioticos, es bastante amplia, en contraste con las prostatitis crónicas bien sea bacterianas o abacterianas, las cuales son de lenta respuesta a las terapias antibioticas y muy pocos antibioticos difundirán de manera efectiva la barrera hematoepitelial prostatica, lograndose resultados mediocres en contraste con los excelentes resultados que obtendremos con los pacientes aquejados de prostatitis aguda bacteriana.

La severidad y peligrosidad de las complicaciones de las prostatitis agudas bacterianas, contrastará con la facilidad de su tratamiento medico

PATOGENIA DE LA PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA

Los factores que hacen probable la aparición del sindrome de prostatitis aguda bacteriana son:

1) Reflujo de orina infectada dentro de los conductos eyaculadores y de los conductos prostáticos.

Esta teoria, que utilizaremos tambien para los otros tipos de prostatitis, se basa en conceptos anatómicos, ya que en la zona central de McNeal, las glandu-las drenarán las secreciones de manera oblicua, hacia la uretra prostatica los cuales se vaciarán de manera total y satisfactoria y por su misma oblicuidad, evitarían el reflujo de orina dentro de la glandula.

En cambio los conductos que drenan las glandulas ubicadas en la zona perife-rica (sitio de mayor frecuencia de las infecciones prostáticas), son más horizontales y ésto permitirá y facilitará el reflujo de orina y el estasis de la misma y por lo tanto la infección consecutiva de la glandula prostática.

2) Infección uretral ascendente desde el meato uretral por enfermedades de transmisión sexual.

Esta teoria es preferentemente aplicada a poblaciones jóvenes, facilitada por relaciones intimas vaginales o anales, sin la debida protección del preservativo y por la posibilidad de tener varias parejas (se incrementa con la promiscuidad)

3) Invasión directa o diseminación linfática por bacterias rectales, así como infecciones que circulan por via hematógena.

Entre los factores más frecuentes que sostienen ésta teoría, están las relaciones anales sin protección del preservativo, el uso de cateteres uretrovesicales por diversas causas (en enfermedades neurológicas traumáticas o degenerativas, en cirugía general, en retenciones urinarias, en cuadros clínicos generalizados que necesiten medir diuresis, en pacientes minusválidos),

causas frecuentes de antecedentes en pacientes con sindromes de prostatitis; cuadros de epididimitis aguda por colibacilos compartirían el mismo agente etiopatogénico; el uso de aditamentos de drenaje de orina en pacientes con vejigas neurogénicas o con incontinencia urinaria severa postcirugia tipo cateteres-condon; la presencia de infecciones urinarias secundariamente pudieran ocasionar sindromes de prostatitis, bien sea posterior a cirugias prostaticas o por la presencia de bacteriuria significativa.

La diseminación hematogena es usualmente por Estafilococos de una fuente en cualquier parte del organismo.

4) Disfunciones secretorias de la glandula prostatica

Pudieran estar implicadas en la génesis de las prostatitis en general. Esta teoria está siendo estudiada a fondo y pudiera ser la causa de numerosos episodios de prostatitis, que supuestamente no tienen causa alguna.

En ésta teoria, hay una relación directa con los estados de ansiedad y los estados de espasticidad de la musculatura lisa de la glándula prostatica por aumento del tono alfa-1 adrenergico y de la musculatura estriada del piso pelvico perineal por influjo del sistema nervioso neurovegetativo, tema que ha sido desarrollado extensamente en los últimos años.

ETIOLOGIA DE LA PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA

Los organismos gram-negativos, son los mayores responsables de los cuadros clínicos de prostatitis bacterianas bien sean agudos o crónicos. En 70 a 80% de las casos podrán ser identificadas bacterias gram negativas como la enterobacteria Escherichia coli, en un 10 a 20% las enterobacterias responsables serán la Pseudomonas aeruginosa, especies de Klebsiella, especies de Proteus, Enterobacter aerogenes y Serratia marcescens.

En un 5 a 10% de los casos podremos ver bacterias gram positivas como el Estreptococo faecalis, el Estafilococo epidermides, el Estafilococo aureus y el Alpha estreptococo.

Entre los agentes etiologicos poco frecuentes tendremos la Neisseria gonorrheae, parásitos, virus (Citomegalovirus, virus papiloma humano, Herpes virus, HIV). Entre las etiologias sospechosas, pero aún no aceptadas internacionalmente están el Enterococo, Ureaplasma urealyticum y la Chlamydia trachomatis.

Sin embargo tenemos numerosos casos, en los cuales hemos podido demostrar la misma cepa infecciosa localizada en la glandula prostatica del hombre y en la mujer de la misma pareja, o inclusive de parejas extras, ubicada en el fondo de saco vaginal, labios mayores, labios menores y cuello uterino, en parejas o circulos sexuales estudiadas sistematicamente, a través de estudios microbiológicos del aparato genital femenino y masculino (Potenziani-Carmona 1990), por lo cual estaríamos comprobando y confirmando la etiologia de agentes infecciosos como la Chlamydia trachomatis, o el Ureaplasma urealyticum, o el Mycoplasma hominis, como causantes de infecciones prostáticas agudas o cronicas, que anteriormente no se creía pudieran ser responsables de tales infecciones.

EL PAPEL DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL, EN LOS SINDROMES DE PROSTATITIS, ESTA INCREMENTANDOSE DIA A DIA Y AL RESPECTO, DEBERIAN SER TOMADAS EN CUENTA EN LOS ENFOQUES TERAPEUTICOS y EN LAS REPERCUSIONES QUE PODRIAN OCASIONAR EN LA MUJER, COMO POR EJEMPLO ENFERMEDAD INFLAMATORIA PELVICA, INFERTILIDAD, INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES, SINDROME URETRAL, VAGINOSIS BACTERIANA, CANCER DE CUELLO UTERINO, ENTRE OTRAS.

Normalmente en las prostatitis agudas bacterianas los uropatógenos podrán ser identificados facilmente a través de pruebas de microbiológicas ya descritas y en muchas ocasiones a través de urocultivos simples.

En cambio en los sindromes de prostatitis crónica sintomaticas o no sintomaticas, bacterianas o no bacterianas, inflamatorias o no inflamatorias resultará muchas veces dificil poder demostrar el agente responsable de la infección a través de urocultivos simples, siendo más sensibles los cultivos del liquido prostático y de la orina postmasaje prostático (VB3), es decir a través del Test de Meares-Stamey.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA

La prostatitis aguda bacteriana, es la menos frecuente de las variedades de los sindromes de prostatitis.

Deberíamos pensar siempre en los posibles factores de riesgo para la instalación de un sindrome de prostatitis aguda bacteriana (los cuales se asemejan mucho a los factores de riesgo de los abscesos prostaticos) y podríamos mencionar a algunos como el sindrome de inmunodeficiencia adquirida, la diabetes mellitus, la inmunosupresión terapeutica, la hemodialisis, las instrumentaciones urologicas de diversos tipos, una salida vesical obstructiva y la presencia de un cáncer prostatico.

Es un cuadro clínico muy severo, con quebranto generalizado, toque del estado general, palidez cutaneomucosa, fiebre, escalofrios, mialgias, dolor en hipogastrio y en ambas fosas ilíacas, así como irradiación del dolor hacia flancos y fosas lumbares, con molestias dolorosas en el área anorectal y dolor referido a una o ambas hemibolsas escrotales.

El paciente podría presentar dolor en la zona perineal, dolor en la parte baja de la espalda y en raras ocasiones su cuadro de presentación podría ser a través de patologías anorectales como por ejemplo abscesos de la fosa isquiorectal, asi como la presencia de hematuria

Tipicamente podrían afectar a pacientes de edad avanzada y con obstrucción de la salida vesical.

Tendrán sintomas miccionales, como ardor importante al orinar e inclusive dificultad para orinar, que podría llegar inclusive a la retención aguda de orina. En ocasiones podríamos tener repercusiones recientes sobre la esfera sexual con molestias eyaculatorias o transtornos erectivos de aparición reciente.

Al tacto prostatico, encontraremos una próstata aumentada de tamaño, muy dolorosa con una gran componente inflamatorio, que se traducirá en una próstata blanda al tacto rectal, o zonas blandas alternadas con zonas de consistenca normal y en ciertos casos tendremos fluctuación prostatica global

con una consistencia muy blanda, caracteristico de la presencia de abscesos prostáticos.

COMPLICACIONES DE LA PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA

La complicación más importante y a su vez la menos frecuente que puede tener un paciente con prostatitis aguda bacteriana, es la sepsis, sobre todo cuando no hemos podido hacer el diagnostico de manera precoz.

En otras ocasiones, el paciente se presentará con complicaciones como abscesos perianales o abscesos de la fosa isquiorectal, abscesos prostáticos o de las vesiculas seminales, drenados espontanea o quirugicamente hacia la uretra, hacia el recto, hacia la zona periprostatica e inclusive hacia la cavidad peritoneal a través del fondo de saco de Douglas. Es importante entonces pensar en éstas posibilidades y tratar de no realizar manipulaciones o masajes prostàticos intensos, por cuanto podrían inducir a sepsis, a menos que se hayan cubierto con antibioticos y/o los abscesos estén en fase de resolución, situación ésta que tiende a la cronicidad, por lo cual pudieramos realizar sesiones de masajes, que favorecerían la salida de material purulento y la mejoría del paciente.

No nos olvidemos que solamente el 20 a 30% de los pacientes con abscesos prostáticos se presentarán con los sintomas de fluctuación y dolor al tacto rectal y podrían ser confundidos con cuadros clinicos de prostatitis aguda bacteriana.

Otra complicación de las prostatitis aguda bacteriana, es el desarrollo de prostatitis granulomatosa, que podrían ocurrir como parte de la resolución del proceso infeccioso agudo.

El infarto prostático, muy dificil de diferenciar desde el punto de vista semiológico prostático, del cancer prostático, es otra de las posibles complicaciones de las prostatitis agudas bacterianas.

TRATAMIENTO DE LA PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA

La prostatitis aguda bacteriana, se diagnostica con relativa facilidad y es tratada con una variedad muy amplia de antibioticos, debido a que en los cuadros infecciosos agudos de la próstata, la barrera hemato-epitelial, es mucho más permeable que en los procesos infeccioso-inflamatorios crónicos de la glandula prostatica.

El antibiotico, podría ser seleccionado a través del urocultivo y del antibiograma, aspecto éste que se diferencia de la seleccionabilidad del antibiotico, en los casos de inflamaciones crónicas de la glandula prostatica, donde muchas veces a pesar de la indicación sugerida por el antibiograma, ése antibiotico no dará resultado al paciente "in vivo", por lo cual el urólogo debe saber, qué antibioticos difunden mejor en los tejidos prostaticos.

En el año 1980 Stamey nuevamente, publica un trabajo en el libro Patogénesis y Tratamiento de las Infecciones del Tracto urinario de la editorial Williams and Wilkins, los factores que estaban implicados en la difusión y concentración de los antibioticos a traves del epitelio de los acinos prostáticos y veiamos como el pH entre el plasma, el intersticio y la secreción prostatica, asi

como el hecho de ser un antibiotico de perfil acido o basico, influenciarian la concentración de dichos antibioticos.

Y en el caso de la difusión del antibiotico a traves del epitelio de los acinos prostaticos entre el el plasma-intersticio y las secreciones prostaticas, habia factores como la solubilidad lipidica, los grados de ionización en el plasma, la unión a las proteinas, la solubilidad en agua y el radio molecular que influenciarían la difusión antes mencionada de un antibiotico en particular.

EL SINDROME DE PROSTATITIS AGUDA BACTERIANA ES EL MAS DRAMATICO Y PELIGROSO DE LOS CUADROS INFECCIOSOS PROSTATICOS, LLEVANDO A MUCHOS PACIENTES A UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO CUANDO SON DEJADOS SIN TRATAMIENTO ADECUADO, PERO A LA VEZ, SON LOS DE MAS FACIL Y AMPLIO TRATAMIENTO A LA HORA DE DECIDIR POR LA TERAPEUTICA FARMACOLOGICA ADECUADA.

Antibioticos como aminoglucósidos, fluorquinolonas, cefalosporinas de segunda y tercera generación, tetraciclinas, macrólidos, sulfametoxazol-trimetroprim, amoxacilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam entre otros, tendrán una excelente respuesta clínica.

En más del 80% de los casos, el paciente se presentará extremadamente enfermo y séptico, por lo cual deberá ser hospitalizado, para administrarle aparte del tratamiento con antibióticos, hidratación parenteral, analgésicos, antipiréticos, mejoradores de la consistencia fecal, reposo en cama y aumento sustancial de la ingesta liquida diaria, además de la realización de contajes leucocitarios séricos seriados asi como examenes bacteriologicos urinarios y del liquido prostatico posterior a masaje para determinar la evolución clínica del caso.

Hace unos años atrás era dificil concebir tratamientos prolongados en casos de sindromes de prostatitis bien sea aguda o cronica, que pasaran de 15 dias, hoy en día en cambio, la duración de los tratamientos no deberá bajar de 4 a 6 semanas, luego de lo cual, en base a la evolución del caso, podríamos seguir con el tratamiento, o con otros esquemas terapeuticos medicos (Fitoterapia entre otros).

Debemos hacer el mayor esfuerzo posible en encontrar la(s) causa (s)de los episodios de prostatitis tanto desde el unto de vista bacteriologico como clinico. No nos deberemos conformar con los resultados "aparentemente negativos" del laboratorio seminal y urinario.

Deberemos hacer examenes con cultivos variados (patrones de localización bacteriana uretroprostatica) llamado como dijimos antes Test de Meares-Stamey y si ésto no fuera posible, es importante realizar examenes de identificación y cultivo de la secreción o liquido prostático posterior a masaje prostatico.

Es fundamental tratar de “identificar” enfermedades de transmisión sexual, las cuales creemos firmemente, podrían tener un rol protagónico significativo en pacientes con prostatitis, como ya lo hemos demostrado, en un trabajo prospectivo del autor, aun no publicado titulado (Potenziani JC, Carmona O. Estudio bacteriologico sistemático de la pareja, en pacientes femeninas con infecciones urinarias recurrentes).

Debemos enfatizar nuestra busqueda, ya que en los laboratorios actuales no se acostumbra realizar de manera sistemática, la pesquisa de microorganismos responsables de enfermedades de transmisión sexual, como Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, especies de Candida, Mobiluncus curtissi, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Micoplasma hominis, flora patogena habitual uretral o vaginal, virus herpético, virus del papiloma humano, virus de la inmunodeficiencia humana, entre otros y ellos pudieran ser la explicación de los sindromes de prostatitis que no le encontramos aparente explicación.

Por otro lado debemos insistir en la necesidad de precisar por parte de los laboratorios, sobre cualquier valor obtenido en el contaje de las unidades formadoras de colonias por centimetro cúbico, en los examenes bien sea de orina, de liquido prostatico posterior a masaje, de semen, o de cualquier región genital femenina, ya que no sólo los contajes por arriba de 10^5 UFC x cc serán útiles, sino tambien los contajes por debajo de 10^5 UFC x cc, podrían ser de suma importancia clinica y nos podrían orientar hacia infecciones con microorganismos no usuales, como los nombrados en el parrafo anterior, que no se toman en cuenta de manera rutinaria y sistemática por los laboratorios del mundo entero. Este concepto creemos es importante y trascendental y deberá ser asimilado por los laboratorios microbiológicos, por cuanto numerosos cuadros irritativos urinarios bajos, en hombres y sobre todo en mujeres, tendrán como protagonista uno de los microorganismos antes mencionados.

No nos olvidemos de las vaginosis bacterianas y de los sindromes uretrales en la mujer, entidades nosológicas que en numerosas ocasiones se mantendrán por años de evolución, con la subsecuente afectación en la calidad de vida de las pacientes portadoras de tales entidades.

De hecho, cuando tengamos en nuestra consulta pacientes femeninos o masculinos, con sintomas urinarios irritativos o sintomas genitales (sobre todo en la mujer), sin que tengamos a su vez resultados positivos para infección en examenes simples de orina, o en examenes de urocultivo (etiquetados como estudios negativos) y no podamos lograr la mejoría del paciente, aun con esquemas terapeuticos adecuados, recomendaremos la realización de una pesquisa microbiológica del aparato genital masculino o femenino (Potenziani-Carmona 1990) de la pareja, asi como a parejas extras que se tengan, para poder lograr el diagnostico a través de la identificación de la cepa del microorganismo causante de la infección y tambien de la sintomatología uroginecologica que estemos investigando, con la busqueda de microorganismos como los arriba señalados. Al realizar ésto se obtendrán resultados clínicos excelentes, al poder tratar de manera especifica la enfermedad y obtener posteriormente la negativización o desaparición del microorganismo responsable, en las pruebas microbiologicas antes mencionadas.

CLASIFICACIÓN SEGÚN POTENZIANI (1998)

A) Forma Aguda: **Prostatitis Aguda Bacteriana**

B) Forma Crónica: **Prostatitis Crónica**

1) **Prostatitis Crónica Bacteriana**

2) **Prostatitis Crónica No Bacteriana Sintomática ó Sindrome de dolor urogenitoperineal**

a) **Prostatitis Crónica Inflamatoria**, más de 10 glóbulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey

b) **Prostatitis Crónica No Inflamatoria**, sin globulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey o con menos de 10 leucocitos por HPF)

3) **Prostatitis Crónica Asintomática**
4) **Prostatitis Granulomatosa**

PROSTATITIS CRONICA BACTERIANA

De los sindromes de prostatitis crónicas, es el menos frecuente (5-10%) y es reconocida por su caracteristica de presentarse usualmente en pacientes por arriba de 50 años y por la cualidad de tener periodos asintomáticos alternados con periodos de recurrencia sintomática y con bacteriuria significativa, es decir con infecciones urinarias. Sin embargo, la manera de manifestarse clinicamente es extremadamente variable.La incidencia clínica de las prostatitis crónica bacteriana, alcanza-rá un 5 a 10% de los pacientes.

PATOGENIA DE LA PROSTATITIS CRONICA BACTERIANA

Los factores que harán propensa la aparición de prostatitis crónica bacteriana en muchos aspectos estarán vinculados y son los siguientes:

1) Reflujo de orina infectada hacia los conductos eyaculadores y los conductos intraprostáticos, debido a la anatomía de los conductos prostáticos en la zona periférica, ya explicado anteriormente, pero debemos agregar que por el recorrido particular de dichos conductos en la zona externa, con la angulación en dos sitios determinados, favorecerá la oclusión de los mismos por edema e inflamación, ocasionados por el mismo proceso infeccioso-inflamatorio intraglandular.

A su vez en todos éstos eventos fisiopatológicos, se favorecerá el estasis de las secreciones inflamatorias intraductales prostáticas, lo cual a su vez, llevará a fibrosis de dichos conductos que con la ayuda del pH del medio, que tiende a ser alcalino, llevará finalmente a la formación de calculos prostáticos y de los cuerpos amilaceos ambos con ubicación limítrofe entre la parte más posterior de la zona de transición y la zona periferica de McNeal.

El proceso inflamatorio, entrará entonces, en un circulo vicioso muy dificil de recuperarse y por ende se favorecerá la cronicidad del proceso.

El pH de los fluidos prostáticos en pacientes con inflamación crónica de la glandula prostatica, tenderá a ser alcalino, lo cual impedirá una difusión adecuada de los antibioticos "básicos", en la barrera hematoepitelial.

2) La alteración de la función secretoria de la glandula prostatica, podría ser considerada otro factor, en la patogénesis de las prostatitis crónicas bacterianas ya mencionada cuando hablabamos de prostatitis aguda.

3) Deficiencia del Zinc en las secreciones prostáticas, potente factor anti-bacteriano en las prostatitis crónicas bacterianas, dejando la glandula desprotegida y por ende facilmente propensa a una infección.

4) Aumento de la estimulación alfa-1 adrenérgica a nivel del estroma prostatico-cuello vesical-uretra proximal y capsula prostatica, donde se produciría una contracción de la glandula prostática y una elevación de la presión máxima de cierre uretral, que podría ocasionar dificultad en la circulación de secreciones epiteliales hacia la uretra por lo conductos intraprostaticos y además ocasionaría reflujo de orina y de las secreciones uretrales, dentro de las zonas externas de la prostata (zona periferica y zona central) y producir los sindromes de prostatitis crónica e inclusive episodios de anexitis tipo epididimitis y orquioepididimitis.

De aquí la gran utilidad de los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenérgicos, en éstos casos

5) Presencia de bacterias en los conductos prostáticos y en los acinos glandulares, debido a los cálculos intraglandulares prostáticos que se convierten en un reservorio para las infecciones urinarias recurrentes, ocasionando al final inflamación crónica prostática.

6) La aparición de prostatitis crónica bacteriana, puede ser vista como secuela de las prostatitis aguda bacteriana, lo que en la practica clínica diaria, es poco frecuente.

