

UNIVERSIDAD MÉDICA DE CIEGO DE ÁVILA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

“DR. JOSÉ ASEFF YARA”

Título: Efectividad comparativa del bloqueo androgénico en pacientes con cáncer de próstata metastásico del Hospital Provincial de Ciego de Ávila.

Tesis en opción al título de especialista en 1er grado en

Urología.

Autor: Dr. Michel Vázquez Montano.

Ciego de Ávila

2018

UNIVERSIDAD MÉDICA DE CIEGO DE ÁVILA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

“DR. JOSÉ ASEFF YARA”

Título: Efectividad comparativa del bloqueo androgénico en pacientes con cáncer de próstata metastásico del Hospital Provincial de Ciego de Ávila.

Tesis en opción al título de especialista en 1er grado en

Urología.

Autor: Dr. Michel Vázquez Montano

Especialista de 1er grado en Medicina General Integral.

Aspirante a especialista de 1er grado en Urología.

Tutor: Dr. Sergio A. Marrero Halles.

Especialista de 1er grado en Urología.

Profesor auxiliar.

Ciego de Ávila

2018

RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico en fase IV, para determinar la efectividad comparativa mediante dos variantes farmacológicas para el bloqueo androgénico, en pacientes con cáncer de próstata metastásico, en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila, en el periodo de abril de 2016 a septiembre 2018. La muestra fue de 50 pacientes, a partir de 51 años, los cuales fueron divididos en dos grupos de estudio, terapia androgénica con dietilestilbestrol (1mg) y bicalutamida (50mg)-zoladex (10.8mg) respectivamente. Se utilizó estadística descriptiva para variables demográficas y además la técnica de Chi cuadrado y la prueba U de Mann-Whitney. Predominaron los pacientes de las edades longevas y los valores de PSA de cero a cuatro sin diferencias evidentes entre los grupos. La astenia resultó el síntoma general más frecuente y siendo significativamente mayor en los pacientes tratados con dietilestilbestrol, al igual que el edema como síntoma metastásico, mientras que el dolor óseo fue referido por la totalidad de los pacientes, de este el dolor ligero se presentó como el de mayor prevalencia incidiendo en el grupo tratado con bicalutamida-zoladex. La supervivencia libre de progresión mostró mayor rango de 13 a 24 meses y la global en el rango de más de 12 meses sin diferencias importantes entre los grupos. La mayoría de los pacientes reportaron un buen estado en su calidad de vida, independientemente del tratamiento aplicado. El valor de testosterona en niveles castración positivo alcanzado demostró su mayor incidencia en los pacientes con bicalutamida-zoladex, sin diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Palabras claves: Cáncer de próstata, terapia hormonal, bloqueo androgénico.

ÍNDICE

<i>Contenido</i>	<i>Páginas</i>
▪ Introducción.....	1
▪ Objetivos.....	5
▪ Marco teórico.....	6
▪ Método.....	21
▪ Análisis y discusión de los resultados.....	30
▪ Conclusiones.....	44
▪ Referencias bibliográficas.....	45
▪ Anexos.....	51

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata ha sido identificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los mayores problemas de salud que enfrentó la humanidad en el siglo XX. El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia más común en los hombres, representa alrededor del 33 % de los diagnósticos de cáncer en hombres americanos (218 en el año 2007), así como el 9 % de las muertes por cáncer en el hombre (27 050 en el año 2007), constituyendo la segunda causa de muerte después de cáncer de pulmón (1,2). Aún cuando la mortalidad ha disminuido en un 25% en relación a la década pasada y la supervivencia a los 5 años es de aproximadamente el 100%, se requiere grandes cambios para hacer decrecer la mortalidad y morbilidad asociada a esta enfermedad (3).