ETIOLOGIA DE LA PROSTATITIS CRONICA BACTERIANA

La prostatitis crónica bacteriana, es causada por los mismos uro-patógenos causantes de las prostatitis agudas bacterianas, es decir bacterias gram negativas (enterobacterias) como la Escherichia coli, la Pseudomonas aeruginosa, especies de Klebsiella, especies de Proteus, el Enterobacter aerogenes y la Serratia marcescens y bacterias gram positivas como el Estreptococo faecalis, el Estafilococo epidermides, el Estafilococo aureus y el Alpha estreptococo, el stafilococo saprofiticus, que nunca han sido considerados como causantes de los sindromes de prostatitis, pero que en ciertas condiciones, su virulencia aumenta y su conducta se vuelve agresiva, motivando un cambio de flora habitual no patógena, a una flora capaz de ocasionar transtornos inflamatorios, con todas sus consecuencias clínicas.

La Chlamidia trachomatis, ha sido aislada en citologías prostáticas aspirativas (Poletti.J Urol 1985;134-691) de pacientes con prostatitis crónica y Weidner en el Meeting de la AUA en Nueva York en 1979, demostró una alta tasa de cultivos positivos con Ureaplasma urealyticum en la uretra de pacientes con prostatitis, por lo cual éstos patógenos, deberán ser considerados seriamente, como agentes etiológicos de la prostatitis crónica bacteriana.

Estos microorganismos llevarán a infecciones urinarias recurrentes, es decir del mismo agente patógeno lo cual pudieramos decir, es la caracteristica

fundamental de la prostatitis crónica bacteriana, por lo cual se diferenciará de los otros tipos de prostatitis.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA PROSTATITIS CRONICA BACTERIANA

Se caracterizan por ocurrir usualmente en hombres mayores de 50 años, aunque si se dan las circunstancias podrían presentarse tambien en pacientes jóvenes, al exponerse a los factores de riesgo comunes a los tipos de prostatitis bacteriana, bien sea aguda o crónica.

Factores como inoculación uretral por bacterias vaginales patógenas; o microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual; o a relaciones sexuales anales sin la protección del preserva tivo; o al drenaje urinario a través de sondas o sistemas de preservativos, sobre todo en pacientes con minusvalía neurourológica; o bacteriuria o infecciones urinarias presentes y no tratadas; o durante procedimientos aliviadores de la salida vesical, cualquiera sea su modalidad; o a la presencia de calculos prostáticos infectados; o inclusive a la realización de biopsias prostáticas transrectales.

Se caracteriza por ocasionar en el paciente periodos de remisión clínica, es decir periodos asintomaticos, alternando con periodos de exacerbaciones clinico-sintomáticas, con la presencia de infecciones urinarias recurrentes.

Como todo sindrome de prostatitis, sus sintomas estarán dentro de los tres grupos caracteristicos de dolor o molestias en diferentes zonas del organismo, sintomas urinarios y sintomas de la esfera sexual-seminal.

Asi vemos como los pacientes con prostatitis crónica bacteriana, pueden tener disuria, frecuencia urinaria con urgencia, molestias suprapubicas, molestias escrotales, molestias del piso perineal o molestias en la región lumbar baja, ésta última muchas veces relacionada con episodios de calculos renales, o con episodios de colitis espastica (cólon irritable) o con episodios de lumbalgias de etiología neurotraumatologica.

Los pacientes usualmente están asintomáticos en los periodos en los cuales no hay infección urinaria demostrable. En ocasiones se quejaran de sintomas similares a los presentados por pacientes que tienen prostatitis crónica no bacteriana, tanto de la variedad inflamatoria, como de la no inflamatoria.

No presentan toque del estado general, ni tampoco fiebre, a menos que hagan una reagudización de su infección prostática, pero si presentarán afectación del area miccional, del area del dolor, del area sexual y del área de la fertilidad, por lo cual tendremos transtornos miccionales irritativos (de llenamiento vesical) y/o obstructivos (de vaciamiento vesical) y dolor unilateral o bilateral a nivel de hipogastrio, región lumbar inferior, en periné, en escroto, más precisamente en los testiculos o en los anexos epididimarios, en el pene, en una o ambas ingles y en el trayecto del cordón espermático (funiculitis), semejando procesos herniarios.

Algunos pacientes presentarán dolor al momento de la eyaculación o posterior a ella y hemospermia, síntoma éste último bastante preocupante para el paciente, así como otros sintomas relacionadas con la esfera sexual, que los detallaremos más adelante.

Las caracteristicas que presentará la glandula afectada con prostatitis crónica bacteriana, al tacto prostatico, será en muchos casos, completamente normal, pero la ma yoría de las veces, estará inflamada, dolorosa e indurada, con la salida de secreción prostatica al tacto rectal (exudación significativa)

DIAGNOSTICO DE LA PROSTATITIS CRONICA BACTERIANA

Se realiza a través de estudios bacteriologicos de localización bacteriana en el sistema urinario inferior (Test de Meares-Stamey) en pacientes con episodios recurrentes de infecciones urinarias, o en pacientes que a pesar de haber sido tratados medicamente con fármacos adecuados, no muestran mejoría clinica y si la mostraran, recaen inmediatamente desde el punto de vista sintomatico.

Otras indicaciónes formales para la realización de estudios bacteriologicos de patrones de localización bacteriana, tipo Test de Meares-Stamey o los Estudios de Pesquisa Microbiologica en el sistema urogenital masculino y femenino, estudios sistematicos de la pareja (Potenziani-Carmona 1990), son los casos de infecciones ginecologicas sin causa aparente, en las parejas de nuestros pacientes afectados de prostatitis, asi como en aquellos casos que acudan a nuestra consulta por transtornos de fertilidad y consegumos en el sedimento seminal la presencia de piospermia, leucospermia, grumos de leucocitos, viscosidad elevada y alteración importante de la apariencia seminal, es decir un sedimento espermático infeccioso que necesite ser debidamente identificado.

Pacientes con prostatitis crónica bacteriana, tendrán profundas disfunciones secretoras, evidenciadas por aumento del pH en las secreciones prostáticas postmasaje, cambio en el radio de las LDH y de la secreción de inmunoglobulinas. Tambien disminuirá la gravedad especifica de las secreciones prostáticas, habrá disminución del FAP (factor antibacteriano prostatico), con disminución del zinc seminal, disminución del colesterol, disminución de la espermina y de la espermidina, disminución de la fosfatasa acida fracción prostática, disminución de las lisozimas, disminución del magnesio, disminución del calcio y del acido cítrico.

Pacientes masculinos por encima de 60 años, con sintomas de prostatitis crónica, sin evidencia “aparente” de infección urinaria o seminal, se le deberá realizar citología urinaria para descartar cancer vesical, pruebas microbiologicas especiales como las señaladas anteriormente (test de Meares-Stamey y pesquisas bacteriologicas de la pareja), ecosonografia prostática endorectal, ecosonografía vesical, ecosonografía escrotal y si fuera necesario videoendoscopia del sistema urinaria inferior para excluir diagnosticos como obstrucciones de la salida vesical y/o patologias intravesicales (calculos, tumores, vejiga de esfuerzo entre otras).

COMPLICACIONES DE LA PROSTATITIS CRONICA BACTERIANA

La complicación más frecuente, es la infeccion urinaria recurrente, considerada como una de las caracteristicas fundamentales de ésta variedad de prostatitis.

Otra de las complicaciones o consecuencias de ésta variedad de prostatitis, son los períodos de infertilidad secundaria por los efectos nocivos que tienen las toxinas bacterianas y la infección por sí misma, sobre las glandulas sexuales accesorias (próstata y vesiculas seminales) y sobre otras estructuras de la esfera seminal, como por ejemplo epididimos, conductos deferentes, vesiculas seminales y conductos eyaculadores, al causar alteraciones de las caracteristicas fisico-químicas seminales, como el pH, la actividad espermática, la motilidad espermática, la traslación espermática, la capacitancia espermática, la agregación y viscosidad seminal y sobre los aspectos morfologicos y alteración del se-dimento seminal, que en conjunto afectarán la capacidad fecundativa de los pacientes con prostatitis crónica bacteriana.

Otro aspecto quizás poco mencionado, son los transtornos en la esfera sexual, evidenciados por disminución de la líbido, disfunciones de la erección, transtornos eyaculatorios (dolor,ardor,hemospermia) causados por la inflamacion prostatica. Esto lo vemos con frecuencia en nuestra practica diaria y de hecho, éstos pacientes mejorarán al comenzar a tratarlos con antibioticos y aplicarles medidas generales. No deberemos nunca olvidar que los sindromes de prostatitis en general, podrían afectar negativamente la calidad de vida del paciente, cayendo muchas veces, sea cual fuere la edad del paciente en estados depresivos y ansiosos, que podrían repercutir y acentuar secundariamente otras esferas, como la sexual y la esfera social-profesional.

LAS REPERCUSIONES CLINICAS, PSICOLOGICAS Y DE PAREJA OCASIONADAS POR EL SINDROME DE PROSTATITIS, PUEDEN SER TAN DEVASTADORAS QUE MERECEN SER ENFOCADAS CON LA MAXIMA ATENCION POSIBLE.

TRATAMIENTO DE LA PROSTATITIS CRONICA BACTERIANA

El tratamiento en casos de prostatitis cronica bacteriana, podría entorpecerse por cuanto muchas antibioticos no penetrarán satisfactoriamente la barrera hematoepitelial prostatica crónicamente inflamada.

Regirse por el antibiograma podría ayudar pero en muchos casos, se seleccionan antibióticos no adecuados para pasar satisfactoriamente la barrera hematoepitelial prostatica. Por lo tanto es menester saber, a priori, los antibioticos teoricamente más adecuados para pasar la barrera hematoepitelial prostatica.

La eficacia en el tratamiento de la prostatitis crónica bacteriana, dependerá de poder alcanzar niveles adecuados y por el tiempo suficiente de un antimicrobiano optimo para la glandula prostática, lo que se logrará con tratamientos a largo plazo y con dosis terapeuticas, no solamente con dosificación supresiva (baja dosis por largo plazo).

La estrategia a seguir en cuanto al tratamiento de la prostatitis crónica bacteriana, es la siguiente:

1) TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

a) Cursos prolongados de tratamiento antibiotico en dosis terapeuticas, por 4 a 6 semanas.

Fluorquinolonas
Trimetroprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX)
Tetraciclinas
Cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación
Amoxacilina-ácido clavulánico.
Ampicilina-sulbactam
Azitromicina
Metronidazol
Macrólidos

y/o

b) Cursos cortos de tratamiento antibiotico con dosis única, o por espacio de 3 dias.

Aminoglucósidos
Cefalosporinas de tercera generación
Fluorquinolonas

Sin embargo con los cursos cortos de tratamientos, se observará un alto indice de recidivas infecciosas-sintomáticas, por lo cual no aconsejamos las dosis unicas de antibioticos en los sindromes de prostatitis cronicas bacterianas.

2) TRATAMIENTO SUPRESIVO O DE SEGUNDA LINEA (quimioprofilaxis supresiva)

a) Cursos prolongados de tratamiento antibiotico a baja dosis por 4 a 12 semanas

Trimetroprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX)
Cristales de Nitrofurantoina
Fluorquinolonas
Mandelato de mantenamina
Macrólidos

3) MEDIDAS DE TIPO GENERAL

a) Tomar grandes cantidades de liquidos, preferiblemente agua (8 a 12 vasos/d)
b) Dieta alimentaria de protección urinaria (evitar irritantes urinarios)
c) Recomendaciones en la esfera sexual
d) Recomendaciones en la esfera emocional
e)Tratamiento con medicamentos fitoterapeuticos (medicina alternativa)
f)Tratamiento con medicamentos bloqueantes alfa-1 adrenergicos
Tamsulosin(Secotex®-Flomax®,Tamsulon®),Terazosin(Hytrin®-Adecur®) , Doxazosin (Cardura®),Prazosin (Minpres®),Alfuzosin (Dalfax®)
g)Tratamiento con medicamentos ansiolíticos.

Todas éstas recomendaciones serán desarrolladas en el curso del presente tema. Los fármacos más recomendados por su buena difusión en los tejidos prostaticos, asi como por su eficacia clínica en casos de prostatitis

cronica bacteriana son: fluorquinolonas, trimetroprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), las tetraciclinas-doxiciclinas y los macrólidos.

Se deben dar cursos prolongados de tratamiento de 4 a 16 semanas los cuales han demostrado superioridad sobre los cursos cortos de tratamiento, ya que con éstos ultimos, los resultados han sido desalentadores. Por otro lado, la resistencia bacteriana adquirida, es rara en casos de prostatitis bacteriana crónica, aún despues de cursos multiples y prolongados de antibioticoterapia.

FACTORES QUE ENTORPECERAN LA "CURACION" DE LA PROSTATITIS CRONICA BACTERIANA

1) Calculos prostáticos, los cuales se presentarán en mayor incidencia en pacientes con prostatitis crónica de la variedad que fuera. Dichos calculos servirán de focos persistentes de bacterias, dificiles de erradicar. La mayoría de los pacientes con cálculos prostáticos serán asintomáticos, al punto que se sabe que aproximadamente un 50 a 70% de pacientes que se someten a ecosonografías prostaticas endorrectales, tendrán calculos prostáticos ubicados usualmente en la zona de transición de McNeal en su región mas posterior, limitando con la zona periférica.

2) Dificultad en alcanzar altos niveles de antimicrobiano, uniformemente en todas las áreas prostáticas y/o en áreas localizadas de infección, dentro de la glandula prostática. Usualmente son infecciones polimicrobianas, que entorpecen los resultados positivos del tratamiento, motivo por el cual se ha llegado a pensar que los sindromes de prostatitis, son patologias que nunca se podrán "curar" del todo.

Es muy importante, aclararle ésto al paciente, sobre todo para evitar repercusiones de tipo anímico-emocional, que agravarían el cuadro clínico y para tratar de disminuir el grado de deserción a la consulta que tienen éste tipo de pacientes sobre todo por la poca información que se les dá de su patología de base.

El pH del medio glandular, así como las caracteristicas anatomicas de la glandula prostatica (barrera hemato-epitelial) hace que sea muy dificil alcanzar niveles terapeuticos de los fármacos antimicrobianos utilizados.

3) Cambios en el pH del fluido prostático asociado con la infección, que limitará la difusión del antibiotico dentro de la glándula prostática.

4) Presencia de biofilms que protegen a las bacterias, impidiendo la acción de los antibioticos.

5) Aspectos anatomicos de la glandula prostatica

No olvidemos la anatomía de la glándula prostática, llena de lóculos o compartimiento independientes,con secreciones prostaticas inflamatorias, que podrían "obstruir" los conductillos de las glandulas prostaticas, con lo cual se estarían creando zonas "aisladas" dentro de la glandula, a la espera de factores que puedan reactivar la infección y por ende la sintomatología.

Aparte de que tenemos tambien la orientación de los conductos intraglandulares los cuales estarán mas horizontales u oblicuos dependiendo de la zona anatomotopografica de McNeal, haciendo que el drenaje de las secreciones prostaticas se haga mas fácil o mas dificil, haciendo en éste ultimo caso dificil la erradicación de la inflamación correspondiente.

6) Aspectos relacionados con los habitos del paciente

En areas alimentarias, sociales y sexuales, los cuales o bien impedirán la "curación o mejoría importante" o producirán recurrencia de la sintomatología prostatica.

7) Aspectos Psicoemocionales

No existe la menor duda de que al ser la glandula prostática un organo target o diana del psicosomatismo humano, tener estados de ansiedad por diversas causas y vivir bajo tension emocional o stress excesiva, causarán una hipertonía simpatica alfa1-adrenergica que contraerán el componente estromal (musculatura lisa prostatica, capsular,cervical y uretral), lo que contribuirá a la falta de relajación y drena-je de las secreciones prostaticas a través del componente epitelial-glandular, lo que entorpecerá el drenaje natural y por ende favorecerá la persistencia de la congestion prostatica que limitará la curación de los sindromes de prostatitis.

LA PROPIA ANATOMIA GLANDULAR Y ESTROMAL DE LA GLANDULA PROSTATICA, ATENTARA CONTRA LA MEJORIA Y CURACION DE LOS TRASTORNOS INFLAMATORIO-INFECCIOSOS QUE PRESENTE.

CAUSAS ANATOMICAS INTRAGLANDULARES (DISTRIBUCION Y TRAYECTO DE LOS CONDUCTOS GLANDULARES), LA PRESENCIA DE NODULOS INFLAMATORIOS, DE CALCULOS INTRAPROSTATICOS, DE CUERPOS AMILACEOS, DE QUISTES INTRAGLANDULARES, ASI COMO A SU ESTRECHA RELACION CON TRANSTORNOS PSICOSOMATICOS Y A SU DIRECTA RELACION CON ASPECTOS NUTRICIONALES Y SEXUALES DEL PACIENTE, HARA QUE LA CURACION DEFINITIVA DE LOS SINDROMES DE PROSTATITIS SEA PRACTICAMENTE IMPOSIBLE.

TIPS DE LAS PROSTATITIS CRONICAS BACTERIANAS

* Un 33% de los pacientes con prostatitis crónica bacteriana tendrán una respuesta completa al tratamiento, un 33% tendrán una respuesta parcial y un 33% no responderán al tratamiento.

* Tanto para los que respondan parcialmente como para los que no respondan, se les deberá dar tratamiento por 12 semanas.

* Considerar la aplicación de la Quimioprofilaxis supresiva a baja dosis, si hay infecciones recurrentes sintomaticas y los antibioticos más recomendados son: fluorquinolonas, trimetroprim-sulfametoxazol, nitrofurantoina, tetraciclinas, doxiciclinas.

* En ocasiones, se deberá considerar la posibilidad de cirugía prostática, sobre todo en pacientes ancianos, en los cuales aumenta sustancialmente la morbilidad, al tener infecciones urinarias recurrentes, a pesar del tratamiento antimicrobiano supresivo por largo tiempo. Esto está sujeto a grandes controversias.

* Es importante advertir que al realizar cirugia prostática como por ejemplo las resecciones prostaticas endoscopicas, o los procedimientos abiertos, se curará sólo la tercera parte de dichos pacientes, porque la mayoria de los focos infecciosos estarán en la zona periférica que como sabemos, no es extraida en las cirugias prostáticas por crecimiento adenomatoso benigno de la glandula, ya que sabemos que lo que se extrae en las adenomectomías prostaticas es la zona de transición.

* Las situaciones clínicas que podrían beneficiar a los pacientes a-quejados de prostatitis crónica bacteriana, o de la variedad que fuera, es que podamos diagnosticar y corregir las patologias obstructivas urinarias infravesicales, o corregir disturbios uroneurologicos sencillos o complejos, o infecciones localizadas que luego de ser tratadas, mejoren sustancialmente el estado clínico de éstos pacientes, así como su calidad de vida.

CLASIFICACIÓN SEGÚN POTENZIANI (1998)

A) Forma Aguda: **Prostatitis Aguda Bacteriana**
B) Forma Crónica: **Prostatitis Crónica**

1) **Prostatitis Crónica Bacteriana**
2) **Prostatitis Crónica No Bacteriana Sintomática ó Sindrome de dolor urogenitoperineal**
   a) **Prostatitis Crónica Inflamatoria**, más de 10 glóbulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey

   b) **Prostatitis Crónica No Inflamatoria**, sin globulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey o con menos de 10 leucocitos por HPF)

3) **Prostatitis Crónica Asintomática**
4) **Prostatitis Granulomatosa**

PROSTATITIS CRONICA NO BACTERIANA SINTOMATICA O SINDROME DE DOLOR UROGENITOPERINEAL

DEFINICION

Sindrome clinico bastante comun caracterizado por sintomas irritativos (o sintomas de llenamiento vesical), sintomas obstructivos (o sintomas de vaciamiento vesical), con molestias o dolores en el piso pelvico muscular (periné), en los genitales, en areas de proyección urinaria (lumbar, inguino-escrotal, hipogastrico, uretral) y con disfunción sexual-fecundativa, en ausencia

de patogenos urinarios en la orina (VB3) o en las secreciones prostaticas posteriores a masaje.

Es la más frecuente de todas las variedades o sindromes de prostatitis. Sabemos que aproximadamente un 5 a 10% de los casos de prostatitis, tendrán una etiología bacteriana, en cambio un 90 a 95% de los casos, pertenecerán a las variedades no bacterianas o tambien llamadas prostatitis crónica y de éstas el sindrome de dolor urogenitoperineal será el más frecuente.

El sindrome de prostatitis cronica no bacteriana sintomática, tiene a su vez dos variedades clínicas:

a) Prostatitis crónica inflamatoria

b) Prostatitis crónica no inflamatoria.

Ambas basicamente podrían tener la misma sintomatología clínica, pero se diferencian, en relación a los hallazgos de laboratorio, en cuanto a conseguir leucocitos en la secreción prostática postmasaje, o en el VB3 (muestra de orina, posterior al masaje prostatico) del Test de Meares-Stamey, considerandose resultado positivo, cuando consigamos más de 10 glóbulos blancos, por campo de alto poder de resolucion, los cual diagnosticaría la variedad inflamatoria y si no están presentes, diagnosticaría la variedad no inflamatoria.

ETIOLOGIA DEL SINDROME PROSTATITIS CRONICA NO BACTERIANA SINTOMATICA o SINDROME DE DOLOR UROGENITOPERINEAL

En la etiología del sindrome de prostatitis cronica no bacteriana, se creía, que no había una causa infecciosa conocida, sin embargo los avances en la detección y pesquisa de microorganismos, ha hecho posible, identificar infecciones bacterianas no usuales, de patologías que antes no se asociaban a estados inflamatorios prostaticos.

Al no poderse precisar la etiología de la inflamación prostatica, los tratamientos por supuesto, eran empíricos, y los niveles de éxito eran minimos por lo cual era frecuente que las manifestaciones clínicas de pacientes portadores de prostatitis cronica no bacteriana, podían persistir por años, con un efecto devastante sobre el aspecto emocional del paciente que influia negativamente sobre la calidad de vida.

Por supuesto, la clave para desarrollar esquemas de tratamiento verdaderamente efectivos, era a través de la identificación segura y definitiva del agente infeccioso.

Así como ha cambiado el enfoque en entidades como por ejemplo la enfermedad de los legionarios y en las gastritis, tambien se ha cambiado en el sindrome de dolor urogenitoperineal o prostatitis cronica no bacteriana (inflamatoria y no inflamatoria) y en la cistitis intersticial, ambas de gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes afectados, las cuales se está sospechando, sean de etiología bacteriana.

Se ha querido explicar que la posible causa infecciosa, no puede ser demostrada, porque los probables organismos causantes, no son encontrados o

bien dentro del fluido prostático o bien dentro de la orina, o porque no crecerán en los cultivos convencionales de laboratorio.

Autores de todas las latitudes, han encontrado una asociación entre las prostatitis y la presencia de especies de Ureaplasma urealyticum en 12% de los casos en algunas series y la Chlamydia trachomatis se ha conseguido en el 13% de las casos, en pacientes con aparente prostatitis cronica no bacteriana.

Al respecto la Chlamidia trachomatis ha sido aislada en citologías prostáticas aspirativas (Poletti.J Urol 1985;134-691), de pacientes con prostatitis crónica y (Weidner Urol Int 43:167-173,1988), demostró una alta tasa de cultivos positivos con Ureaplasma urealyticum, en la uretra de pacientes con sindrome de dolor urogenitoperineal, denominado por ellos prostatitis cronica abacteriana ó sindrome de dolor pelviano cronico masculino segun la NIDDK (National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney diseases)

Tambien Abdelatif (Hum Pathol 22:41-44,1991), demostró la asociación de la Chlamydia trachomatis con la prostatitis crónica abacteriana, al igual que Doble (J Urol 141:332-333,1989) el cual a través de biopsias guiadas por ecosonografía prostática endorectal, demostró el rol de la Chlamydia trachomatis en la prostatitis crónica abacteriana .

Tambien se han querido asociar microorganismos gram positivos, como agentes etiológicos de los sindromes de dolor urogenitoperineal y en ésto ha existido siempre mucha controversia, sin embargo me uno a los investigadores que refieren, que si tenemos el caso clínico de un paciente con sintomatologia clínica de prostatitis, tacto prostatico compatible con prostatitis y examenes de secresión prostática postmasaje con evidencias de prostatitis cronica inflamatoria o no inflamatoria y el único microoganismo aislado en un gram positivo, deberemos tratarlo aun cuando sepamos que se trata de un comensal uretroprostático, más que de un microorganismo patógeno.

Es como si se alterara, un pacto de no agresión y se transformara el microorganismo, en un agente virulento y agresivo debido a cambios en su medio ambiente.

Otros investigadores opinan que ésto es producto más bien, de no haber podido diagnosticar eficazmente el microorganismo responsable de la afección, por lo cual, es evidente, que nos falta todavía esclarecer muchos puntos al respecto.

PATOGENIA DEL SINDROME de PROSTATITIS CRONICA NO BACTERIANA SINTOMATICA O SINDROME DE DOLOR UROGENITOPERINEAL

Por lo antes mencionado, es indudable que se trata de una enfermedad bastante heterogenea y es importante, realizar estudios de investigación al respecto, empleando las últimas tecnicas de biología molecular para detectar microorganismos no cultivables regularmente, que sean los responsables, de ésta afección crónica prostática.

Por otro lado True demostró recientemente (J Urol 162,2014-2018 Dec 1999) que solamente un 5% de los 368 pacientes investigados a tra-vés de biopsias para buscar hallazgos inflamatorios en pacientes con prostatitis cronica no bacteriana sintomatica, tenían inflamaciones moderadas o severas por lo cual recomienda reevaluar los conceptos de la fisiopatología en ésta entidad, para

poder conseguir el camino correcto que explique de manera satisfactoria la fisiopatología de ésta entidad nosologica tan controversial.

Sin embargo hay hipotesis no infecciosas que podrían relacionarse con las prostatitis crónicas, en particular con el sindrome de prostatitis cronica no bacteriana sintomatica.

a) Relacionadas a las prostaglandinas
b) Relacionadas a procesos de autoinmunidad
c) Relacionadas a microorganismos no identificados
d) Relacionadas a anormalidades psicológicas, estados depresivos, estados de ansiedad crónica o aguda, o a casos de somatización
e) Relacionadas a posibles agentes virales desconocidos
f) Relacionadas a disfunción neuromuscular del cuello vesical
g) Relacionadas a disfunción del piso pelvico muscular, por estados de hipertonía(contractilidad aumentada) que originan mialgia tensional del piso pelvico.
h) Relacionadas a una elevada presión máxima de cierre uretral por transtornos uroneurologicos o por transtornos conductuales de posible causa psicosomatica
i) Relacionadas a procesos alergicos por variados agentes del medio ambiente.
j) Relacionadas a transtornos hormonales

Hace más de 20 años en una reunión de servicio del Hospital donde trabajaba, se hizo la presentación de un caso clinico de un paciente masculino de 13 años con disfunción del cuello vesical (lisoesfinter), consistente en una falta de coordinación entre el cuello vesical (lisoesfinter) y el rabdoesfinter, ya que se producía una elevación del cuello vesical al momento del vaciamiento urinario, sumado a una hipertonía del piso pelvico muscular por lo cual, se producía un aumento de presiones en la uretra posterior, más especificamente en la uretra prostatica, con episodios frecuentes de prostatitis, con sintomas irritativo/obstructivos variados (por reflujo urinario intraprostático) y con secundarismos inflamatorios sintomáticos ubicados en areas del cordón espermático, en región escrotal sobre todo a nivel de los anexos epididimarios en especial las cabezas epididimarias.

Esta entidad fue descrita magistralmente el año 1973 por Turner Warwick (Br J Urol.45,44-59.1973) y actualmente es conocida como Pseudo-discinergia vesicoesfinteriana, la cual es uno de los diagnosticos diferenciales en los sindromes de Prostatitis, sobre todo en poblaciones jovenes.

Presentaba uroflujometrias anormales (obstructivas), con residuos urinarios postmiccionales altos, con cistometria normal, todo ésto con profundos transtornos psicológicos por problemas familiares de sus padres.

Nunca se pudieron demostrar, agentes infecciosos en los test de Meares-Stamey realizados, lo cual correspondería en la nomenclatura actual a una prostatitis crónica no inflamatoria. Lo que si se pudo demostrar fué un transtorno afectivo-emocional severo, que empezó a mejorar con sesiones de psicoterapia, que secundariamente llevaron a una mejoría del cuadro urologico general,

aunado a la administración de medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos, en ése entonces fenoxibenzamina, actualmente retirada del mercado farmaceutico, para poder disminuir la elevación del cuello vesical y permitir un vaciamiento urinario satisfactorio con la mejoría inmediata en la sintomatologia del paciente.

Finalmente, el paciente 2 años despues, estaba completamente asintomático. Este tipo de sintomatología, fue esbozada por Turner-Warwick en la década de los años sesenta.

Debemos tener claro que toda disfunción del cuello vesical (liso-esfinter) en el hombre, podría involucrar no sólo la salida vesical con todo su sintomatologia secundaria, sino tambien, sobre todo cuando se demuestran transtornos de la esfera psicologica del paciente, la prostata con un aumento del tono alfa-1 adrenergico del componente estromal coincidiendo con disfunción del piso pelvico muscular (hipertonía), lo que podría secundariamente llevar a cuadros de prostatitis.

NO HAY DUDA QUE ENTIDADES NOSOLOGICAS COMO LOS SIN-DROMES PROSTATICOS CRONICOS, MIALGIA POR DISFUNCION ESPASTICA DEL PISO PELVICO MUSCULAR, DISFUNCIONES DE LA SALIDA VESICAL USUALMENTE POR DISCINERGIA DEL LISOESFINTER, ASI COMO TRANSTORNOS CONDUCTUALES-EMOCIONALES DEL PACIENTE AFECTADO, PODRIAN COINCIDIR EN EL MISMO CASO CLINICO POR LO QUE DEBEREMOS TENERLAS SIEMPRE EN MENTE A LA HORA DE NUESTRO ENFOQUE TERAPEUTICO.

En la patogénesis, al existir reflujo urinario intraprostático, se explicaría tambien la relación de la ingesta alcoholica, o de alimentos irritantes, con la exacerbación de síntomas prostáticos. Autores como Kirby, Persson, y Ronquist, sostienen la tesis del reflujo urinario intraprostatico, como causa de sindrome de prostatitis cronica no bacteriana sintomatica, según la nueva nomenclatura

Se ha hablado en muchas ocasiones de la etiología autoinmune, al tener evidencias de la presencia de la proteina de Tamm-Horsfall, en la orina de pacientes con prostatitis, la cual es inmunogénica y además Alexander (Urology 50(6),893-899, Dic-1997), consiguió evidencias de reactividad del linfocito T al plasma seminal, por lo cual se habla de la posibilidad de que el sindrome de prostatitis cronica no bacteriana sintomatica, sea una forma de enfermedad autoinmune no infecciosa.

Bien sea por causas infecciosas iniciales o causas irritativas de otra indole, la prostata se convierte en un organo donde se producirán respuestas inmunologicas y de nuevo Alexander revela que pacientes con sindromes de prostatitis cronica no bacteriana sintomaticas y prostatitis asintomaticas,tendrán niveles elevados de citoquinas proinflamatorias denominadas factor alfa de necrosis tumoral y tambien tendrán niveles elevados de interleukina 1-beta en el semen, comparados con hombres normales, sin prostatitis. Estas citoquinas indicarán un proceso inflamatorio biologicamente relevante, es decir serán una medida objetiva de la severidad de la enfermedad.

La TNF alfa y la IL-1 son citoquinas secretadas principalmente por la linea celular de monocitos-macrófagos. El TNF alfa, se considera un mediador en los

procesos inflamatorios reumatológicos (artritis reumatoidea) y en la enfermedad de Crohn.

LA POSIBILIDAD DE QUE EL SINDROME DE PROSTATITIS CRONI-CA NO BACTERIANA SINTOMATICA, SEA DE ETIOLOGIA AUTOINMUNE, SE REFUERZA AL TENER ELEVADAS LAS CITOQUINAS TNF alfa y la IL-1.

Naslund, demostró que la administración de 17-beta estradiol, aumentaba la incidencia de prostatitis en ratas ancianas. La castración tendrá un efecto similar. Los estudios han demostrado una disminución en los niveles de testosterona libre y un aumento en la concentración de estradiol con la edad avanzada.

Un reporte reciente, ha demostrado que los niveles de dihidrotestosterona en el epitelio prostático disminuyen con la edad, mientras que el estradiol y los niveles de estrona, aumentan significativamente en el epitelio prostático.

Tales desequilibrios en los niveles hormonales han ocasionado un aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes, entre las cuales tenemos el lupus eritematoso sistémico.

Seethalakshmi en el Massachusetts General Hospital, ofrece la hipotesis que los desequilibrios hormonales, podrían facilitar la aparición de transtornos antigénicos, con respuestas autoinmunes de la glandula prostática, ocasionando sindromes de prostatitis.

Kirby (Br J Urol 54,729,1982), en Londres demostró la asociación entre el dolor (estimado de acuerdo a un score) y el contenido aumentado de leucocitos, cristales de urato y creatinina en el liquido prostático postmasaje, reforzando la hipotesis del reflujo intraglandular prostático a través de los conductos eyaculadores como mecanismo desencadenante de la reacción química inflamatoria, a través de los uratos.

Esta teoría de Kirby ha sido confirmada en la practica clinica diaria por urologos del mundo entero, por lo cual se aconseja que cada vez que tengamos pacientes con cuadros inflamatorios prostaticos, preguntemos sobre los antecedentes de transtornos del ácido úrico y realicemos estudios de laboratorio (niveles séricos y urinarios en 24h de acido urico) y obtendremos en muchas ocasiones resultados alterados de dichas pruebas, con la consiguiente adición a nuestro enfoque terapeutico de sugerencias alimentarias y sugerencias farmacologicas para obtener una más rápida mejoría del cuadro clinico.

CLASIFICACIÓN SEGÚN POTENZIANI (1998)

A) Forma Aguda: **Prostatitis Aguda Bacteriana**

B) Forma Crónica: **Prostatitis Crónica**

1) **Prostatitis Crónica Bacteriana**

2) **Prostatitis Crónica No Bacteriana Sintomática ó Sindrome de dolor urogenitoperineal**

a) **Prostatitis Crónica Inflamatoria**, más de 10 glóbulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey

b) **Prostatitis Crónica No Inflamatoria**, sin globulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey o con menos de 10 leucocitos por HPF)

3) **Prostatitis Crónica Asintomática**
4) **Prostatitis Granulomatosa**

PROSTATITIS CRONICA NO INFLAMATORIA

PATOGENIA DE LAS PROSTATITIS CRONICAS NO INFLAMATORIAS

a) Discinergia del cuello vesical (lisoesfinter)

b) Estados de hiperactividad vesical, con aumento simultaneo del tono alfa-1 adrenergico ocasionando aumento de tonicidad de la musculatura lisa de la prostata (estroma prostatico) con el resultado de sintomas urinarios de vaciamiento y de llenamiento vesical.

c) Desordenes funcionales adquiridos (somatización). No olvidemos que la prostata es un organo psicosomatico.

d) Fibrosis del cuello vesical, por episodios inflamatorios repetitivos.

e) Contractilidad aumentada de la musculatura del piso pelvico muscular, ocasionando por aumento de la presión "intrínseca" de la uretra prostatica, prostatitis crónica no inflamatoria por reflujo de orina dentro de los conductos intraprostaticos, con los secundarismos inflamatorios seminales en vesiculas seminales, conducto deferente, epididimos y testículos).

CUANDO SEPAMOS A TRAVES DE EXAMENES ESPECIFICOS DE LABORATORIO QUE TENEMOS UN SINDROME DE PROSTATITIS ASINTOMATICA O UN SINDROME DE PROSTATITIS CRONICA NO BACTERIANA SINTOMATICA o SINDROME DE DOLOR UROGENITOPERINEAL, SIN NINGUN MICROORGANISMO RESPONSABLE Y QUERAMOS SABER LA CAUSA DE DICHA SINTOMATOLOGIA, ES PRECISO QUE DESCARTEMOS OTRAS ENTIDADES NOSOLOGICAS COMO POR EJEMPLO, ABSCESOS DE LA REGION PERIANAL, PERIRECTAL, ISQUIORECTAL O LA PRESENCIA DE CISTITIS INTERSTICIAL, CADA VEZ MAS DIAGNOSTICADA EN NUESTROS PACIENTES MASCULINOS, O BIEN PROCESOS HERNIARIOS INGUINALES, CALCULOS URETERALES DEL SEGMENTO PELVIANO, YUXTAVESICAL O INTRAMURAL, RESPONSABLES DE LA SINTOMATOLOGIA IRRITATIVA URINARIA TAN CARACTERISTICA TAMBIEN DE LOS SINDROMES DE PROSTATITIS. DEBEMOS DESCARTAR ENFERMEDADES NEOPLASICAS DEL UROTELIO COMO EL CANCER DE CELULAS TRANSICIONALES DE VEJIGA O DEL URETER TERMINAL, O EL CARCINOMA IN SITU DE VEJIGA , O DEL URETER TERMINAL (TIS); DEBEREMOS DESCARTAR OBSTRUCCION DE LOS CONDUCTOS EYACULADORES (CADA VEZ MAS DIAGNOSTICADOS POR ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL), QUISTES DE LOS CONDUCTOS MULLERIANOS (UTRICULO PROSTATICO) CON O SIN CALCULOS EN SU INTERIOR, O LA PRESENCIA DE TRANSTORNOS FUNCIONALES DE LA MICCION COMO SON LA DISCINERGIA VESICO-ESFINTERIANA INTERNA O EXTERNA (ES DECIR DEL ESFINTER INTERNO (Lisoesfinter) O DEL ESFINTER EXTERNO (Rabdoesfinter).

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA PROSTATITIS CRONICA NO INFLAMATORIA

Como todos los sindromes de prostatitis, podrían tener sintomatología ubicada en las tres areas ya conocidas y mencionadas de dolor, area urologica y

area sexual-seminal. Estos pacientes podrían comenzar por tener sintomas que simulan las prostatitis crónica bacteriana.

En lo referente a los hallazgos en los sindromes de prostatitis crónica no inflamatoria a nivel del tacto prostático, tenemos que la glandula puede ser normal, o podría conseguirse ligeramente inflamada y dolorosa, tanto en la propia glándula como en los tejidos periprostáticos.

En ésto pacientes no tendremos el antecedentes de historias previas de infecciones urinarias y los test de localización bacteriana o test de Meares-Stamey serán negativos.

Los sintomas usualmente son intermitentes, logrando incrementar el nivel de ansiedad del paciente, al ver como un determinado sintoma o molestia, no desaparece rápidamente, haciendole creer que está en presencia de patologias incurables, unido a que estos pacientes tendrán usualmente una mala respuesta a los tratamientos empíricos con antibióticos.

A pesar de que en numerosos centros de investigación de todo el mundo, se han descartado como factores etiopatogenicos a las bacterias aerobias y anaerobias, hongos, Tricomonas y virus y que cepas de Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealitycum y Mycoplasma hominis, no se consideran agentes que pudieran ocasionar éstos procesos inflamatorios, nuestra experiencia clinica es exactamente opuesta.

Hemos comprobado que podemos cultivar e identificar, todos los organismos arriba mencionados, en pacientes con sindromes de prostatitis y de que sin duda alguna pudieran ser considerados como agentes etiopatogenicos, por lo cual tendríamos que ubicarlos, si así fuera, en las prostatitis crónicas bacterianas.

La Chlamydia trachomatis, es el organismo más controversial implicado en las prostatitis crónicas no bacteriana sintomática o sindrome de dolor urogenitoperineal, de acuerdo a la nueva nomenclatura del autor. Un 30% de las prostatitis crónicas, tendrán anticuerpos a la Chlamydia trachomatis.

Estudios serios sugieren que la Chlamydia trachomatis, pudieran colonizar la prostata y que el antígeno clamidiano, podría persistir despues del tratamiento relacionado con episodios de prostatitis persistente y/o recurrente, con la caracteristica que dichos cuadros clinicos no mejoran con esquemas de tratamiento usuales.

El Ureaplasma urealyticum, se ha encontrando en altas concentraciones (más de 1.000 UFC/ml) en el líquido prostatico posterior a masaje, en el semen y en la fracción VB3, del test de Meares-Stamey, en pacientes con sindrome de prostatitis cronica no bacteriana sintomática Esto fué relacionado con sintomas de prostatitis y al tratarse con minociclinas, tetraciclinas, doxiciclinas, roxitromicinas, ofloxacinas o azitromicina, mejorarán sustancialmente. Esto confirmaría el papel del Ureaplasma urealitycum, en la producción de los sindromes de prostatitis.

La Trichomona vaginalis, se ha aislado en conjunto con la Chlamydia trachomatis, en frecuencia comparable en uretras masculinas, en pacientes con sindromes de prostatitis cronica no bacteriana sintomática. En algunos estudios su prevalencia ha estado por arriba del 85% entre pacientes con sintomas de

prostatitis, que persistían a pesar del tratamiento antibiotico convencional(no especifico para trichomonas).

Los pacientes con la variedad inflamatoria de las prostatitis crónicas, presentarán más de 10 leucocitos por HPF y macrófagos de grasa.

Está demostrado que pacientes con criterios de inflamación en las secreciones prostáticas estarán mas propensos a tener cultivos positivos para bacterias anaerobias, así como contajes bacterianos altos y más especies bacterianas aisladas. Por lo cual, nos hace pensar que hay todavía, mucho por investigar en el campo bacteriologico de las prostatitis crónicas no bacteriana sintomática.

Estos pacientes, tendrán mayor incidencia de parejas con transtornos vaginales tipo vaginosis bacterianas u otras patologías. donde mujeres portadoras de éstos sindromes, tendrán aumentadas las concentraciones de bacterias aeróbicas y anaeróbicas normalmente presentes en la vagina, originando el sindrome de vaginosis bacteriana, ó sindrome urogenital idiopático, cada día más frecuente en la practica clinica urologica, por cuanto en un alto porcentaje, éstas pacientes se presentan al urólogo, porque arrastran desde muchos años atrás, una sintomatología urinaria miccional, unido a procesos ginecologicos, que no se alivian a pesar de haberse utilizado esquemas terapeuticos variados.