En el año 2005 en Cuba se diagnosticaron 2 443 nuevos casos de cáncer de próstata, 26,4/100 000 habitantes (tasa ajustada) (1). El cáncer de próstata se encuentra dentro de los tres primeros tipos de neoplasias con mayor incidencia en la población masculina, solo precedido por el cáncer de pulmón y de piel. Es más frecuente en pacientes mayores de 60 años, en los cuales representa la segunda neoplasia con mayor incidencia. En el año 2004 fallecieron 1979 pacientes como consecuencia del cáncer de próstata, para una tasa cruda de 35,2 (1).

Estudios de autopsias han demostrado que al momento del fallecimiento, aproximadamente el 70% de los hombres tienen cáncer en su glándula prostática, pero este cáncer con frecuencia es irrelevante clínicamente. El cáncer de próstata es actualmente diagnosticado en 1 de cada 6 hombres y es tratado debido a que comienza a hacerse clínicamente relevante; sin embargo es fatal solo para el 3% de los hombres. El cáncer de próstata es generalmente diagnosticado por elevación de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) o por anomalías al examen digital rectal (4).

El carcinoma de próstata es predominante un tumor que se presenta en hombres mayores, siendo más frecuente a partir de los 80 años. Se ha observado un aumento del 12% en la incidencia entre 75 y 84 años y un aumento del 42% por encima de los 85 años. Generalmente responde al

tratamiento aún cuando está generalizado y puede curarse cuando está localizado (5).

La supervivencia del paciente con carcinoma prostático está relacionada con la extensión del tumor. Cuando este se limita a la glándula prostática, se puede anticipar una supervivencia promedio de más de 5 años; si se ha propagado a órganos distantes, la supervivencia promedio disminuye de 1 a 3 años, aunque en pacientes sintomáticos la supervivencia podría ser mayor (6).

Dos tercios de los pacientes con cáncer de próstata presentan un tumor confinado al órgano en el momento de la presentación clínica, por lo que la tercera parte de estos pacientes tienen un tumor avanzando en el momento del diagnóstico (7).

Aproximadamente un 70% desarrolla finalmente metástasis, entre el 80 y el 85% de ellos presentan únicamente metástasis óseas, mientras que el 15- 20% se ubican en los tejidos blandos, ganglionares, hepáticas y pulmonares) (8).

Las metástasis óseas, usualmente son clasificadas como: osteolíticas, osteoblásticas o mixtas y generalmente son sintomáticas. El dolor es el principal síntoma, seguido de fractura patológica, hipercalcemia y compresión espinal (9). La expansión de las células del cáncer de próstata al hueso puede ser facilitada por la presencia en la columna espinal baja del sistema venoso paravertebral, como la vena portal (10). Estudios realizados han mostrado que las células del cáncer de próstata tienen mayor afinidad por el endotelio de la columna vertebral que por el endotelio de otros órganos. Esta asociación entre células de cáncer de próstata y tejido óseo es usualmente característica de las lesiones osteoblásticas (9,10).

El riesgo de los pacientes de desarrollar metástasis óseas varía de acuerdo al estadio clínico del cáncer de próstata, los niveles de PSA, los síntomas y la respuesta al tratamiento. Las metástasis óseas son primariamente diagnosticadas por imagenología, que incluye gammagrafía ósea (GG), Tomografía Axial Computarizada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Tomografía con emisión de protones (PET). Los estudios radiológicos simples no son recomendados data su baja sensibilidad para la detección de las lesiones metastásicas (11).

No se conoce con claridad el mecanismo exacto para la alteración del fenotipo de las células de cáncer de próstata. Para ello debe producirse un cambio genético (mutaciones o alteraciones cromosómicas), que sea irreversible y hereditario a las generaciones celulares posteriores. Para sufrir dichos cambios genéticos, la célula de cáncer de próstata debe ser genéticamente inestable. La inestabilidad genética conducirá a la aparición de clones celulares genéticamente alterados, cada uno de los cuales con un fenotipo distinto. Si el nuevo fenotipo es andrógeno-independiente o bien sensible pero independiente a andrógenos, las células formadas poseerán ventaja evidente de crecimiento en situaciones de supresión androgénica. Se producirá así una selección clonal, y finalmente aparecerá el fenómeno de la hormonorresistencia (12).

En contraste con las células epiteliales prostáticas normales, las células no son capaces de regenerarse y crecer en un estado de deprivación androgénica, las células de cáncer de próstata casi siempre adquieren un fenotipo andrógeno-independiente. Muchos pacientes sometidos a Bloqueo Androgénico continuo para su enfermedad avanzada desarrollan resistencia androgénica y progresión de la enfermedad en un periodo de 2 a 3 años desde el inicio del tratamiento (13).

Aunque el cáncer de próstata metastásico continua siendo una enfermedad incurable en la actualidad, el tratamiento puede retardar la progresión. El primer paso en el tratamiento de la enfermedad metastásica es el bloqueo de la proliferación de las células del cáncer de próstata dirigidas por la testosterona a través de la terapia de deprivación androgénica con castración medicamentosa o quirúrgica. La apoptosis causada por el tratamiento a gran número de células del cáncer de próstata conduce a la remisión en la mayoría de los pacientes por 18-36 meses (14). Durante la remisión clínica, las células que han escapado del requerimiento de testosterona para su crecimiento continúan proliferando y emerge un clon de células castración- independiente (hormonorrefractario, andrógeno independiente) como el fenotipo predominante. La mediana de supervivencia para los pacientes con enfermedad andrógeno independiente es aproximadamente 18- 24 meses (15).

El tratamiento estándar actual para el cáncer de próstata confinado al órgano incluye prostactectomía radical, irradiación externa y braquiterapia, bajo

determinadas circunstancias neoadyuvancia o adyuvancia con terapia hormonal. Estos tratamientos son relativamente efectivos en un corto periodo de tiempo, razón por la cual una proporción significativa de pacientes (30-40%) finalmente recae. Para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico el tratamiento de elección es la ablación androgénica, la cual es a la vez que logra citorreducción y paliación de los síntomas, conlleva a progresión a hormorresistencia entre 14 a 20 meses (16-19).

Basado en los datos de seguridad de los estudios previos realizados con la deprivación androgénica completa por métodos químicos, los resultados preliminares en pacientes con cáncer de próstata metastásico, se propone realizar este estudio para evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento con dietilestilbestrol (1mg) y bicalutamida (50mg) – zoladex(10.8mg) en pacientes con cáncer de próstata metastásico en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila.

Problema: Se desconoce la efectividad comparativa de dos variantes farmacológicas para el bloqueo androgénico, en pacientes con cáncer de próstata metastásico en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila.

OBJETIVOS

Objetivo General: Evaluar la efectividad comparativa del bloqueo androgénico mediante dos variantes farmacológicas, en pacientes con cáncer de próstata metastásico en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

- 1- Caracterizar la muestra según algunas variables sociodemográficas y calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata.
- 2- Describir la variable clínica de antígeno prostático específico.
- 3- Evaluar la relación existente entre la terapéutica aplicada y evolución satisfactoria de síntomas en la muestra de estudio.
- 4- Evaluar la efectividad comparativa del bloqueo androgénico mediante la escala análoga visual del dolor (EVA), supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Hipótesis: El análisis comparativo de dos variantes farmacológicas con dietilestilbestrol (1mg) y bicalutamida(50mg) - zoladex(10.8mg) para el bloqueo androgénico, pudiese determinar mayor efectividad de una u otra, según la evolución satisfactoria en pacientes con cáncer de próstata metastásico en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila.

MARCO TEÓRICO

1. La hormonoterapia adyuvante.

Existe una amplia variedad de fármacos eficaces para lograr niveles de testosterona incluso menores a la castración, por lo que el bloqueo androgénico (BA) juega un papel importante en el tratamiento del CaP avanzado (20). Este tipo de tratamiento no es inocuo dado que tiene efectos adversos, por lo que es importante tomar en cuenta el tiempo y tipo de prescripción para individualizar el tratamiento desde el punto de vista de complicaciones, riesgos, costos y demás factores que a continuación se discuten (20).