En los sindromes de prostatitis cronica no bacteriana sintomática, los pacientes podrían quejarse de una gran variedad de síntomas.Tienen tantos sintomas en su presentación, que la denominan la “gran simuladora”, porque el paciente y aún los mismos médicos, podrían suponer que están en presencia de otra patologia médica y sin embargo, se trata de un episodio de prostatitis. Otros investigadores la han llamado "la cesta de la ignorancia médica".

LOS SINDROMES DE PROSTATITIS, SOBRE TODO EL SINDROME DE PROSTATITIS CRONICA NO BACTERIANA SINTOMATICA Y LAS PROSTATITIS ASINTOMATICAS, PUDIERAN SER LA MANIFESTACION CLINICA DE MUCHAS OTRAS ENTIDADES NOSOLOGICAS QUE HASTA LOS MOMENTOS ACTUALES SE ENFOCABAN SEPARADAMENTE, COMO LA CISTITIS INTERSTICIAL, LA COLITIS ULCERATIVA, CANCER UROTELIAL,CANCER DE PROSTATA, ENTRE OTRAS.

No debemos nunca olvidar, que entre los diagnosticos diferenciales de la prostatitis crónica, están la cistitis intersticial, el cancer in situ de vejiga y el cancer de próstata.

Tanto las prostatitis crónicas bacterianas, como en el sindrome de prostatitis cronica no bacteriana sintomática, en su variedad inflamatoria, o no inflamatoria, pueden originar sintomas similares, con el agregado de que la prostatitis crónica bacteriana, originará infecciones urinarias recurrentes.

DIAGNOSTICO DEL SINDROME DE PROSTATITIS CRONICA NO INFLAMATORIA

Como mencionamos anteriormente el diagnostico del sindrome de dolor urogenitoperineal, es basicamente por exclusión.

En la variedad inflamatoria, podemos conseguir en la fracción de la secrecion prostático posterior a masaje del test de Meares-Stamey, leucocitos y macrófagos cargados de lipidos. Pero usualmente no podremos identificar ningun microorganismo en cultivos de las cuatro fracciones del test mencionado (VB1-VB2-SPPM-VB3)

En las prostatitis crónicas no-inflamatorias, no obtendremos ningun hallazgo importante en los estudios microbiologicos, lo que diagnosticaría la entidad, pero como mencionamos anteriormente, tendremos una orientación con los hallazgos en la esfera urodinámica, con una uroflujometria obstructiva, cuello vesical discinergico, uretra prostatica con relajación incompleta, alta presión de cierre uretral en reposo y tambien nos conseguiremos un piso pelvico muscular, con aumento de su tono a pesar de presentar un funcionamiento esfinteriano distal (rabdoesfinter) normal.

Las complicaciones serán las mismas en las prostatitis crónicas bacterianas y no bacterianas. Sin embargo, en la practica clínica diaria, la complicacion que mas repercute en el paciente, es la afectación sobre la esfera seminal y sexual, con afectación de los parámetros de calidad de vida del paciente, al punto de que se han elaborado scores del perfil de impacto de la enfermedad, sobre los pacientes afectados.

AL ESTAR LA GLANDULA PROSTATICA BAJO INFLUJO PSICOSOMATICO, DEBEREMOS TENERLO SIEMPRE EN MENTE A LA HORA DE ENFOCAR UNA TERAPEUTICA ADECUADA Y SABER CUANDO DEBEREMOS RECURRIR NO SOLO, A TRATAMIENTOS ANSIOLITICOS Y RELAJANTES MUSCULARES LISO, SINO A LA REFERENCIA DEL PACIENTE A PSICOLOGOS O PSIQUIATRAS.

Son pacientes que muchas veces necesitarán de sesiones de psico-terapia, para poder sacarlos de crisis depresivas que son frecuentes, ya que entran en un circulo vicioso donde empiezan a pensar que presentan enfermedades incurables, por cuanto visitan médico tras médico, sin obtener resultados exitosos y ésto afectará por supuesto su autoconfianza con repercusiones muchas veces devastadoras en la esfera de la potencia sexual, que a su vez reforzará los episodios de desequilibrio emocional.

TRATAMIENTO MEDICO DEL SINDROME DE PROSTATITIS CRONICA NO BACTERIANA SINTOMATICA O SINDROME DE DOLOR UROGENITOPERINEAL.

EN LOS CASOS CLINICOS DE SINDROME DE PROSTATITIS CRONICA NO BACTERIANA SINTOMATICA Y DE PROSTATITIS ASINTOMATICA, DEBEREMOS INVESTIRNOS DE UNA GRAN DOSIS DE TOLERANCIA, COMPRENSION Y DE UN ESPIRITU DE AYUDA, HACIA NUESTROS PACIENTES, YA QUE EL SENTIMIENTO DE FRUSTRACION PERSONAL ES MUY FRECUENTE, TANTO EN MEDICOS COMO EN PACIENTES, DEBIDO A LAS RECIDIVAS SINTOMATICAS, QUE OBLIGARAN A QUE SEAMOS LO MAS EXPLICATIVOS Y CLAROS QUE SE PUEDA NO SOLO CON EL PACIENTE, SINO TAMBIEN CON SU ESPO-SA, PARA EVITAR QUE LA ANGUSTIA Y PREOCUPACION DEL PACIENTE EN CREER QUE ESTA PRESENTANDO OTROS TIPO DE PATOLOGIAS, EN OCASIONES INCURABLES COMO EL CANCER PROSTATICO ALTEREN UNA VIDA DE PAREJA ADECUADA.

El éxito en el tratamiento del sindrome de prostatitis crónica no bacteriana sintomática, se basará en lo acertado que estemos en relación a su etiología. Es decir, si logramos individualizar el ó los factores etiopatogénicos productores de la prostatitis, habremos adelantado mucho en las posibilidades de éxito terapeutico, sabiendo además que tendremos numerosos factores que podrían incidir en la solución del problema inflamatorio, como son los factores nutricionales, habitos sociales y factores existenciales de cada paciente.

No hay un tratamiento ideal para éste sindrome, debido a lo variado e incierto de su etiologia.

Basado en la posibilidad de que sea una enfermedad de transmisión sexual la causante del proceso inflamatorio-infeccioso prostático, muchos esquemas terapeuticos de diferentes escuelas, recomendarán dos semanas de tratamiento con doxicilinas, o minociclinas, o azitromicinas o eritomicinas o roxitromicinas,para cubrir la posible infección por Chlamidya trachomatis o por Micoplasma hominis, o por Ureaplasma urealyticum.

Si observaramos que el paciente no presenta mejoría, deberemos dar un antimicrobiano del grupo de las fluorquinolonas, tipo ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, fleroxacina, lomefloxacina, o peflacina, inicialmente en dosis terapeuticas por 7 a 14 dias y luego en bajas dosis supresivas por 1 a 2 meses más, medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos, unido a medidas de caracter general como indicaciones dietéticas evitando irritantes urinarios, ingesta acentuada de liquidos, baños de asiento, uso de antiinflamatorios no esteroideos masajes prostáticos, si la prostata está congestiva al tacto y la administracion de Fitoterapia, ya mencionados previamente, los cuales proveerán una mejoría sintomatica significativa, tanto de los sintomas de vaciamiento vesical como de los sintomas de llenamiento vesical.

SEGUN NICKEL, LA ANTIBIOTICOTERAPIA EN PACIENTES CON PROSTATITIS CRONICA NO BACTERIANA SINTOMATICA, SOLO MEJORARA EL 30% DE LOS PACIENTES, MEJORIA QUE OCURRIRA TENGAN O NO LA PRESENCIA DE MICROORGANISMOS PATOGENOS EN LA FRACCION DE LA SECRECION PROSTATICA POSTERIOR A MASAJE DEL TEST DE MEARES-STAMEY.

Además se podría prescribir zinc oral, vitaminas (vitamina A, C y E) y recomendar regularidad sexual, disminuir el consumo de café, de bebidas alcoholicas, de bebidas gaseosas, citricos, lacteos y picantes y además reducir las carnes rojas grasosas.

A nuestros pacientes se les recomienda que hagan una dieta evitando "irritantes urinarios" en sentido general, como la recomendada para pacientes con cistitis intersticial, la cual expondré más adelante. Si los sintomas persisten, nuestra conducta deberá estar orientada hacia la profundización de los estudios urológicos, en dichos pacientes con el objetivo claro, que debemos descartar patologias diferentes como el cancer de vejiga, o el cancer de prostata, cistitis intersticial, procesos obstructivos infravesicales, procesos litiasicos, o patologias neurourologicas, como hiperactividad vesical, o discinergia del esfinter interno o del esfinter externo.

CLASIFICACIÓN SEGÚN POTENZIANI (1998)

A) Forma Aguda: **Prostatitis Aguda Bacteriana**
B) Forma Crónica: **Prostatitis Crónica**

1) **Prostatitis Crónica Bacteriana**
2) **Prostatitis Crónica No Bacteriana Sintomática ó Sindrome de dolor urogenitoperineal**
   a) **Prostatitis Crónica Inflamatoria**, más de 10 glóbulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey

   b) **Prostatitis Crónica No Inflamatoria**, sin globulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey o con menos de 10 leucocitos por HPF)

3) **Prostatitis Crónica Asintomática**
4) **Prostatitis Granulomatosa**

PROSTATITIS CRONICA ASINTOMATICA

Denominada Prostatodinia, la cual ha dejado de llamarse así y en las nuevas clasificaciones se denomina prostatitis crónica asintomática.

Sin embargo el término prostatodinia, lo seguiremos decribiendo, debido todavía, a su amplia difusión tanto en la practica diaria urológica, como médica en general, asi como a su amplia difusión en la literatura médica mundial.

Presentan sintomas parecidos a los presentados por pacientes con sindrome de prostatitis cronica no bacteriana sintomática. Se presenta con sintomas urinarios de vaciamiento y de llenamiento, en grados variables. Las molestias dolorosas estarán asociados con el acto de sentarse, correr o con otras actividades fisicas.

Los pacientes presentarán secreciones prostaticas extraidas posterior a masaje prostatico completamente normales, es decir, sin ningún indicio de infección o evidencias de respuesta inflamatoria en las secreciones prostáticas. Tampoco se podrán identificar microorganismos patogenos a través del cultivo.

Su etiologia es bastante incierta. Se ha asociado tambien a discinergia del cuello vesical (discinergia del esfinter interno o lisoesfinter). Se han asociado con disfunciones miccionales adquiridas (etiología conductual) que resultan en reflujo intraprostático.

Ciertos pacientes, sufren de mialgia o tensión de la musculatura del piso pelvico muscular, presentando contracciones y espasmos de la musculatura esquelética del piso pélvico, dando ésto a pensar que pudiera ser ocasionado por estados de stress que psicosomáticamente afecten dicha musculatura y secundariamente afecten la esfera miccional. Este tipo de afección prostática afecta a individuos con un tipo especifico de personalidad. Muchos investigadores creen firmemente que el stress juega un rol fundamental en la etiologia de las prostatitis crónica asintomáticas o prostatodinia.

La mayoría de los pacientes que tienen prostatitis crónica asintomática, admiten tener alto nivel de stress e intensa tensión emocional en sus vidas.

Estos pacientes tienen un patrón de personalidad bastante parecido con tendencia a las obsesiones, son personas altamente exigentes consigo mismas

y con el resto de su entorno, son personas ansiosas y sobre todo con tendencia a la hipocondria con proyeccion paranoica. Muchos pacientes tendrán crisis depresivas y disminución en la calidad de las relaciones interpersonales.

Tratamientos multiples podrían reforzar en el paciente la percepción de que él tiene una enfermedad crónica debilitante y esto hace que busque diversas opiniones médicas, en un afán por encontrar la respuesta que más le satisfaga.

El tacto prostático nos permitirá constatar un esfinter anal contracturado pero una palpación prostática practicamente normal, con molestias al palpar los músculos y tejidos periprostáticos, los cuales estarán altamente sensibles.

Se ha descubierto una entidad que se denomina sindrome de congestión venosa intrapélvica, la cual se presenta con inusitada frecuencia en pacientes con prostatitis crónica asintomática, por lo cual está bajo investigación.

Los pacientes podrían tener toda la lista de sintomas clásicos de una prostatitis, pero sin tener bacterias en el liquido prostático.

En una oportunidad la escuela mejicana, denominó a ésta entidad, "prostatitis sin próstata"

En ésta entidad, se han utilizado los tratamientos antes mencionados para la hipertonía del piso pelvico muscular y para la relajación de la musculatura lisa del estroma prostático, que como sabemos conforma el 50% de la estructura prostática con medicamentos tipo alfa-1 bloqueantes adrenergicos, como el tamsulosin, teratosin, doxazosin, o el alfuzosin.

Se usan tambien, ansioliticos-relajantes musculares, como el diazepam o similares, en aquellos casos de pacientes con tensión muscular aumentada en el piso pelvico muscular, demostrado por pruebas electromiograficas. Usualmente éstos pacientes, padecen de sintomas producidos por el stress diario y facilmente hacen somatizaciones en diversas áreas, entre ellas, la prostática y en el piso pelvico muscular. Estos pacientes en particular, se beneficiarán de tratamientos con psicoterapia y con la aplicación de tecnicas de bioofedback, para enseñarle tecnicas efectivas de relajación muscular.

Se han recomendado tecnicas de diatermia, prostatotermia, hipertermia prostatica, fisioterapia, e inclusive tecnicas de electroestimulación del piso pelvico muscular con aditamentos anales.

No se han podido lograr resultados uniformemente buenos, es decir, pueden servir en algunos pacientes, pero en otros podríamos tener resultados deficientes.

Recientes estudios de investigación, han demostrado la acción bactericida "in vitro" que tienen los procedimientos de prostatotermia, sobre cultivos de Escherichia coli y Enterobacter cloacae. Este hallazgo es importante, ya que cualquier procedimiento que pueda favorecer la mejoría o aun la curación de éstos pacientes afectados con sindromes de prostatitis crónica, bien sea la modalidad del prostatitis cronica no bacteriana sintomatica, o la prostatitis crónica asintomática, mejorará la calidad de vida de éstos pacientes, ya bastante afectada por ésta patología, la cual en la practica clínica, se ha convertido en un verdadero dilema, tanto para los pacientes como para los urólogos.

CLASIFICACIÓN SEGÚN POTENZIANI (1998)

A) Forma Aguda: **Prostatitis Aguda Bacteriana**

B) Forma Crónica: **Prostatitis Crónica**

1) **Prostatitis Crónica Bacteriana**
2) **Prostatitis Crónica No Bacteriana Sintomática ó Sindrome de dolor urogenitoperineal**
   a) **Prostatitis Crónica Inflamatoria**, más de 10 glóbulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey

   b) **Prostatitis Crónica No Inflamatoria**, sin globulos blancos en la SPPM y en el VB3 del Test de Meares-Stamey o con menos de 10 leucocitos por HPF)

3) **Prostatitis Crónica Asintomática**
4) **Prostatitis Granulomatosa**

PROSTATITIS GRANULOMATOSA

Descrita por primera vez en 1943 por Tanner y MacDonald (Tanner FH, MacDonald JR. Granulomatous prostatitis: histologic study of group of granulomatous lesions collected from the prostate gland. Arch Pathol 36:358.1943).

Es una entidad nosologica, caracterizada por la inflamación crónica de la glandula prostática (prostatitis crónica), con etiologias extremadamente variadas y que en numerosas oportunidades, en la practica clínica, es confundida con el cancer prostático.

A PESAR DE QUE EL DIAGNOSTICO DE LAS PROSTATITIS GRANULOMATOSA ES UN DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO, PRESENTA COMO ENTIDAD CLINICA, SIGNOS Y SINTOMAS QUE LA COLOCAN DENTRO DE LAS VARIEDADES CRONICAS DE LOS SINDROMES DE PROSTATITIS.

Pudieramos decir tambien, que es la reacción histopatológica ocurrida en la glandula prostatica a una variedad de agresiones causadas, tanto por microorganismos de rara y de frecuente aparición, por infecciones tuberculosas, por micobacterias atipicas, por hongos principalmente criptococosis, blastomycosis, coccidiodomicosis, histoplasmosis, por enfermedades reumatoideas, como tambien por agresiones quirurgicas,tipo resección transuretral de prostata, incisiones transuretrales de prostata, vaporización transuretral de prostata, tratamientos térmicas, actínicas, crioterápicas, con radiofrecuencia, tratamientos con Laser, posterior a cursos de quimioterapia intravesical por cancer vesical, o por enfermedades granulomatosas complejas, entre otras.

TODOS AQUELLOS FACTORES QUE HACEN QUE LA GLANDULA PROSTATICA EN SU TOTALIDAD, O BIEN EN LAS ZONAS PERIFERICAS DE LA GLANDULA, SUFRAN CAMBIOS GRANULOMATOSOS LUEGO DE TRATAMIENTOS QUIRURGICOS USUALES (RTUP-TUIP) O PROCEDIMIENTOS MINIMAMENTE INVASIVOS O TRATAMIENTOS ACTINICOS O QUIMIOTERAPICOS, ESTARAN DENTRO DE LOS FACTORES ETIOLOGICOS DE LAS MISMAS.

Epstein y Hutchins en 1984 (Epstein JI, Hutchins GM. Granulomatosis prostatitis: distinction among allergic, non-specific, and posttransurethral resection lesions. Hum Pathol

15:818 (1984), propusieron una clasificación de las prostatitis granulomatosas en 4 categorias que eran: especificas, no especificas, postreseccion transuretral de prostata y alergicas.

Aclaraban que las prostatitis granulomatosa eosinofilica y la granulomatosis de Wegener pertenecían a la categoria de prostatitis alergica.

A continuación exponemos una clasificación propia del autor en relación a las prostatitis granulomatosas, basada en la que en el año 1997 propuso Rosebud (Urology 49(6),1997), a la cual le hemos realizado una sustancial modificación, agregando agentes etiológicos, que creemos podrían ser importantes, en la génesis de dicha variedad de inflamación prostática

CLASIFICACION DE LAS PROSTATITIS GRANULOMATOSAS según Potenziani

I) Iatrogenicas

1. Postquirurgicas sobre la glandula prostática (RTUP parcial,TUIP, cirugía prostática abierta para crecimiento prostatico benigno adenomectomía)
2. Post Radioterapia prostática (Radioterapia externa-Braquiterapia)
3. Inducida por BCG inmunoterapeutico o por agentes Quimioterapeuticos (Quimioterapia intravesical con Thiotepa, adriamicina, mitomicina)
4. Posteriores a procedimientos minimamente invasivos
   - a. Termoterapia
   - b. Procedimientos con radiofrecuencia
   - c. Procedimientos con Laser
   - d. Procedimientos con ultrasonido
   - e. Vaporización de próstata
   - f. Tratamientos crioterápicos prostáticos
   - g. Posterior a Braquiterapia
   - h. Posterior a estrecheces uretrales cronicamente establecidas (postinstrumentaciones urologicas o posterior a tratamientos médicos por ITS

II) Infecciosas

1. Bacterianas
   - a. Enterobacterias
   - b. Bacterias gram positivas
   - c.Tuberculosis
   - d. Brucelosis
   - e. Sifilis
2. Posterior a cuadro clínico de Prostatitis aguda bacteriana
3. Posterior a cuadro clínico de Prostatitis crónica bacteriana
4. Posterior a cuadro clinico de Prostatitis cronica no bacteriana sintomática y asintomática

III) Fungicas

1. Coccidiodomicosis
2. Cryptococosis
3. Blastomicosis
4. Histoplasmosis
5. Paracoccidiodomicosis
6. Candida albicans, en casos de inmunodeficiencia.

IV) Parasitarias

1. Schistosomiasis
2. Equinococosis
3. Enterobiasis
4. Linguatula

V) Virales

1. Herpes zoster

2.Virus papiloma humano
3.Virus de la Inmunodeficiencia humana

VI) Asociadas a neoplasias

1.Prostatitis asociada a entidades neoplásicas por irritación crónica (cancer escamoso de vejiga)

VII) Malacoplasia

VIII) Entidades Granulomatosas

1.Enfermedad granulomatosa sistémica
2.Sarcoidosis
3.Artritis reumatoidea
4.Enfermedad autoinmune-vascular
5.Afecciones alergicas (eosinofílica)
6.Granulomatosis de Wagener
7.Poliarteritis nodosa
8.Angeitis linfocítica benigna

IX) Idiopática

Una de las teorias que más sustentan, la patogenesis de las prostatitis granulomatosas, es la que obedece a una respuesta inflamatoria, consecutiva a secreciones prostaticas extravasadas, las cuales son recibidas, como sustancias "extrañas" que desencadenan una severa reacción inflamatoria (granulomatosa), de los tejidos prostaticos.

De manera particular, creo que todos aquellos factores infecciosos, quirurgicos o de cualquier otra indole que afecten a la arquitectura interna de la glandula, podrían originar como respuesta una reacción granulomatosa de la glandula prostatica.