1) Hormonoterapia neoadyuvante. Se plantea el inicio del BA previo al tratamiento curativo (cirugía o radioterapia), con el objeto de reducir el tamaño de la neoplasia para mejorar el pronóstico de la terapia aplicada, y así disminuir los efectos adversos y complicaciones del procedimiento, dado que se ha asociado a un incremento en el periodo libre de enfermedad y a un mejor control local en ambas modalidades. Sin embargo, también se discute que no existen ventajas en cuanto a la supervivencia global en etapas localizadas (21).

En caso de cirugía radical, el patólogo debe de considerar los cambios morfológicos inducidos en la pieza quirúrgica por la deficiencia hormonal en la neoplasia, lo que puede dificultar la evaluación de los márgenes quirúrgicos y el compromiso capsular. Considerando lo anterior, algunos guías como Schutz y colaboradores recomiendan administrar BA por lo menos tres a seis meses antes de la terapia curativa (14). El Canadian Uro-Oncology Group recomiendan emplearlo hasta por ocho meses previos, al empleo de la radioterapia específicamente (14).

2) Hormonoterapia adyuvante. Está indicada para el CaP localmente avanzado, manejado con radioterapia externa como intento curativo. Estudios como el RTOG 85-31 y el EORTC 22863 mostraron una mejoría en la supervivencia global y en la mortalidad específica por CaP. (14) La administración del BA adyuvante a la radioterapia (RT) es variable, y se puede prolongar hasta dos a tres años posteriores al final de las radiaciones (15).

La hormonoterapia adyuvante está indicada en pacientes candidatos a prostatectomía radical con ganglios pélvicos positivos, enfermedad tumoral localmente avanzada y enfermedad localizada, de acuerdo a las guías europeas. Esto ha mostrado en diversos meta-análisis un incremento en la supervivencia global a cinco años, en el periodo libre de enfermedad y en el control local en un 80%, enfatizando la supervivencia en pacientes con CaP con afectación linfática macroscópica (17).

1.1. Esquemas del BA:

La forma de administrar el BA varía en cuanto al tiempo de prescripción y en relación al efecto que se obtiene, dependiendo si es a nivel central o también a nivel periférico, subdividiéndose en:

- BA Total (BAT): Se aplica desde 1989 y tiene el objetivo de bloquear la producción androgénica suprarrenal o su efecto a nivel periférico, y está indicado en la castración farmacológica (con agonistas LHRH) o quirúrgica (18). Incrementa la supervivencia en un 5%, comparado con el empleo de los agonistas LHRH en monoterapia (18). En pacientes con metástasis se emplean principalmente fármacos de acción central a nivel del eje hipotálamo-hipófisis, bloqueando la producción de andrógenos por los órganos blanco (testículos y suprarrenales) junto con antiandrógenos no esteroideos, lo que permite abolir el efecto de la testosterona en un 100% (17,18). Sus desventajas son los efectos adversos de la deficiencia androgénica (disfunción eréctil, alteraciones cognitivas y en la regulación térmica corporal, etc.).
- BA Parcial: Se emplean medicamentos que inhiben la producción de andrógenos testiculares (70% a 85%), sin bloquear la producción o acción de andrógenos suprarrenales, por lo que el paciente mantiene cierto estímulo hormonal que podría provocar la progresión más pronta de la enfermedad. Algunos estudios reportan un tiempo para progresión similar al BA total, con la ventaja de menor intensidad de los síntomas de testosterona baja (19).