Por lo tanto una de las actitudes, que todo médico debe seguir, ante el tacto rectal de una glandula prostatica dura, con marcadores tumorales normales (PSA) y con ecosonografías prostáticas, sin evidencias de cancer, es buscar antecedentes como los mencionados en la clasificación general, para poder pesquisar al posible responsable de la reacción "granulomatosa" de dicha prostata.

Otra clasificación de las prostatitis granulomatosa, las divide en especifica, cuando está asociada a infecciones granulomatosas particulares y no especifica en otros casos, como en las cirugias prostaticas y en las enfermedades reumatoideas. Las prostatitis granulomatosas no especificas representan una respuesta del tejido del tipo de "cuerpo extraño" a un fluido prostatico extravasado. Puede ocurrir de dos formas clinicas: eosinofilica y no eosinofilica.

Ambas se podrían confundir con el cancer prostático. La forma eosinofilica estará asociada a necrosis fibrinoide y a vasculitis generalizada y puede presentarse como una enfermedad sistémica. Se conoce como granulomatosis alergica de la próstata y se vé con exclusividad, en pacientes con alergia y en pacientes asmáticos.

Las prostatitis granulomatosas especificas, se vén en las tuberculosis, blastomicosis, coccidiodomicosis, criptococosis, histoplasmosis, paracoccidiodomicosis, aspergilosis y bastante inusualmente, se vé en la actinomycosis, candidiasis, sifilis y brucelosis. Puede ser vista secunda-

riamente, como consecuencia de tratamientos con BCG inmunoterapeutico intravesical, para cancer de vejiga o en pacientes con sida.

En el caso de pacientes con SIDA (HIV positivos) tendrán prostatitis agudas bacterianas aproximadamente en un 14 a 20%, tanto por bacterias tipicas como por bacterias atipicas.Los microorganismos mas frecuentemente responsabilizados de las prostatitis por SIDA son la Escherichia coli, Estafilococo aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa, Serratia marcescens, Salmonella typhi, Mycobacteria tuberculosis y Mycobacteria aviumintracellulare.

Virus como el propio HIV, el Citomegalovirus y agentes fungicos como el Cryptococcus neoformans y el Histoplasma capsulatum. La prostata sabemos podría ser el foco de una criptococosis persistente en pacientes con sindrome de inmudeficiencia adquirida.

Desde el punto de vista de manifestaciones clínicas, son pacientes que pueden presentar sintomas urinarios bajos irritativo-obstructivos, como cualquier otra modalidad de prostatitis.

Al tacto prostático, serán glandulas duras con un componente de induración y fijación a estructuras cercanas, a menudo confundidas con el cancer prostático y con la presencia de nodulos en uno o ambos lobulos prostaticos con consistencia dura o petrea.

El diagnostico se podrá lograr a través de la identificación del agente causal por medio de la microscopia de la orina, de los cultivos urinarios con coloraciones especificas para la entidad nosologica que estariamos sospechando, por medio de la identificación directa y cultivo del liquido de secreción prostatica posterior a masaje, o a través del analisis anatomopatologico sobre muestras de tejido prostatico (biopsia prostatica). El tratamiento por supuesto dependerá del agente causal diagnosticado y de las manifestaciones generales y urinarias que tenga dicho paciente.

SCORE POTENZIANI DE SINTOMAS EN PACIENTES CON SINDROMES DE PROSTATITIS (SPSP en prostatitis)

A pesar de la frecuencia de los sindromes de prostatitis a nivel hospitalaria público y privado, es de fecha muy reciente la existencia de Cuestionarios de sintomas que hacen posible medir el impacto e intensidad de la enfermedad sobre todas las facetas de la vida diaria de cada paciente, asi como de indices que puedan confirmar la presencia de la enfermedad.

Es por ello que hemos propuesto un Cuestionario o Score de síntomas de Prostatitis, donde enfocamos las cuatro áreas básicas de afectación de los Sindromes de prostatitis que son, el área de los transtornos urinarios, el área del dolor, el area seminal-sexual y el impacto de los sintomas sobre la calidad de vida del paciente. Este contestará a las preguntas con una puntuación del 1 al 3, según el grado de molestia que tenga, considerando que un punto se le otorgará a las molestias leves, dos puntos a las molestias moderadas y tres puntos a las molestias intensas.

SCORE POTENZIANI DE SINTOMAS DE PROSTATITIS (SPSP-prostatitis-40)

1) AREA DE LOS TRANSTORNOS URINARIOS

1. Sensación de vaciamiento urinario incompleto
2. Frecuencia urinaria (diurna o nocturna)
3. Orinar entrecortada (intermitente)
4. Dificultad en aguantar las ganas de orinar (urgencia)
5. Perdidas involuntarias de orina al aguantar las ganas de orinar
6. Chorro urinario débil, fino y en ocasiones totalmente normal
7. Tener que pujar o hacer esfuerzo para empezar a orinar
8. Frecuencia urinaria de reciente aparición
9. Ardor al orinar, de reciente aparición
10. Tiempo miccional alargado(tardanza urinaria), de reciente aparición
11. Cuando aguanta mucho las ganas de orinar, presenta luego imposibilidad de orinar

2) AREA DEL DOLOR O MOLESTIAS

12. Dolor-molestia en la parte baja de la espalda-cintura (dorso-lumbar)
13. Dolor o molestia perineal, sobre todo al estar sentado
14. Dolor o molestia en el abdomen inferior (zona hipogastrica y/o ambas fosas iliacas y/o zonas inguinales)
15. Dolor o molestia en el area rectal
16. Dolor o molestia en los testículos, intermitente y alternante
17. Dolor o molestia en el pene o en la uretra
18. Dolor o molestia al orinar
19. Dolor en el glande, de manera espontanea, sin causa aparente
20. Poliartralgias vespertinas tipo "cuadro viral"
21. Sensaciones molestas, punzantes y repentinas en la zona perineal

3) AREA SEMINAL-SEXUAL

22. Dificultad en mantener la erección
23. Dolor con la eyaculación, durante o inmediatamente despúes
24. Dificultad en alcanzar una erección plena y satisfactoria (máxima turgencia)
25. Perdida de interes en la actividad sexual (líbido disminuida)
26. Eyaculación precoz de reciente aparición
27. Dificultad en alcanzar la eyaculación, a pesar de tener buena erección
28. Dificultad en obtener un segundo coito seguido, luego de un tiempo prudencial
29. Presencia de semen gelatinoso
30. Presencia de semen grumoso
31. Presencia de semen con sangre, bien sea en grumos o líquida (hemospermia)
32. Presencia de semen en muy escaso volumen
33. Presencia de semen muy liquido, sin consistencia
34 Presencia de semen de color parduzco,verdoso o amarillento
35. Erecciones nocturnas molestas, frecuentes, dolorosas y no provocadas por ningun estimulo sexual
36. Orina de aspecto turbio y fétida, de reciente aparición
37. Salida de secreción prostática), a través de la uretra, al comenzar a orinar, o durante la defecación

4) AREA IMPACTO DE LOS SINTOMAS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE

38. Los sintomas de prostatitis (una vez conocidos) afectan negativamente su vida diaria, impidiendole realizar tareas habituales? _____
39. Los sintomas de prostatitis lo afectan negativamente desde el punto de vista emocional (psicológico)? _____
40. Los sintomas de prostatitis, los tratamientos y recomendaciones recibidas por su médico, le han afectado su calidad de vida? _____

CALIFICACION DEL SCORE DE SINTOMAS DE PROSTATITIS

SINTOMAS LEVES = 0 a 40 puntos
SINTOMAS MODERADOS = 41 a 80 puntos
SINTOMAS SEVEROS = 81 a 120 puntos

Actualmente se han desarrollado indices de sintomas de prostatitis por la NIDDK (National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney diseases) en co-laboración

con la CPCRN (Chronic Prostatitis Collaborative Research Network) y el denominado NIH-CPSI (NIH Chronic Prostatitis Symptom Index), los cuales podrían ser muy utiles en la practica clínica diaria y que tratan de diferenciar los pacientes que tienen prostatitis, de aquellos pacientes que presentan crecimiento prostatico benigno o prostatas normales. Otros Cuestionarios de síntomas que podemos mencionar son el de Neal-Moon y el de Krieger entre otros.

A continuación describiré el score de sintomas del NIH-CPSI (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index)

DOLOR o MOLESTIA

1. ¿En la última semana, ha tenido Ud. algun dolor o molestia en una de las siguientes zonas?

	SI	NO
a. Zona entre el ano y los testiculos (zona perineal)	___	___
b. Zona testicular	___	___
c. En la punta del pene (sin relacion al acto de orinar)	___	___
d. En la zona vesical o pélvica	___	___

2. ¿En la última semana, ha tenido Ud?

	SI	NO
a. Dolor o ardor durante el acto de orinar	___	___
b. Dolor o molestia durante o post-eyaculación	___	___

3. ¿Con qué frecuencia ha tenido Ud molestias o dolor en algunas de las áreas arriba mencionadas?

Nunca (0)
Rara vez (1)
Algunas veces (2)
A menudo (3)
Usualmente (4)
Siempre (5)

4. ¿Si tuviera que colocar un número para describir su promedio de dolor o molestias en la última semana, que pondría?

0 ___ 1___ 2___ 3___ 4___ 5___ 6___ 7___ 8___ 9___ 10___

ACTO DE ORINAR

5. ¿En la última semana, con qué frecuencia ha tenido Ud. la sensación de no vaciar su vejiga completamente despues de haber terminado de orinar?

Nunca (0)
Menos de 1 vez en 5 (1)
Menos de la mitad de las veces (2)
La mitad de las veces (3)
Más de la mitad de las veces (4)
Casi siempre (5)

6. ¿En la última semana, que tan a menudo ha orinado Ud. de nuevo en menos de 2 horas de haber orinado por última vez?

Nunca (0)
Menos de 1 vez en 5 (1)
Menos de la mitad de las veces (2)
La mitad de las veces (3)
Más de la mitad de las veces (4)
Casi siempre (5)

IMPACTO DE LA SINTOMATOLOGIA

7. ¿En la última semana, qué tan frecuente los sintomas por Ud. pre-sentados, lo han mantenido alejado de las tareas que Ud. usualmente realiza?

Nunca (0)
Sólo un poco (1)
Algunas veces (2)
Muchas veces (3)

8. ¿En la última semana ha pensado Ud. en los síntomas que padece?

Nunca (0)
Sólo un poco (1)
Algunas veces (2)
Muchas veces (3)

CALIDAD DE VIDA

9. ¿Si Ud. tuviera que pasar el resto de su vida con los síntomas que ha tenido en ésta última semana, como se sentiría?

Encantado (0)
Complacido (1)
Bastante satisfecho (2)
Igualmente satisfecho que insatisfecho (3)
Bastante insatisfecho (4)
Infeliz (5)
Terrible (6)

En el encuentro anual de la Asociación Americana de Urologos, en la ciudad de New Orleans (1997), el Dr Brahler y colaboradores de Giessen-Alemania, describieron el llamado "Giessen Prostatitis Symptom Score" (GPSS), donde proyectaron una estandarización del Cuestionario y prevalencia de los sintomas. Este score toma en cuenta 24 sintomas, incluyendo 18 aspectos tipicamente inflamatorios y 6 aspectos no género específico.

Medir "objetivamente", el grado de molestias ocasionado por los sindromes de prostatitis, podría ser logrado usando la escala de Giessen. Es eficaz diferenciando sintomas de prostatitis comparado con hombres normales.

Como vemos se están haciendo intentos, para tratar de cuantificar los sintomas molestos, en cuadros de prostatitis, por cuanto, siempre ha habido un poco de retiscencia en integrarlo a estudios serios de investigación, dejandolo un poco a la deriva, en manos de cada uno de los urólogos, con sus propias convicciones y sus propios tratamientos.

Esta particularidad en referencia al tema que estamos tratando es lo que a su vez le ha restado peso científico a la patología, por lo cual vemos con entusiasmo como actualmente se está redimensionando cientificamente a las prostatitis con estudios serios que arrojarán aportes que serán utilizados en todas las áreas de éste tema, tan frecuente en la vida diaria de todo hombre.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN SINDROMES DE PROSTATITIS

Las pruebas diagnosticas, que más frecuentemente usamos, para el diagnostico de los sindromes de prostatitis son:

1) Análisis del liquido prostático postmasaje

2) Pesquisa microbiológica genitourinaria, masculina y femenina (Carmona)
3) Test de Meares-Stamey (patrones de localización bacteriana uretroprostatica)
4) Examen de orina, con análisis del sedimento urinario y urocultivo
5) Cultivos uretrales, para despistaje de ITS

Las pruebas arriba mencionadas tendrán cada una de ellas, su aporte en el dificil arte de determinar el o los posibles agentes etiológicos, en los procesos inflamatorio-infecciosos de la glándula prostática.

Es así como en el examen de sedimento urinario, encontraremos indicios, a veces muy inespecíficos de posible "infección prostática", tales como: leucocituria discreta, hematuria incipiente, turbiedad de la orina, mucina moderada-abundante, los cuales no son lo suficientemente importantes, como para indicar una "infección urinaria", pero al urólogo con experiencia, le sugerirá una posible inflamación prostática.

A pesar de que en la practica diaria, no son realizados de rutina, los cultivos uretrales, para despistaje de enfermedades de transmisión sexual, podrían ser útiles si el paciente tuviera la suerte de acudir en momentos agudos de la infección uretral, con secreción uretral, fácil de obtener y con un laboratorio microbiológico preparado para ello.

ANÁLISIS DEL LÍQUIDO PROSTÁTICO POSTERIOR A MASAJE PROSTÁTICO

El análisis del líquido prostático posterior a masaje prostático, es a mi modo de ver el exámen individual más importante de todos, puesto que presenta una especificidad y una sensibilidad alta, para la pesquisa y diagnostico definitivo de una posible etiología bacteriana o no de la glandula prostática. En ambas situaciones, será de aporte, para el caso clínico.

Nickel de la Queen´s University (Kingston-Ontario) ha estudiado profundamente las patogenesis del “enigmatico” sindrome clinico de prostatitis, mencionando causas fisicas, quimicas, inmunologicas y neurogenicas como base de los sintomas de los pacientes aquejados de prostatitis.

Refiere que la tendencia mundial actual es realizar evaluaciones bacteriologicas en la orina antes y despues del masaje prostatico. Inclusive en un articulo muy claro publicado en las Clinicas Urologicas de Nor-teamerica 1999;26(4):737-751, menciona los hallazgos de éste examen en las tres entidades más problematicas de las prostatitis cronicas como son la prostatitis bacteriana cronica, el sindrome de dolor urogenito-perineal ó de dolor pelviano cronico variedad inflamatoria y el sindrome dolor urogenitoperineal ó de dolor pelviano cronico variedad no inflamatoria, los cuales veremos tambien en el Test de Meares-Stamey.

TIPOS DE SINDROME DE PROSTATITIS

	Orina antes del masaje	Orina despues del masaje
1) Prostatitis bacteriana crónica	Contaje blanco positivo/negativo	positivo
	Cultivo urinario positivo/negativo	positivo

2) Sindrome de Dolor Urogenito-perineal o de dolor pelviano crónico masculino Inflamatorio	Contaje blanco negativo Cultivo urinario negativo	positivo negativo
3) Sindrome de Dolor Urogenito-perineal o de dolor pelviano crónico masculino No Inflamatorio	Contaje blanco negativo Cultivo urinarion negativo	negativo negativo

Ludwig (Urology 55(2);175-177,Feb 2000) refiere que el contaje de leucocitos en la muestra de orina posterior a masaje (VB3) puede ser una alternativa factible y digna de confianza, en comparación con el analisis del liquido prostatico posterior a masaje en relación al diagnostico de la variedad inflamatoria de la prostatitis crónica o sindrome de dolor pelviano crónico o como lo denominamos sindrome de dolor urogenitoperineal.

PESQUISA MICROBIOLÓGICA DEL APARATO GENITOURINARIO MASCULINO Y FEMENINO Ó ESTUDIO SISTEMATICO DE LA PAREJA

En relación a la pesquisa microbiológica del aparato genitourinario masculino y femenino ó estudio sistematico de la pareja (Potenziani-Carmona 1990), desde el punto de vista global, es el más completo de todos los exámenes por cuanto, como veremos más adelante, no sólo determinará si hay o no infección urológica, como lo determinaría el test de Meares-Stamey, sino que vá más allá todavía, es decir nos orientará no sólo en la pesquisa bacteriologica del hombre, sino que incluirá en el estudio a la pareja femenina, con lo cual lograremos un alcance más completo y más util, ya que como pudimos demostrar en nuestra investigación, la pareja podría muchas veces ser parte fundamental del circulo infeccioso, que dejariamos de diagnosticar y tratar, si no realizaramos éste tipo de pesquisa.

Una de las hipotesis que surge de el trabajo de investigación prospectivo que junto al Dr Carmona estamos haciendo desde hace más de 15 años, es que las infecciones "no clásicas" de la próstata, con microorganismos como Trichomona vaginalis, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Mobiluncus curtisii, Micoplasma hominis, Herpes virus, e incluso, infección por VPH, podrían "preparar el terreno", para que la flora comensal habitual uretro-prostática, se torne virulenta y se vuelva agre siva para la glándula prostática, causando una prostatitis, que será a su vez, el factor más importante, para que la prostata, pierda parte de su "inmunidad tisular", ante las agresiones de microorganismos verdadera- mente patógenos, con lo cual se estaría completando el "circulo vicioso", que sería una de las explicaciones del por qué resulta tan dificil "curar" los sindromes de prostatitis y explicaría tambien, las frecuentes recidivas, que presentan éstos pacientes en nuestra consulta urológica.

TEST DE MEARES-STAMEY

Ideado en 1968 por los doctores Meares y Stamey (Meares EM, Stamey T. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:4).

El test comienza con la extracción de 4 muestras: Nº1 VB1, Nº2 VB2, Nº3 SPPM, Nº4 VB3; donde VB1, son los primeros 10 cc del chorro urinario y está

considerado el especimen uretral, el VB2, es la parte media del chorro urinario, aproximadamente 200 ml y es el exámen habitual de orina, que hacen nuestros laboratorios; el SPPM, es la muestra obtenida del masaje prostático, con obtenciòn de liquido prostático.

Esto se debe hacer, despues que se haya recogido la muestra del VB2 y haya terminado de salir orina; y el VB3, son los primeros 10 ml orinados, despues de la recolección de liquido prostático postmasaje.

Es tan útil como el método simple de extracción del liquido prostático posterior a masaje, sin embargo, desde el punto de vista practico, el masaje prostático con obtención del liquido prostático en el consultorio del urólogo podría ser más practico y más rápido, tanto para el médico, como para el paciente, ya que toma menos tiempo realizarla y obtener sus resultados, e inclusive existen láminas previamente preparadas, para ser vistas inmediatamente en el microscopio y con ello lograr, quizas no por la identificación del microorganismo en sí, sino por el contaje de leucocitos que exista en la muestra, llegar al diagnostico preciso de que tipo de sindrome de prostatitis presenta el paciente.

Pero no hay la menor duda, que el Test de Meares-Stamey es más completo y nos dará mucha más información que el análisis del SPPM solamente.

En el Test de Meares-Stamey, de las cuatro muestras (VB1,VB2, SPPM,VB3), si la muestra VB2, es decir la representativa de la orina vesical, está esteril, o tiene menos de 1.000 UFC/ml,el diagnostico de prostatitis bacteriana, estará hecho por el alto contaje de bacterias en la muestra de liquido prostático postmasaje (SPPM), o en la orina posterior al masaje (VB3), que aquellas de la muestra uretral (VB1).

La diferencia en el contaje, deberá ser al menos por 10 veces.Si la muestra de orina vesical (VB2) tiene igual o más de 1.000 UFC/ml, una infección prostática, podría ser encubierta, por una infección vesical coexistente.

Se aconseja entonces dar un tratamiento por 3 a 7 dias, con un antibiotico que trate la infección vesical, pero que no penetre dentro de la próstata y por lo tanto, se utilizará un antibiótico de amplio espectro. Posteriormente se deberá repetir el cultivo urinario.

En ausencia de infección uretral, vesical o renal, se diagnosticará inflamación prostática, si más de 10 leucocitos por campo de alto poder de resolución, se ven en el liquido prostático postmasaje ó en la orina postmasaje prostático (VB3).

A veces en el SPPM hay un elevado número de leucocitos, por otras causas como por ejemplo, uretritis, estrecheces de uretra, condilomas uretrales virales (VPH), o diverticulos uretrales, o por condiciones no infecciosas de la prostata, como calculos prostaticos no infectados o simplemente posterior a la eyaculación

Por lo tanto el diagnostico de prostatitis no deberá basarse, unicamente en el analisis del fluido seminal.

FLUJOMETRIA URINARIA y DETERMINACION DE ORINA RESIDUAL POSTMICCIONAL

Estos exámenes podrían realizarse solamente con el objetivo de descartar problemas obstructivos de la salida vesical y de la uretra, que podrían ser de utilidad en la etiología de las infecciones prostáticas.