- BA Continuo: Es aquel que se administra sin interrupción desde el diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad, hasta que el paciente progresa a un estadio hormono refractario o fallece (20).
- BA Intermitente: Se implementan periodos de deprivación androgénica seguidos por fases sin tratamiento, en función de la progresión, medida periódicamente con PSA, testosterona sérica y las manifestaciones clínicas (cada tres a seis meses) (8). El principal objetivo de esta modalidad es reducir la tasa de efectos indeseables del BA mediante periodos sin tratamiento durante los cuales aumenta la testosterona, permitiendo mejorar temporalmente la calidad de vida, la disfunción eréctil, la masa y fuerza muscular, las alteraciones del estado de ánimo, disminuyendo la desmineralización ósea, con un menor costo, mejor apego al tratamiento y reducción de la velocidad de transición a un estado hormono-refractario (apareciendo bajo BA continuo en un promedio de 18 a 30 meses) (19). El aspecto importante en cuanto a sus beneficios es que la eficacia oncológica es similar a la terapia continua, de acuerdo con lo establecido en las guías de la Asociación Europea de Urología del 2010 (8).

Previo a la aplicación de esta modalidad terapéutica, debe de existir un periodo de inducción con BA continuo de seis a nueve meses de duración (19). El momento más aceptado en la literatura médica para el reinicio de la hormonoterapia es un incremento en el valor del PSA > 4 ng/mL (rango de 4-15 ng/mL) en enfermedad no metastásica, y > 10 (rango de 10-20 ng/mL) en enfermedad metastásica (19). Es importante enfatizar que los pacientes con enfermedad metastásica extensa, no son buenos candidatos para el BA intermitente por su pronta progresión. Recientemente, se ha propuesto agregar inhibidores de la 5 alfa-reductasa como el finasteride o dutasteride para bloquear la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (fármacos empleados en el tratamiento de la hiperplasia prostática), con menores efectos adversos si se comparan con el BA en el periodo sin tratamiento, con el objeto de prolongarlo el mayor tiempo posible (22).

1.2 Bloqueo quirúrgico:

El BA inició con la orquitectomía simple bilateral en 1941 por un abordaje escrotal, con la modalidad de pulpectomía o sólo resección del parénquima testicular con la preservación del epidídimo y cordón espermático para disminuir la sensación de vacío escrotal. Tiene el beneficio de ser un tratamiento de inicio inmediato (se observan niveles de testosterona cercanos a los 0.2 ng/mL en las ocho horas siguientes al acto quirúrgico), que mejora la supervivencia y retarda la progresión de la enfermedad, de bajo costo si se compara con el BA farmacológico por periodos prolongados, además se ha reportado que se puede realizar ambulatoriamente con anestesia local o regional (15). Sin embargo sus limitaciones son:

1. La persistencia de la producción androgénica suprarrenal (15% a 20% de la producción de testosterona sérica total) que resulta en un BA parcial.
2. No permite la posibilidad de BA intermitente, dado que es irreversible.
3. No es útil en casos de CaP resistente a la castración u hormono-refractario.
4. Se trata de un procedimiento quirúrgico que conlleva un bajo riesgo de complicaciones (infecciosas, anestésicas, hematomas, entre otras).
5. Puede asociarse a dolor crónico asociado al mismo procedimiento quirúrgico (con mayor frecuencia con pulpectomía).
6. Tiene un impacto psicológico en los pacientes con ciertos prejuicios sociales.

Fármacos disponibles para la hormonoterapia o BA:

En la actualidad existen distintas opciones farmacológicas para suprimir la testosterona a niveles de castración para el manejo de pacientes con CaP, entre los que se incluyen derivados estrogénicos, antiandrógenos esteroideos y no esteroideos, análogos LHRH y antagonistas LHRH, que se discuten a continuación (20,21).