ECOSONOGRAFIA PROSTATICA ENDORRECTAL EN SINDROMES DE PROSTATITIS

Es un excelente estudio, que está ganando cada día más aceptación para los casos de prostatitis, bien sea aguda y sobre todo crónica por la significación que tiene para el médico saber el grado de afectación de la inflamación prostatica (intensidad) a través de una serie de signos ecograficos que mencionaremos a continuación y que tendrán posteriormente implicaciones en la terapeutica a seguir, tanto en lo concerniente al tipo de terapia como tambien a la duración de la misma.

Creo que es el examen de mayor utilidad, en pacientes con sindrome de prostatitis, por cuanto nos dará el diagnostico preciso, en relación a la enfermedad inflamatoria prostática, de las vesículas seminales y de los conductos eyaculadores.

Nos permitirá identificar la intensidad de la inflamación y será una guía para conocer los resultados de la terapia efectuada (seguimiento del tratamiento médico).

SIGNOS ECOGRAFICOS CARACTERISTICOS EN SINDROMES DE PROSTATITIS

Describiremos en primer lugar los hallazgos habituales en los sindromes de prostatitis crónica, los cuales presentarán las siguientes caracteristicas en el exámen ecográfico prostático endorectal, con transductores de alta resolución (6.5 ó 7.5 Mhz).

1) Patrón ecográfico heterogeneo de la próstata (tanto en la zona de transi-cion como en la zona periferica) y de las vesículas seminales, con zonas ecogénicas alternando con zonas hipoecoicas. Se pueden ver patrones nodulares-quisticos, del parenquima prostático, sobre todo a nivel de la zona central y de la zona de transición de McNeal.

2) Halo hipoecoico "inflamatorio", caracteristico, alrededor del adenoma, es decir a los lados de la zona de transición.

3) Presencia de calculos intraprostáticos, ubicados en la región posterior de la zona de transición, es decir entre la zona periférica y la zona de transición. Estos pueden ocurrir con igual frecuencia en enfermedades benignas o ma-lignas. Hay un 51% de incidencia de calculos prostaticos (Fornage). Usualmente son de fosfato de calcio, acompañado de compuestos orgánicos (50%). Pueden originarse espontaneamente como resultado de una reacción inflamatoria o como consecuencia, de la obstrucción de los acinos glandulares.

4) Presencia de cuerpos amilaceos, tambien en la región más posterior de la zona de transición y en la zona central. Las celulas epiteliales de los acinos prostaticos, sometidas a atrofia y degeneracion, son desprendidas y suspendidas en un fluido albuminoso dentro de los acinos. Estas masas hialinas de celulas degeneradas, son los cuerpos amilaceos.

5) Calcificación fina de las vesiculas seminales, conductos eyaculadores, mucosa del labio posterior del cuello vesical, de la uretra prostática y calcificaciones del verumontanum. Las calcificaciones se verán preferentemente en las regiones más apicales de la zona periférica, a nivel paramediano cercano a la comisura anterior y tambien con ubicación periuretral.

6) Prostatitis crónica focal, caracterizada por aumento de la ecogenicidad del parenquima prostatico, a nivel de la zona de transición, como patrón predominante, en imagenes circunscritas.

7) Quistes prostáticos en la linea media (quistes utriculares, o mullerianos). Se consiguen hasta en un 13%, de todos los pacientes con prostatitis crónica.

8) Conductos eyaculadores dilatados por calcificaciones distales, proximales o longitudinales, a todo lo largo del conducto eyaculador.

9) Zonas ecolucidas o hipoecoicas, lineales o curvilineas, (80% de los casos) de la región anterior a sus margenes laterales, ocasionado por plexos venosos de Santorini, ingurgitados por la inflamación prostatica y de los tejidos periprostaticos. La congestión venosa puede ser de dos variedades, pericapsular y subcapsular. Las zonas hipoecoicas o cambios hipoecoicos pueden ser vistos en la zona periférica y pueden ser multifocales, difusas o focales.

10) Un signo bastante frecuente es la asimetría de las vesículas seminales, vistas en proyección axial o transversal.

VIDEOENDOSCOPIA URINARIA (uretrocistoscopia)

Se utiliza para despistaje de enfermedades que pudieran ocasionar síntomas parecidos a los ocasionados en los sindromes de prostatitis, como por ejemplo: calculos ubicados en el tercio distal ureteral (ureter pelviano, yuxtavesical, intramural), calculos en la vejiga, cistitis intersticial, infecciones urinarias, cáncer in situ de vejiga, cáncer de celulas transicionales de vejiga, cáncer de celulas escamosas de vejiga.

Se utiliza tambien para el despistaje de inflamaciones vesicales crónicas (TBC, Bilharzia, Sida) y para el despistaje de sindromes obstructivos de la salida vesical, usualmente por patologías tipo crecimiento prostatico benigno, o de comportamientos anómalos del cuello vesical (discinergia del esfinter interno-lisoesfinter).

ESTUDIOS DE IMAGENES

La urografía de eliminacion y la tomografia axial computada, no ofrecen ninguna ventaja sobre la ecosonografía prostática endorrectal, en los sindromes de prostatitis.

Con la resonancia magnetica nuclear, hay poca experiencia y pareciera que es demasiado costosa en comparación con estudios más especificos y mas económicos, sobre todo cuando pensamos en su aplicación en grandes masas poblacionales.

ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO EN LOS SINDROMES DE PROSTATITIS

La importancia de los sindromes de prostatitis, a la hora de tomar decisiones de estudio, en pacientes con PSA alto, podríamos relacionarlo a la presencia de un posible cáncer prostático.

Sin embargo, se menciona, que la primera causa de elevación de PSA en pacientes vistos en nuestros consultorios, son las patologias inflamatorias prostáticas y no las patologias tumorales.

Pacientes con prostatitis aguda bacteriana, tendrán una elevación promedio del PSA total de 6.2 ng/ml, en pacientes con prostatitis crónica bacteriana, tendremos usualmente una elevación promedio del PSA total de 1.6 ng/ml y en pacientes con prostatitis crónica no inflamatoria, tendremos usualmente una elevación promedio del PSA total de aproximadamente 1.3 ng/ml.

De hecho es fundamental prescribir de 2 a 4 semanas de tratamiento médico con fluorquinolonas, cuando tengamos pacientes con elevaciones del PSA cayendo en las zonas grises "peligrosas", para descartar cualquier eventualidad inflamatoria (sindromes de prostatitis) y con ello repetir, al cabo de 4 a 6 semanas, una nueva determinación de PSA, el cual determinará la conducta a seguir con dicho paciente.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL EN LOS SINDROMES DE PROSTATITIS

1) CISTITIS

El paciente podría tener un cuadro infeccioso vesical, conjuntamen te con un cuadro de prostatitis bacteriana.

No sólo las cistitis bacterianas, pueden confundirse con los sindromes de prostatitis, tambien tenemos las cistitis de otros géneros como las cistitis tuberculosa, la cistitis bilharziana, la cistitis intersticial, la cistitis en el paciente con sida y en pacientes con carcinoma in situ de vejiga, o con carcinoma de células transicionales de vejiga o de tercio distal ureteral, o con cancer vesical de celulas escamosas.

2) PIELONEFRITIS AGUDA-PIELONEFRITIS CRONICA

Cuando el paciente se presenta con antecedentes de sintomas de vaciamiento y llenamiento urinario, con posterior alcance sintomatico al arbol urinario superior, con postración, toque del estado general, fiebre y dolor de espalda, se asemeja a un sindrome de prostatitis, en su variedad aguda

bacteriana, pero en lo referente a la pielonefritis cronica, estas pueden dejar en el paciente una molestias lumbar que en muchas ocasiones podría confundirse con los dolores de espalda originados en los pacientes con sindromes de prostatitis (variedades cronicas).

Los hallazgos del tacto prostático, son los que hacen la diferencia, así como los resultados en los examenes de laboratorio (sedimento urinario, urocultivo, hematología completa, asi como pruebas de localización bacteriana uretro-prostatica). Pero lo que si debemos tener presente, es que la asociación en la practica clínica diaria, no es infrecuente.

3) CANCER PROSTATICO

En ocasiones la intensa reacción del tejido prostatico a la agresión cancerosa (reacción desmoplásica), puede ser confundida con cuadros de prostatitis.

4) URETRITIS (ETS)

No olvidemos que los tres sintomas principales de una uretritis, son la secreción uretral, la disuria y la sensación punzante a nivel de uretra, los cuales pueden presentarlos tambien, los pacientes con prostatitis.

No olvidemos que las epididimitis, las prostatitis, la vesiculitis seminal, o las estrecheces uretrales, pueden ser la consecuencia de las uretritis en el hombre, por lo cual es importante tenerlas en cuenta.

No es raro conseguirnos con pacientes, que presenten prostatitis, pero que como antecedente de importancia, refieren episodios de uretritis (enfermedad de transmisión sexual). Esto tendrá sus implicaciones terapeuticas y sus repercusiones en el pronostico del caso.

5) CANCER DE VEJIGA

Las prostatitis no bacterianas, particularmente en pacientes de edad avanzada, así como inclusive, las prostatitis bacterianas, pueden confundirse con pacientes presentando tumores vesicales, al tener sintomas urinarios irritativos, pero con la negatividad del test de Meares-Stamey y con la ausencia de leucocitos en el liquido prostatico postmasaje, podremos acercarnos al diagnostico definitivo.

Sin embargo debo agregar, que en ocasiones hay canceres de vejiga, como por ejemplo el cancer de celulas escamosas, que están asociados a procesos inflamatorios o infecciosos crónicos, pacientes minusválidos con sondas a permanencia, o con irritaciones crónicas, por cateterismos intermitentes, o pacientes ancianos con cistostomias definitivas, por trastornos miccionales por accidentes cerebrovasculares.

Estos pacientes, de manera caracteristica, se presentarán a veces inclusive con test bacteriológicos positivos (Meares-Stamey positivos), por lo cual recomiendo, que en aquellos pacientes que no mejoren, de manera sustancial, con los tratamientos para las prostatitis, o que recidiven numerosas veces, con infecciones muy severas, se deberá pensar siempre en la posibilidad de que el paciente, tenga "algo más".

6) PATOLOGIAS ANORECTALES

Fisuras, hemorroides trombosadas, o hemorroides internas inflamadas, pueden causar dolor perineal y ocasionalmente, pueden presentarse o asociarse, a sintomas irritativos urinarios. En ocasiones, casos con abscesos perianales o de la fosa isquiorectal incipientes, pueden confundirse con episodios de prostatitis.

7) CALCULOS URINARIOS

Cuando el cálculo urinario está localizado en el tercio distal del ureter (ureter pelviano-yuxtavesical o intramural) los sintomas que puede tener el paciente son frecuencia, disuria, tenesmo, dolor al orinar y en ocasiones hematuria, por lo cual podría confundirse con episodios de prostatitis.

En ocasiones, el paciente portador de una prostatitis, puede tener de manera coincidencial, un cálculo a punto de ser expulsado, por lo cual es importante pedirle una radiologia simple abdominopélvica y un examen de sedimento urinario.

8) PROCESOS HERNIARIOS

Hernias a nivel inguinal, podrían dar sintomas dolorosos parecidos a las prostatitis.

9) OBSTRUCCION DE LOS CONDUCTOS EYACULADORES

Es un diagnostico cada vez más frecuente gracias a la ecosonogra-fia prostatica endorectal, donde podemos observar patologias de tipo quistico-inflamatorias en el sistema seminal (vesiculas seminales-conductos eyaculadores). Podría dar sintomas de tipo irritativo urinarios, o sintomas eyaculatorios (dolor o ardor), que pueden ser confundidos con los que presentan los sindromes de prostatitis.

10) QUISTE DE LOS CONDUCTOS MULLERIANOS

Son quistes del utriculo prostatico, con o sin la presencia de calculos en su interior. Ocasiona por supuesto sintomatología irritativa urinaria o eyaculatoria.

11) TRASTORNOS FUNCIONALES DE LA MICCION

Como la que vemos en la discinergia o incoordinacion vesicoesfinteriana interna (lisoesfinter) o externa (rabdoesfinter).

Al existir éstos estados discinergicos, puede haber reflujo de orina a nivel de los conductos eyaculadores y dar cuadros clinicos de prostatitis, por lo cual es util saberlo para diagnostico diferencial y para el enfoque terapeutico definitivo en relación a los transtornos neurogenicos de la micción.

12) ESTADOS FIBROTICOS FASCIALES O LIGAMENTOSOS

Como los que se ven en la enfermedad de Peyronie (induración plastica del pene) y en la enfermedad de Dupuytren

13) ESTADOS DE PSICOSOMATISMO DIRIGIDOS HACIA LA ESFERA URINARIA-PROSTATICA OCASIONADOS POR ANSIEDAD Y STRESS

RECOMENDACIONES GENERALES DE LOS SINDROMES DE PROSTATITIS

En éste punto debo afirmar que todos los urólogos, individualmente,tienen sus propios puntos de vista acerca de los tratamientos y recomendaciones a seguir en pacientes con sindromes de prostatitis.

Lo que si no tiene discusión, es que definitivamente el tratamiento con antibioticos que difundan dentro del medio prostático, debe ser por periodos prolongados y deben ser antibioticos determinados (fluorquinolonas, aminoglucosidos, tetraciclinas, trimetroprim-sulfametoxazol, cefalosporinas, eritromicinas)

El tratamiento de las prostatitis ha sido denominado "el gran reto o el gran dilema", debido a la frustación experimentada tanto para los médicos, como para los pacientes que sufren de ésta enfermedad, debido a los fracasos terapeuticos con los tratamientos convencionales.

Han aparecido esquemas de tratamiento, como los que utilizan la medicina alternativa y es así como la Fitoterapia y la Homeopatía, entre otros, han tenido gran aceptación en una determinado grupo poblacional por la frustación que invade a médicos y pacientes por igual, ante lo recurrente de los cuadros clínicos.

En un número considerable de pacientes, los tratamientos convencionales, no nos darán una respuesta satisfactoria.

Las recomendaciones que se harán, estarán dirigidas a lograr una mejoría sintomática importante y si fuera posible a la curación de la prostatitis.

En relación a éste último punto, la “curación” de la prostatitis, es bastante controversial, por cuanto desde el punto de vista histopatológico, bacteriologico, clinico y anatomico, es muy dificil de lograr y personalmente opinamos que los sindromes de prostatitis, son entidades con una cronicidad demostrada es decir "no curables", con las cuales, el paciente debe aprender a vivir y por lo tanto, deberemos advertirle ésta carac-teristica para que sus recurrencias clinicas, no sean motivo de frustaciones y angustias, a veces intensas.

EL TRATAMIENTO DE LOS SINDROMES DE PROSTATITIS NO SE DEBERA LIMITAR SOLAMENTE A TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS, SINO QUE DEBERIA EXTENDERSE A LA ESFERA NUTRICIONAL, INTIMA Y PSICOEMOCIONAL DEL PACIENTE. SOLAMENTE ASI, OBTENDREMOS LOS MEJORES RESULTADOS DE NUESTRO ENFOQUE TERAPEUTICO.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA PACIENTES CON SINDROMES DE PROSTATITIS

1) SUGERENCIAS DIETETICAS

Este es un punto que a mi entender, es fundamental ya que por experiencia he comprobado que solamente con los tratamientos médicos, resulta insuficiente para obtener una mejoría sustancial de los sindromes de prostatitis, por lo cual se hace necesario acompañar dicho tratamiento con una serie de medidas de tipo general que mejoren los resultados de la terapeutica utilizada para éstos pacientes.

Se deberá reforzar la ingesta liquida, a 8 a 12 vasos de agua. Se deberán prohibir alimentos como los lacteos y los citricos, puesto que ambos alcalinizan la orina, favoreciendo la persistencia de la inflamación-infección urinaria, asi como la formación de cristales en la orina, que podrían agravar el cuadro clínico.

En general debemos eliminar de la dieta diaria, todo tipo de irritantes urinarios, como se hace con los casos de cistitis intersticial.

En nuestra practica diaria, recomendamos eliminar café, té, bebidas alcohólicas, bebidas gaseosas, bebidas con colorantes, picantes de cualquier naturaleza, comidas muy sazonadas, frituras excesivas, margarina, lacteos (leche, quesos y yogurt), frutas y jugos cítricos (limón, naranja, toronja, mandarina y piña), frutas y jugos ácidos (arándano, manzanas, fresas, uvas), alimentos ahumados, encurtidos, embutidos, chocolate en exceso, proteinas animales, alimentos con aditivos químicos, alimentos fermentados, mayonesa, cebollas y salsa barbecue.

Es importante reducir el consumo de carnes rojas (de res o de pescado), solamente 1 ó 2 veces por semana, ésto tendrá inclusive repercusiones en la quimioprevención del cáncer prostático.

Las comidas a base de tomates 5 a 7 veces por semana, se recomiendan por sus efectos quimioprofilacticos en relación al cáncer prostático (Giovanucci-Harvard Medical School). Sin embargo desde el punto de vista de los sindromes de prostatitis "per sé" pudieran estar limitados por su base ácida.

En virtud de lo frecuente de la asociación de sindromes de prostatitis con episodios de hiperuricemia o hiperuricosuria, recomendamos disminuir sustancialmente todos los alimentos que nos lleven a una elevación de la ingesta de purinas que a su vez nos eleven el acido úrico y en éste punto los tomates que son recomendados para la quimioprevencion del cáncer prostatico, estará contraindicado en los casos de hiperuricemia.

Una dieta saludable y balanceada es indispensable. No nos olvidemos que consumir una dieta con excesivas proteinas, grasas animales saturadas, azucar y grasas vegetales, causarán malestar general y podrían ser la base de enfermedades crónicas.

Recomiendo dar suplementos de antioxidantes exogenos como alimentos ricos en soya, vitamina E, vitamina C, que puedan evitar la asociación inflamación-daño ADN y procesos de tipo proliferativos, actualmente bajo estudio profundo.

Creo fundamental eliminar el consumo de café y de cigarrillos los cuales están relacionados con afectación de la glandula prostática y de enfermedades neoproliferativas a nivel del urotelio del sistema urinario

2) BAÑO DE ASIENTO CALIENTES

Relajarán de manera refleja la musculatura lisa presente en la próstata y en el tracto seminal en general, así como la musculatura estriada del piso pelviano, asi como ayudará a desobstruir los conductos prostaticos congestionados por la prostatitis.

Ayudarán a mejorar la salida vesical, a abrir los conductos eyaculadores y prostaticos, así como relajar el piso pelvico muscular donde descansa el apex prostático, lo cual al final mejorará el drenaje de las secreciones inflamatorias contenidas en la glándula prostática.

Se deberán realizar dos a tres veces por dia, con una duración de 30 minutos en cada ocasión, reduciendose las molestias urinarias y las dificultades miccionales.

3) REGULARIZACION DE LA ACTIVIDAD SEXUAL

El tracto seminal (próstata, vesiculas seminales, epididimo), podrían ser efectivamente drenados a través de la eyaculación.

Muchos pacientes que tienen molestias en el area genital tenderán a evitar las relaciones sexuales de manera instintiva, empeorando con ésto, la condición inflamatoria-congestiva.

Es importante advertirle a los pacientes que deben tener relaciones intimas, dos a tres veces por semana, si fuera posible, de una sola eyaculación por ocasión, para disminuir la posibilidad de inflamación del tracto seminal, por coitos repetidos.

Mantener el tracto seminal lo más descongestionado posible, advirtiendole que no deben “aguantar” la eyaculación por ningún motivo.

4) TERAPIA FARMACOLOGICA

Se pueden utilizar varios tipos de medicamentos, entre los que mencionaremos:

a) ANTIBIOTICOS

Los antibioticos más útiles tanto para las prostatitis agudas bac-terianas, como para las prostatitis crónicas bacterianas y abacterianas, son en primer lugar las fluorquinolonas, trimetroprim-sulfametoxazol, eritromicinas, aminoglucosidos, cefalosporinas y tetraciclinas. Los tratamientos deberán ser mantenidos, por lo menos por 4 a 12 semanas.

En el caso del sindrome de prostatitis cronica no bacteriana sintomatica se ha visto que mejoran despues de un curso de antibioticos, posiblemente porque en algunos pacientes, la concentración de microorganismos, es demasiado baja para evidenciarse en los cultivos respectivos, pero es lo suficientemente significativa, para mantener una inflamación de baja intensidad de manera persistente y sintomática.

Las limitaciones para el paso de muchos agentes antibacterianos, a través del epitelio prostático y su adecuada concentración en la glandula prostática, en los pacientes con prostatitis crónica bacteriana, desaparece en la presencia de prostatitis aguda bacteriana (la barrera hematoepitelial es más permisiva).

b) MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS

De uso bastante común, a pesar de sus efectos adversos. Utiles sobre todo en procesos inflamatorios agudos de la próstata, pero tambien utilizados ampliamente en cuadros clinicos de prostatitis crónica, sobre todo los inhibidores COX II.

c) MEDICAMENTOS ALFA-1 BLOQUEANTES ADRENERGICOS

Es uno de los grandes aportes de la farmacoterapia a los trata-mientos de los sindromes de prostatitis. Tenemos el tamsulosin, terazosin, doxazosin y alfuzosin. Relajarán la musculatura lisa del estroma prostático (50% de su constitución), especialmente si hay sintomas irritativos, como el tenesmo vesical, chorro urinario débil, micciones frecuentes, sensación de no poder orinar a satisfacción.

Estos medicamentos ayudarán a su vez a mejorar el "drenaje interno" de la glándula prostática al ocasionar una relajación del componente estromal-musculatura lisa de la prostata, dejando con ésto que el sistema de conductos intraglandulares estén aptos para su función de drenaje del liquido prostatico y no en un estado de hipercontractilidad simpática que ocasionaría un espasmo de toda éste sistema de canales intraglandulares.

Los medicamentos alfa-1 bloqueantes adrenergicos se están utilizando con mucho éxito en pacientes con sindromes de prostatitis crónica, cualquiera sea su etiología o su variedad.

d) MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA 5-ALFA REDUCTASA

En un estudio reciente publicado en Urology en marzo 1999, Leskinen refiere efectos beneficiosos del uso del Finasteride (inhibidor de la 5-alfa reductasa) para paciente con sindrome de dolor pelviano crónico masculino, denominado en nuestra clasificación como sindrome de prostatitis cronica no bacteriana sintomatica.

Reducirá el dolor y los sintomas miccionales o de vaciamiento que presenten éstos pacientes. Se conseguirá tambien mejorar los scores de síntomas-enfermedad específico en éstos pacientes.

Los mecanismos que se aluden para producir la mejoría es una re-ducción del edema y por lo tanto de la sensación de presión que tienen éstos pacientes sobre el área prostática, reducción del volumen de los elementos glandulares que aliviarían las áreas externas e internas afectadas por la prostatitis. Por ultimo se habla de un posible efecto antiinflamatorio del finasteride que tambien ayudaría a aliviar los sintomas.

e) FITOTERAPIA (MEDICINA ALTERNATIVA-COMPLEMENTARIA)

Ampliamente utilizados por sus propiedades antiinflamatorias y de bloqueo de la acción de la 5-alfa reductasa, ya mencionadas en el capitulo Nº1 de éste libro, en el tratamiento del crecimiento prostatico benigno.

No hay duda que los multiples efectos beneficiosos de los productos fitoterapeuticos sobre la glandula prostatica, podrían ayudarnos a mejorar un porcentaje importante de pacientes con sindromes de prostatitis.

5) MASAJE PROSTATICO

La razón de éste procedimiento es tratar de ayudar a expulsar las secresiones prostáticas y de las vesiculas seminales y con ello, desobstruir los conductos prostáticos congestionados por las secreciones inflamatorias.

Deberá ser realizado con mucho cuidado y recibiendo dos a tres dias de cobertura antibiotica y si fuera posible, con la realización de los baños de asiento. Se aconsejan de dos a tres veces por semana, por 3 a 4 semanas o más, si los controles ecográficos prostáticos y clinicos asi lo determinen.

Los masajes prostáticos, se deberán hacer en caso de que no haya una verdadera mejoría con un tratamiento médico adecuado y en caso de seguir palpando una glandula prostatica globalmente dura y congestiva, en los controles médicos sucesivos.

En caso de que un paciente tenga imágenes ecográficas compatibles con abscesos prostaticos o en las vesiculas seminales, deberemos abstenernos de realizar masajes prostaticos, por cuanto estariamos provocando una posible sepsis con el sistema urinario como punto de partida.

6) CIRUGIA EN LOS SINDROMES DE PROSTATITIS

Muy pocas son las ocasiones en la vida profesional de un urologo, que se vea en la obligación de realizar una cirugía endoscopica de drenaje de un absceso prostatico, secundario a un proceso usualmente bacteriano agudo (prostatitis aguda bacteriana), pero el enfoque de la cirugia hacia los sindromes de prostatitis, está dirigido esencialmente hacia los sindromes de prostatitis cronica, sea cual fuere la variedad clinica.

Hay un aspecto que está siendo enfocado actualmente con mucha atención y es la aplicación de cirugía en casos severos y recurrentes de inflamación prostática cronica, deteriorando la calidad de vida del paciente afectado.

Las cirugías que se recomiendan para los casos de prostatitis cronica son:

a) Resección transuretral de próstata (parcial o total), dirigida sobre todo a áreas de prostatitis focal, que estén en areas resecables (zona de transición, zona central, glandulas periuretrales y una mínima parte de la zona periferica)
b) Remoción transuretral o incisiones de quistes utriculares o mullerianos.
c) Incisiones transuretrales de los conductos eyaculadores (TUIED).
d) Resección del verumontanum.
e) Incision transuretral de las vesiculas seminales (TUISV)
f) Prostatectomia radical

Todas éstas cirugías se están realizando de una u otra forma, pero no están todavía formalmente aceptadas por los principales centro urologicos de todo el mundo como tratamientos reconocidos para los sindro mes de prostatitis crónicas, sin embargo creo conveniente mencionarlas

Personalmente creo que serán muy útiles en la medida que los diagnosticos de entidades nosologicas correlacionadas con los sindromes de prostatitis sean hechos con mayor facilidad, como por ejemplo los quistes de los conductos mullerianos, o utriculares, o los procesos obstructivos de los

conductos eyaculadores y/o patologias quistico-inflamatorias cronicas de las vesiculas seminales, las cuales son más frecuentes de lo que muchos urologos inmaginan y donde la cirugía tendría un lugar indiscutible.

7) RECOMENDACIONES GENERALES

Se recomienda evitar estar sentado sobre superficies duras y si fuera necesario, utilizar soportes tipo almohadas.

Es importante tener regularidad intestinal (defecatoria), para no sumar un factor molesto y congestivo, al cuadro clínico prostático ya que se han descrito mejorías sintomaticas urinarias en pacientes con la ampolla rectal vacía.

Consumir frutas, verduras, hortalizas y vegetales, que nos aseguren aportes vitamínicos satisfactorios. unido al concepto de la quimioprevencion del cáncer prostatico.

Se aconseja tambien consumir vitaminas tipo A,B,C,E, magnesio, zinc y selenio.

Se recomienda intensificar el contacto con la naturaleza, como baños de mar, aire puro, sol.

Es muy importante tratar la ansiedad y la tensión emocional, por lo cual deberemos recomendarle al paciente que realice actividades que lo ayuden a disminuir la presión o stress diario, o bien tomar productos naturales (fitoterapia) o ansiolíticos reconocidos, en dosis adecuadas para tal fin.

NO HAY DUDA QUE LA MAYORIA DE LOS SERES HUMANOS SOMETIDOS A STRESS Y TENSION EMOCIONAL ELEVADA, NO PODRAN EVADIR EN MUCHOS CASOS, LAS CAUSALES DE DICHAS SITUACIONES POR LO CUAL SE HACE INDISPENSABLE SABER ENFRENTARLAS Y MAS AUN SABER EVADIRLAS, DE SER POSIBLE, DE MANERA RESPONSABLE E INTELIGENTE.

Es fundamental recomendarle a nuestros pacientes que duerman entre 6 a 8 horas diarias y no olvidar que la pérdida de sueño contribuirá significativamente al aumento de la ansiedad y tensión emocional y podría conducirnos a enfermedades de tipo crónico. Cualquier actividad que el paciente considere relajante y calme su mente, ayudará a disipar el stress.

Se recomiendan ejercicios diarios, pero no la practica de bicicleta en ninguna de sus modalidades.

8) TERAPIAS ASOCIADAS

El otro aspecto que está siendo enfocado desde hace muchos años y que ha cobrado fuerza en la actualidad, es la llamada "hipertonía de la musculatura del piso pélvico muscular", entidad de caracteristicas psicosomáticas, que tiene un lugar cada día más importante en los sindromes de prostatitis.

Deberemos tomarlo en cuenta, sobre todo, cuando el paciente presenta dolor de larga evolución, en el area prostatovesicular y cuando a la palpación de la próstata y de las vesiculas seminales, no exista dolor, acompañado de un paciente con ciertas caracteristicas psicológicas, que lo hagan un posible candidato a presentar ésta entidad nosológica.

En éstos casos, existen varios esquemas de tratamiento, entre los cuales destacan:

a) Sesiones de psicoterapia, meditación
b) Sesiones de biofeedback.
c) Relajantes musculares.
d) Electroestimulación del piso pelvico muscular
e) Ansiolíticos de gran ayuda para ésos casos, que por el tiempo de evolución y el deterioro de áreas como por ejemplo la esfera sexual, han ocasionado en el paciente, desequilibrios emocionales leves, moderados o inclusive graves, que pudieran ser mejorados notablemente con tranquilizantes menores y en lo casos más severos, con psicofármacos más complejos.
f) Sesiones de acupuntura
g) Manejo del dolor
h) Otras alternativas variadas (capsaicina, alopurinol, heparinoides entre otros)
i) Terapias termales (Prostatotermia)

CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON SINDROME DE PROSTATITIS

Es una enfermedad tratable, pero sin duda alguna, originará un cambio de enfoque en los hábitos del paciente, que muchas veces afectará su calidad de vida.

Sobre todo aquella "calidad de vida" que el paciente relaciona a sus hábitos sociales, alimentarios y a su actividad sexual.

Muchos pacientes que tienen prostatitis crónica no bacteriana no inflamatoria o prostatitis cronica asintomatica, no solo tendrán sintomas fisicos recurrentes, sino que tambien tendrán un rango de sintomas psicologicos tales como depresión o ansiedad, sugiriendo que los sintomas de la prostatitis crónica, pudieran seriamente impactar la calidad de vida del paciente y ser esos sintomas psicologicos una causal importante en la etiología de dichas prostatitis.

Wenninger demostró, que el impacto sobre la vida del paciente, está a la par del rango de score, reportado en pacientes con infarto de miocardio o con enfermedad de Crohn.

Aun cuando se dice que no es una enfermedad contagiosa, la experiencia que tenemos, a través de más de 15 años de observación clinica y de investigación, nos lleva a tener pruebas fehacientes, de que una misma pareja puede compartir el mismo microorganismo patógeno y que al erradicarlo, la pareja mejorará de manera integral su salud ginecourologica, lo cual le daría a la glándula prostática una función de reservorio de microorganismos patógenos que pudieran ser transmitidos a las parejas respectivas.

Los sindromes de prostatitis en muchos casos, sobre todo en pacientes de 40 a 50 años, provocan la sensación de sentirse "viejo" y que piense que ya no podrá cometer los abusos "clásicos" de la juventud o de la adultez temprana, en cuanto a transgresiones alimenticias, sexuales y alcoholicas.

Por otro lado, el paciente no entiende en ocasiones el por qué debe tomar tratamientos largos si él ya se siente bien, por lo que deberemos ser lo suficientemente claros y explicativos, para que entiendan la fisiopatología de las entidades inflamatorio-infecciosas prostáticas y sean ellos los principales aliados en su restablecimiento en base a seguir fielmente las pautas establecidas por el médico.

Muchas veces, lo más importante no es en si, el tratamiento médi-co por si solo, sino todas las otras recomendaciones, que muchas veces se desobedecen, por cuanto se consideran que no son importantes, entre las que mencionamos, la dieta adecuada, la ingesta liquida acentuada, las recomendaciones en la actividad sexual y las recomendaciones en el manejo del stress diario.

Por todo ésto, es dificil poder "curar" un cuadro de prostatitis, que pudo haberse estado gestando, durante muchos años, antes de dar sintomas clínicos.

Debemos además entender que modificar las costumbres dietéticas, sociales, sexuales de un hombre de edad variable, es sumamente dificil, ya que dichas costumbres son usualmente placenteras y significativas para el paciente, por lo cual eliminarlas, pudiera tener una repercucusión negativa sobre su calidad de vida, por lo que influenciar un cambio en dichas costumbres, será una tarea ardua que muchas veces, necesitará de la ayuda de un psicólogo.

SINDROMES DE PROSTATITIS

COMENTARIOS FINALES

Es indudable que los sindromes de prostatitis, al igual que el crecimiento prostático benigno y el cáncer de próstata, están recibiendo una gran cobertura y atención por parte de los investigadores del mundo entero, ya que han profundizado en numerosos conceptos y han logrado sacar el tema de las prostatitis, de una "parálisis" que había durado más de 25 años.

Desde el año 1968 (Meares EM, Stamey T. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:4), cuando Meares y Stamey describieron la tecnica bacteriologica de los "patrones de localización bacteriana uretroprostática" y del año 1978, con la clasificación de las prostatitis, propuesta por Drach, no se habían hecho verdaderos cambios "sustanciales", tanto en la clasificación como en los otros aspectos de la patogenia, etiología, manifestaciones clinicas y tratamiento.

Hoy en día se manejan mucho mejor los factores etiopatogénicos, los factores etiologicos bacterianos, se ha profundizado mucho sobre el tratamiento adecuado, empezando por la duración de los mismos, así como por la escogencia de la farmacoterapia adecuada.

Además finalmente tenemos cifras que hablan de su gran incidencia, ya que solo en los Estados Unidos de Norteamerica se ven mas de 2 millones de pacientes al año por concepto de prostatitis.

El porcentaje de prevalencia de las prostatitis segun Roberts y Moon es del 5 al 8.8%. Y mas aun gracias a Wenninger sabemos que pacientes que presentan prostatitis cronica tendrán un impacto sobre su calidad de vida similar a los pacientes que tienen angina inestable, o infarto de miocardio reciente o una enfermedad de Crohn activa.

Se están realizando encuentros de los principales institutos de investigación sobre prostatitis del mundo entero, para conseguir consenso en la nomenclatura y además conocer mas profundamente aspectos relacionados con la epidemiologia, diagnostico y sobre todo con los aspectos terapeuticos de ésta

entidad nosologica tan frecuente en el mundo entero y de tanta repercusion en la vida personal de nuestros pacientes.

Se ha profundizado tambien, en factores de indole neurourologica, así como factores de afectación de la vida de relación-sistema neurovegetativo, sobre la esfera prostática.

Recientemente en un congreso internacional urológico, se dijo una frase impactante: *“La próstata, es la hipofisis de la pelvis",* lo que dá una idea de la complejidad de su fisiología e inervación, asi como tambien de las repercusiones que tiene a nivel de diversas esferas, como la urológica, seminal, sexual y psicológica.

No hay duda que la próstata, es un *"órgano-diana"* del psicosomatismo humano. Es por ello, que los tratamientos actuales, no solo consideran el "aspecto bacteriologico", sino que tambien toman en cuenta, el estado de tensión de la musculatura del piso pelvico muscular, el estado de tensión de la musculatura lisa de la próstata y el estado de ansiedad, que pueda o no tener el paciente afectado por una inflamación prostática.

Por otro lado no hay duda, que éstos pacientes tendrán en un alto número, una significativa y sustancial elevación de su presión máxima de cierre uretral, por un aumento de la estimulación adrenergica, ya demostrado por Donker desde el año 1972, cuando comprobó que las tensiones de la pared uretral estaban bajo control alfa-1 adrenérgico, con lo cual se originaría reflujo de las secreciones inflamatorias en las zonas externas de la glandula y dan entonces origen a los cuadros de prostatitis, originando una pobre respuesta a los tratamientos y sobre todo, las frustantes y repetidas recaidas clinicas de nuestros pacientes.

Esto ha dado origen al tratamiento con medicamentos alfa-1 blo-queantes adrenérgicos, con excelentes resultados.

Hay muchos investigadores que consideran, que la mayoría de los pacientes alternan frecuentemente dos sindromes que son, la prostatitis cronica inflamatoria, variedad del sindrome de prostatitis crónica no bacteriana sintomática y la prostatitis cronica asintomática.

Es por ello, que de alguna manera, hemos mejorado en al solución de ése "gran dilema" que representan las prostatitis, para el médico urólogo y para el paciente.

Se han determinado los perfiles psicologicos usuales en pacientes con prostatitis crónicas, que al conocerlos, nos inducirán a tratarlos más eficazmente con recomendaciones de terapia psicologica, que antes no las hubieramos hecho.

Estoy totalmente convencido de que el aspecto psicológico-emocional juegan el rol más importante tanto en la mejoría de dichos pacientes, como en la recidiva tanto de la sintomatología, como de las infecciones propiamente dichas.

No hay duda que desde el primer momento que el paciente se siente mal, motivado por causas infecciosas uretroprostáticas, se genera en él una serie de acontecimientos orgánicos, como obstrucción de los conductos prostáticos por secreciones densas (producto de la inflamación-infección), infección polimicrobiana, dificultad en la perfusión de los medicamentos antibioticos, por

una particular barrera hematoepitelial prostatica, que son a su vez ayudados por factores nutricionales, sociales, sexuales, pero sobre todo, ayudados por factores emocionales, que logran en definitiva, que se continúe con el "circulo vicioso" y que no permiten la mejoría de dicho paciente y que por otro lado, favorecerán los episodios de recurrencia sintomatica y de reinfección, que terminan por ocasionar desequilibrios emocionales, que a veces son muy dificiles de superar por el paciente.

Debemos preguntarle a nuestros pacientes, si cambiando el medio ambiente que los oprime y angustia, sienten una mejoría importante de su sintomatologia, sin duda alguna "prostática", reforzando ésto la hipotesis de la emocionalidad, en la génesis de las molestias urinarias, producidas por la inflamación de la glándula prostática.

Otro aspecto que me parece, de gran interés, es el considerar a las próstatas, como "reservorios de infección", de todo tipo de infecciones, desde las habituales con los germenes gram negativos, las enterobacterias, pasando por los microorganismos comensales uretrales, los cuales pueden variar su intensidad de virulencia y volverse patógenos, como aquellos microorganismos, que nunca fueron seriamente conside-rados, como posibles etiologias de prostatitis y que sin embargo, en nuestra experiencia si lo son, como la Chlamidia trachomatis, el Ureaplasma urealitycum, la Gardnerella vaginalis, el Herpes virus, el virus papiloma humano (VPH) y otros, que no solamente hemos conseguido en los cultivos de test de Meares-Stamey, sino que tambien los hemos conseguido, en estudios microbiologicos del aparato genital femenino, en las parejas de dichos pacientes, echando por tierra, aquella premisa que existía, en la practica clínica del urologo, donde se le decía al paciente, que aunque él tuviera prostatitis, éso no representaba un peligro para su pareja. Hoy sabemos que sí, por lo cual es indispensable, recomendar medidas de protección en las relaciones, a través del preservativo.

La relación de las prostatitis, con factores nutricionales, ambientales, sociales y existenciales, no deja lugar a dudas. Por lo cual, dentro de nuestras recomendaciones, se incluyen todas aquellas que tocan los aspectos antes mencionados .

Creo firmemente, que se están abriendo nuevos horizontes, en los referente a los sindromes de prostatitis, donde pronto veremos la inclusión de medicamentos que actúen sobre la esfera hormonal, como los antiandrógenos, los bloqueantes de la 5-alfa reductasa, de los análogos LH-RH, de los antidepresivos de uso habitual, de los medicamentos que actúan sobre la esfera emocional, además de los antibioticos ya conocidos.

Todas ésas alternativas farmacologicas, tendrán sin duda alguna, un lugar adecuado en los trabajos de investigación, así como los enfoques de tipo quirurgico, desde los procedimientos minimamente invasivos, hasta los más agresivos.

Tambien en un futuro no muy lejano, veremos aparecer pruebas inmunologicas y tecnicas de biología molecular, que nos darán la posibilidad de realizar diagnosticos más precisos en cuanto a los sindromes de prostatitis, que por supuesto, redundarán en un mejor tratamiento y por ende de mejores

resultados clínicos, que disminuyan dramáticamente los altos niveles de frustación que existen hoy en día, tanto en el médico, como en su paciente.

Es por todo ésto, que los sindromes de prostatitis, están saliendo de ése ámbito anecdotico de las especulaciones individuales de cada urólogo, para entrar en un campo más investigativo, más científico y por ende más confiable, con lo que se lograrán, sin duda alguna, mejores resultados sobre nuestros pacientes afectados de sindromes de prostatitis.

Ha sido, en los ultimos 5 a 10 años, que se está profundizando en cada aspecto de los sindromes prostaticos,tanto en los seguimientos, en la patogenia, en los agentes etiologicos, en los aspectos clinicos y farmacologicos, con la perspectiva de poder alcanzar en corto plazo, una eficacia en su diagnostico, y en su tratamiento y además en su relación, con la ocurrencia o no de patologías posiblemente asociadas, como son el crecimiento benigno de la glandula prostatica, asi como con el cancer prostatico.

Cabe destacar, que a mediados del año 1997, se publicó en un trabajo de investigación la inquietante conclusión, de que los hijos de hombres que tuvieron patologias prostaticas benignas obstructivas, tendrían más precozmente sintomatologia urinaria obstructiva de la salida vesical y tambien serían candidatos mas precoces a tener que someterse a procedimientos quirurgicos de cualquier naturaleza o los procedimientos minimamente invasivos.

Por lo cual vemos, que no sólo en las enfermedades malignas de la prostata, debemos buscar los antecedentes paternos, sino tambien en patologías benignas como el crecimiento prostatico benigno.

En general, hay muchos puntos de coincidencia entre las tres patologías que afectan a la glándula prostática, por lo cual, no sería nada extraño, que en los próximos años, tengamos que decirle a nuestros pacientes, que los episodios inflamatorios prostaticos (prostatitis) y el crecimiento prostatico adenomatoso benigno, podrían tener relación etiopatogénica con el cancer de prostata .

La última palabra, la tendrán los estudios de biología molecular, que se están desarrollando en el mundo entero.

Falta mucho por estudiar, falta mucho por definir, sobre todo en lo referente a la historia natural de las enfermedades prostaticas (cancer, prostatitis y crecimiento benigno), pero se ha avanzado mucho, en corto tiempo y tengo la esperanza de que muy pronto, tendremos la respuesta a muchas interrogantes actuales.

BIBLIOGRAFIAS
SINDROMES DE PROSTATITIS

1. Jarvi K, Mittelman MW, Bruce AW. Criptic bacteria in IC and nonbacterial Prostatitis? Contemporary Urology Feb 1996 Vol 8#2 53-56.

2. Schaeffer AJ, Krieger JN. Urinary Tract Infection and Prostatitis. 91st Annual Meeting American Urological Association Orlando 1996.

3. Schaeffer AJ.Diagnostic Decisions-Prostatitis Vol 1#2 Special Guest Editor:

4. Falagas ME, Gorbach SL. Practice Guidelines-Prostatitis, Epididimitis and Urethritis. Infectious Diseases in Clinical Practice. Vol 4 #5 325-333. Sept-Oct 1995.

5. Goto T, Makinose S, Ohi Y. Plasma Endotoxin concentrations in patients with urinary tract infections.Int. J.Urol Vol 2#4: 238-242, Sept 1995.

6. Persson BE, Ronquist G.Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. J Urol Vol 155 #3 958-60. March 1996.

7. Trapeznikova MF, Savitskaia KI. Ciprofloxacin in the Treatment of Chronic Bacterial Prostatitis.Urol Nefrol #5:20-23. Sept-Oct 1995.

8. Rusnak JM, Lazo JS.Downregulation of protein Kinase C suppresses induction of apoptosis in human prostatic carcinoma cells. Exp Cell Res Vol 224 #1 189-199. April 1996.

9. Euliyaoghi Y, Kumbur H. Seminal Plasma Zinc analysis and bacteriological cultures in chronic staphylococcal Prostatic Int. Urol Nephrol Vol 27 #3: 341-345, 1995.

10.Veneziano S,Paulica P, Mannini D. Color Doppler Ultrasonographic scanning in Prostatitis clinical correlation.Eur Urol Vol 28#1:6-9, 1995.

11. Boiko MI. Vrach Delo A new method for treating patients with chronic prostatitis. #1:65-67.Jan Feb 1995.

12. Wenninger K, Heiman JR, Rothman I, Berghuis JP,Berger RE. Sickness im-pact of Chronic nonbacterial Prostatitis and its correlates. J Urol Vol 155#3:965-968. March 1996.

13. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Scarpone P, Sabatini G, Brisciani A, Lauretti S: Prostate specific antigen and prostatitis in men under fifty Eur Urol 30:24,1996

14. Carmona O, Gonzalez I, Bellorin E, Romero M .Aspectos microbiologicos de la Prostatitis Cronica.Arch Hospital Vargas Vol 30 #1-2:37-41.1988.

15. Pfau A. Prostatitis. A coninuing enigma.Urol Clin of North Am Vol 13#4: 695-713 Nov 1986.

16. Orland SM, Hanno PM,Wein AJ. Prostatitis,Prostatosis and Prostatody-nia.Urology Vol 25#5:439-459 May 1985.

17. Fair WR, Cordonnier JJ. The pH of Prostatic Fluid: A reappraisal and Therapeutic implications. Journal of Urol Vol 120:695-699. Dec 1978.

18.Nishimura T, Kanamori S, Akimoto M, Kawai H. Macrophages in Prostatic Fluid. Br J of Urol 52,381-385, 1980.

19. Blacklock NJ, Beavis JP. The response of Prostatic Fluid pH in inflammation. Br. J of Urol (1974) 46:537-542.

20. Smart CJ,Jenkim JD, Lloyd RS. The painful Prostate.Br J Urol 1974,47: 861-869.

21. Meares EM, Stamey TA. The diagnosis and management of Bacterial Prostatitis.Br J Urol 1972, 44:175-179.

22. Alexander RB, Brady F, Ponniah S. Autoinmune prostatitis: evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins. Urology 50:893.1997

23. Gillenwater JY,Howards SS.Prostatitis. Ch 22:187-189.Year Book of Uro-logy 1992.

24. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome Urology 52:774,1998.

25. Gillenwater JY, Howards SS.Prostatitis. Ch 19: 209-210. Year Book of Urology 1994.

26. Targan SR, Hannauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn´s disease. Crohn´s Disease cA2 Study Group. New Eng J Med 337:1029,1997

27.Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. J Urol Vol 155: 958-960 March 1996.

28. Persson BE, Ronquist G, Ekbhom M.Ameliorative effect of allopurinol on nonbacterial prostatitis: A parallel double-blind controlled study. J Urol Vol 155: 961-964. March 1996.

29. Wenninger K, Heiman JR, Rothman I, Berghuis JP, Berger RE. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol Vol 155: 965-968. March 1996.

30. Berger RE, Krieger JN, Rothman I, Muller CH, Hillier SL. Bacteria in the Prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation.J Urol Vol 157#3: 863-865 March 1997.

31. Kaplan SA, Santarosa RP, meade D´Alisera P, Fay BJ, Ikeguchi EF, Hendricks J, Klein L, Te AE. Pseudo-dyssinergia (contraction of the external sphinter during voiding) misdiagnosed as chronic

nonbacterial prostatitis and the role of Bio-feedback as a therapeutic option. J Urol Vol 157 #6: 2234-2237 Jun 1997.

32.University of Washington Symptom Score. Prostate Foundation-Prostatitis Home Page. prosfnd@msn.fullfeed.com

33.Tarfusser I. Prostatitis. Chronic Prostatitis.Prostate Pointers. Summit@em.parsec.it

34. Potenziani JC,Carmona O,Davila H. Aspectos clínicos y microbiologicos en la Prostatitis crónica. Revista Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.Vol 13 Jul-Dic. 1990 Nº 2 Pags 89-94

35. Potenziani JC. Prostatitis en Población Joven Venezolana. XXII Coloquios Médico-Militares. Junio 1985. Caracas.

36.Potenziani JC.Prostatitis Aguda y Crónica en 60 pacientes. Experiencia personal. Revisión de la Literatura. XXII Coloquios Médico-Militares Junio 1985. Caracas.

37. Potenziani JC.Prostatitis en Población Joven Venezolana. Enfermedad de Transmisión sexual? II Jornadas Interseccionales de la Sociedad Venezolana de Urología. 26 al 28 de Noviembre. 1987. Caracas.

38. Arrighi HM. Symptoms and signs of Prostatism as risk factors for prostatectomy. Prostate 16:253-261,1990.

39. Echols RM, Heyd A, Tosiello RL. Bayer CoPharmaceuticals Division. Busch W,Chacht P. Efficacy and Safety of Ciprofloxacin for Chronic Bacterial Prostatitis. Infect Med 12(6):283-290,1995.

40. Ceru H, Mulder K, Olson ME, Benediktsson H, Linton L, Merck D, Calgary J, Curtis N. The Role of Pili in the pathogenesis of Bacterial Prostatitis Procee-dings of the American Urological Association. Vol 155 May 1996. Supp 675A.

41. Berger RE, Krieger JN, Ross S, Rothman I, Muller C, Hillier S. "Non-Bacterial" Prostatitis: Is it caused by bacteria ? Proceeding of the American Urologi-cal Association. Vol 155 May 1996. Supp 675A.

42. Seethalaskshmi L Estradiol-induced tissue regression leads to develop-ment of nonbacterial prostatitis in wistar rats.Proceeding of the American Urologi-cal Association Vol 155 May 1996. Supp675A.

43. Pansadoro V .PSA and Prostatitis in men under fifty. Proceedings of the American Urological Association. Vol 155 May 1996. Supp 675 A.

44. Berger R. General Information on Prostatitis Oxford University Libraries Automation Service. WWW Server. rberger Eu.washington.edu.

45. Schaeffer AJ-Krieger JN. Urinary Tract Infection and Prostatitis. 92nd Annual Meeting AUA New Orleans 1997.

46. Prostatitis and Benign Prostatic Hyperplasia: Emerging Infectious Diseases.3(1):77-78, 1997 MedScape.

47. Roberts RO. A review of Clinical and Pathological Prostatitis Syndromes. Urology 49,6:809-821. Jun 1997.

48. Moon TD. Questionannaire survey of Urologist and Primary care physicians diagnostic and Treatment practices for Prostatitis.Urology 50:543-547, 1997.

49. Alexander RB, Trissel D. Chronic Prostatitis: Results of an Internet Survey.Urology 48: 568-574,1996.

50. Collins MM,Stafford RS,O´Leary MP,Barry MJ: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 159:1124,1998

51. Meares EM, Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest. Urol 5:492,1968

52.Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. J Urol 121:755,1979

53. Nickel JC, Corcos J, Afridi S, Collins J, Klotz L, Piercy B, Downey J. An-tibiotic therapy for chronic inflammatory (NIH category II/IIIA) prostatitis. J urol, part 2 159:272,abstract 1044,1998

54.Litwin MS: The national Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI): development and validation of a new outcome measure: Sub-mitted for publication.

55. Alexander RB: Chronic Prostatitis: Appropiate workup? AUA news Jan-Feb 1999,Vol 4 #1

56. MatsumotoT, Sakamoto N, Kimiya K, Kumazawa J, Miyazaki N, Hasegawa Y. Nonspecific granulomatous Prostatitis.Urology Vol 39 #5:420-423 .May 1992.

57. Gillenwater JY, Howards SS.Prostatitis, Ch 20,197. Year Book of Urology 1993.

58. Berger RE, Miller JE, Rothman I, Krieger JN, Muller CH: Bladder petechiae after cystoscopy and hidrodistension in men diagnosed with prostate pain. J Urol 159:83,1998

59. Kaplan SA, Te AE, Jacobs BZ. Urodynamics evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the thera-peutic role of endoscopic incision of the bladder neck J Urol 152:2063,1994

60. Ortega AM, Cunha BA.The perplexing nature of Prostatitis.Contemporary Urology Vol 9#5:73-80 May 1997.

61. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL,Ettlinger RE, Cohen S,Koopman WJ, Mohler K, Widmer MB, Blosch CM: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant humen tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. New Eng J Med. 337:141,1997

62.Seethalakshmi L, Bala RS, Malhotra RK, Austinritchie T, Miller-Graziano C, Menon M, Luber-Narod J. 17B-estradiol induced Prostatitis in the Rat is an autoinmune disease. J Urol Vol 156: 1838-1842. Nov 1996

63. Alexander RB,Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 52(5)744-749.Nov 1999.

64. Curtis-Nickel J, Nigro M, Valiquette L, Anderson P, Patrick A, Mahoney J, Buckley R, Corcos J, Hosking D. Diagnosis and Treatment of Prostatitis in Canada. Urology, 52(5)797-802. Nov 1998.

65. Leskinen M, Lukkarinen O, Marttila T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome. A double-blind-controlled pilot stu-dy. Urology 53(3):502-509,March 1999

66. Chronic Prostatitis workshop. National Institutes of Health. Bethesda, Maryland. December 7-8, 1995

67. Curtis-Nickel J, Downey J, Young ID, Boag AH, Weir M, Kosev P. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. J Urol 161(4) 30,May 1999

68. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler Jr FJ,Curtis-Nickel J, Calhoun EA,Pontari MA,Alexander RB,Farrar JT, O´Leary P. Chronic Prostatitis Collabora-tive Research Network.J Urol 161(4)31,May 1999

69. McNaughton-Collins M, Barry MJ, Fowler Jr FJ, Elliot DB, Albertsen PC. Diagnosing and treating chronic prostatitis: Do urologist use the four-glass test? J Urol 161(4)31,May 1999

70. Riley DE, Cho IR, Krieger JN. PCR detection of polymorphisms in a short tandem repeat 3´to the human phosphoglycerate kinase gene in chronic prostatitis patients. J Urol 161(4)31,May 1999

71. Oschepkov V, Sivkov A, Dary E, Otabek I, Lyamin B, Razumov S. Efficacy of transrectal microvawe hyperthermia (TRMH) in the treatment of chronic prosta-titis. A randomized sham controlled comparative study.J Urol 161(4)33,May 1999

72. Ludwig M, Vidal A, Schroeder-Printzen I, Pabst W, Weidner W. Chronic Pelvic Pain syndrome (CPPS): Impact of inflamation on fertility parameters and se-minal plasma markers.J Urol 161(4)30,May 1999

73. Shahed A, Shoskes DA. Oxidant stress in prostate fluid correlates with diagnosis and treatment response in chronic prostatitis.J Urol 161(4)34,May 1999

74. Park DW, Hong JY, Chung WS, Young YP, Taek W, Kong YJ, Park YS. Electrical stimulation therapy in Prostatodynia.J Urol 161(4)34,May 1999

75. Anderson RU, Wise D, Meadows M. Myofascial release therapy for categ-ry III chronic prostatitis. J Urol 161(4)34,May 1999.

76. Robertson C, Boyle P, Nonis A,Keech M, Hobbs R, Fourcade R, Kiemeney L, Lee C, Watson M, Barry MJ. International population-based study of urological con-ditions: The urepik study. II Comparative prostatitis data. J Urol 161(4)32,May 1999

77. Fulmer BR, Conaway MR, Turner TT. restriction of cell and molecular movement by the rat ventral prostate epithelium: Characterization of a blood-prostate barrier. J Urol 161(4)33,May 1999

78. Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, et al: A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. Urology 49:809-821,1997

79. Moon TD, Hagen L, Heisey DM. Urinary symptomatology in younger men. Urology 50:700-703,1997

80.Wenninger K, Heiman JR, Rothman Y. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol 155:965-968,1996

81. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: A preliminary prospective, double blind, placebo-controlled trial. Urology Vol 54#6,960-963 Dec 1999.

82. Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner W. Comparison of expressed prostatic secretions with urine after massage-a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome. Urology 55(2);175-177,Feb 2000

DIRECCIONES EN EL WORLD WIDE WEB (www) (Internet)

1) NCI´s Cancer NET Cancer Information
http://wwwicic. nci. nih, gov/ clinpdq/ screening/
Screening_for_prostate_cancer.html
2) American Cancer Society
http://www.cancer.org/
3) CoMed Communications Internet Health Forum
http://www. comed. com:80/stats/index.html

4) AMA Home Page
http://www.ama-assn,org/
5) Electronic Journal of Surgery
http://www.galactica.it/ejs/
6) UVA Urology
http://www,med,virginia.edu/som-cl/urology/index.html
7) BIOMEDNET
http://BioMedNet.com/
8) Dept of Surgery-Division de Urologia
http://www.interchg.ubc.ca/surgery/urology. html
9) The Urology Channel
http://www.chronicle.org/uro.htm
10) New England Journal of Medicine
http://www.nejm.org/
11)Massachusets Medical Society
http://www.massmed.org/
12) The Countway Medical Web (Harvard)
http://www.med.harvard.edu /webjewels/
13) Journal of Clinical Oncology
http://www.jcojournal. org /
14) Departamento de Urologia (Clínica Mayo-USA)
http://www. urmc.rochester.edu/smd/Uro/home.html
15) British Medical Journal
http://www.tecc.co.uk/bmj
16) American Medical Association
http://www.ama-assn.org/journals/
17) Información al paciente Urologico (U.Iowa)
http://uh.radiology.uiowa.edu/Patients/
18) GemCity Urology
http://www.erinet.com/gcu/
19) Urologic and Male Genital Diseases
http://www.mic.Ki.se/Diseases/c12.html
20) MedScape-Urology
http://www.medscape.com/Home/Medscaoe-Uro/Medscape-Uro.mhtml
21) Avicenna
http://www.avicenna.com/
22) Departamento Medicina. Columbia University.
http://www.cpmc.columbia.edu/
23)Mayo Clinic
http://www.mayo.edu/
24) The WWW Virtual Library:Epidemiology
http://chanane.ucsf.edu/epidem/epidem.html
25) Digital Anatomist Program
http://biostr.washington.edu/ Digital Anatomist. html
26) Oncology Online
http://165.254.130.14:80/
27) Prostate Cancer
http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/101 229.html
28) Hardin MetaDirectory Urology-Nephrology
http://www.arcade.uiowa.edu/hardin-www/md-nephrol.html
29) Medscape
http://www.medscape.com/
30) Renalnet Information Service
http://ns.gamewood. net/ renalnet.html
31)Prostate Pointers
http://rattler.cameron.edu/prostate/prostate.html
32) The Prostate Cancer Infolink
http://ns.ganewood.net:70/11/renalnet
33) Oncolink-University of Penn-Cancer Center.
http://cancer.med.upenn.edu
34) Depto Urologia -Universidad de Illinois
http://godot.urol.uic.edu/indexn.html

35) Digital Journal of Urol
http://www.dju.com/
36) NIDDK Home Page
http://www.niddk.nih.gov/
37) Yahoo-Urology Research
http://search.yahoo.com/bin/search?p=Urology/
38) Yahoo Health-Medicine-Urology
http://www.yahoo.com/Health/Medicine/Urology/
39) Netscape-Prostate Pointers
http"//rattler.cameron.edu/prostate/prostate.html#rbabain
40) BPH practice guidelines
http://text.nlm.nih.gov/
41) Medical Matrix
http://www.slackinc.com/matrix/
42) National Library of Medicine
http://www.nlm.nih.gov
43) Prostate Cancer NCI physician guide:
http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/101229.html
44) Urologic Clinical Trials:
http://www.centerwatch.com
45) The Urology Page
http://home.pi.net/~noordzij/uroeng.html
46) Current opinion in Urology
http://www.routledge.com/rapid/courol.html
47) Yale Library-Urology
http://info,med.yale.edu/library/resources/urology/
48) Prostate Cancer Screening
http://kpt1.tricon.net/Personal/wesley/prostate
49) Prostate Cancer Update
http://prostate.urol.jhu.edu/pcupdate/pcupdate.html
50) Internet Grateful Med
http://igm.nlm.nih.gov/
51) HyperDoc: National Library of Medicine (NLM)
http://www.nlm.nih.gov/
52) Tulane Cancer Center Home Page
http://www1.omi.tulane.edu/cancer_center/homepg.ht
53) Oncology Case Reports and Review
http://www.roxane.com/Roxane/RPI/Newsletter/MDA/v10n3.html
54) Prostatitis
http://www.prostate.org
http://www.fullfeed.com/prosfnd/
55) Prostate Cancer Home Page
http://www.cancer.med.umich.edu/prostcan/prostcan. html
56) Genetics Education Center
http://www.Kumc.edu/GEC
57) Human Genome Program
http://www.er.doe.gov/production/oher/hug_top.html
58) The natural History of Genes
http://raven.umnh.utah.edu/
59) Understanding Gene Testing
http://www.gene.com/ae/AE/AEPC/NIH/index.html

Todas las ciencias penetran en la vida diaria y, más aún, en la vida cotidiana de todos, lo que implica dos cosas: que no existe una linea de demarcación clara entre ciencia y vida cotidiana y que es muy tenue la barrera que se alza entre la capacidad de pensar y el contenido del pensamiento de los hombres"

Agnes Heller - "El hombre del renacimiento"

La ciencia y el pensamiento diario se influyen mutuamente y pueden relacionarse entre sí, pero que al mismo tiempo, el pensamiento cotidiano, posee su estructura propia, distinta de la ciencia, por lo que en consecuencia, las verdades cotidianas, carecen de valor como demostraciones y como verdades científicas; y ambas clases de pensamiento, son igualmente necesarias para la praxis humana habitual"

Bacon- "Ensayos-siglo XVII" 1561-1626

Cada día, el hombre común se interesa más, por temas y problemas de índole existencial, entre los que descollan, los temas médicos, debido a una más fácil obtención de la información, que apenas unos años atrás, era imposible inmaginar.

La calidad de vida del ser humano, se ha deteriorado en virtud de las exigencias y presiones de su vida diaria, por lo que el hombre, ha dirigido su interés, hacia aspectos que determinen una mejor salud física y emocional, que ha ocasionado en la actualidad, un exacerbado interés en temas de la salud.

Entre éstos, destaca para los hombres, los transtornos de la glándula prostática, y en muchos aspectos, será el conocimiento de dichas patologías, lo que le dará al paciente, la posibilidad de llegar rápidamente al diagnóstico y por ende a su mejoría y/o curación.

No hay duda, que la mejor información del paciente en temas médicos, lejos de representar un problema, ha representado una ayuda para el médico y sobre todo, ha mejorado la calidad de medicina practicada por parte del profesional médico, ya que constantemente, sus conocimientos están siendo evaluados y comparados con conduc-tas médicas actualizadas en las diferentes especialidades de los mejores centros hospitalarios del mundo; por lo cual, serà dicha información, uno de los factores que conllevará a actualizarse constantemente, mejorarando, tanto la atención médica dispensada, como su nivel profesional.

Dr Julio C.Potenziani B. 1997