Estrógenos. Históricamente, los derivados del estilbestrol fueron los primeros esquemas de tratamiento hormonal en ser descritos para el CaP (18). El dietilestilbestrol (DES) ejerce un efecto supresor sobre la liberación de LHRH por el hipotálamo, gonadotropinas por la hipófisis (LH y FSH) y testosterona por los testículos por medio de una retroalimentación negativa (23). Poseen un

efecto citotóxico agregado sobre las células tumorales que se ha visto involucrado en la disminución de los niveles intratumorales de andrógenos (el compuesto se desfosforila y el estilbestrol libre induce apoptosis), además actúan bloqueando la secreción hipofisiaria de gonadotropinas y por tanto suprimiendo la secreción de testosterona, también atrofian las células de Leyding e inhiben la acción de la 5 alfa reductasa disminuyendo la tasa de testosterona libre. (23).

Otro beneficio de los derivados estrogénicos es su bajo costo. Tienen un efecto similar a la orquiectomía en la reducción de la progresión de la enfermedad y en la mayor supervivencia, por lo que la aplicación de estos medicamentos depende de la morbilidad asociada a los efectos adversos estrogénicos (23). Su uso combinado (estrógenos más orquiectomía), no se recomienda por no ser superior al uso en monoterapia de cada uno de ellos. Hay estudios que demuestran que no hay diferencia en la progresión tumoral entre el uso de dietilestilbestrol y flutamida, sin embargo el DES tiene mayor sobrevida pero más reacciones adversas (24,25). Se ha propuesto como segunda línea de BA, porque los derivados estrogénicos son útiles en el tratamiento del CaP resistente a la castración, disminuyendo la síntesis autónoma de andrógenos mediada por sus efectos citotóxicos, provocando disminución en los niveles de PSA en el 43% de estos pacientes cuando se administran a dosis bajas (26, 27).

Antiandrógenos. Funcionan al impedir la unión de los andrógenos naturales con sus receptores mediante un antagonismo competitivo, ocupando su lugar en el receptor androgénico y consecuentemente, impidiendo la activación de las células efectoras por lo que tienen un papel importante a corto plazo, cuando se inicia la terapia con agonistas LHRH porque evitan el efecto de recrudescimiento o llamarada (flare up), producido por el pico en la secreción de testosterona (28). Por sus mecanismos de acción se clasifican en:

a. Antiandrógenos esteroideos: Son fármacos del grupo de las progestinas y tienen un doble efecto. A nivel periférico interfieren con la activación del receptor androgénico, y a nivel central tienen un efecto progestacional, ya que impiden la secreción de gonadotropinas por retroalimentación negativa resultando en la reducción de los niveles de testosterona plasmática (15).

- Acetato de ciproterona(50mg): La dosis es de 200 a 300 mg cada 24 horas, y debido a que su absorción es limitada en tubo digestivo se administra en dos o tres dosis al día (1,19). Los niveles de testosterona disminuyen alrededor de los 14 días cercanos a los 3 nmol/L, y tras su suspensión se recuperan dentro de las 8 a 14 semanas siguientes (18).

La principal reacción adversa de este fármaco es la toxicidad cardiovascular, manifestándose en 10% a 12% de los pacientes a comparación del DES, en el que se presenta en el 34%, siendo las manifestaciones más comunes la insuficiencia cardíaca congestiva y eventos cerebrovasculares trombóticos, ocurriendo la mayoría en los primeros seis meses de iniciada su administración (23). Otros efectos adversos son hepatotoxicidad (metabolismo hepático y eliminación biliar 90% del fármaco), ginecomastia (6% a 13% de los pacientes), impotencia, disminución de la libido (86% de los pacientes) y alteraciones en el perfil lipídico (elevación del colesterol LDL) (18).

Este fármaco logra mejores resultados en cuanto a supervivencia en comparación del acetato de megestrol, pero no es superior comparado con la orquiectomía o el BAT (1). El protocolo de la EORTC 30892 empleó a 310 pacientes, en donde se mostró que el efecto del acetato de ciproterona es similar al de la flutamida en monoterapia, para el tratamiento de la enfermedad metastásica, en cuanto a la sobrevida global y a la progresión de la enfermedad, siendo los efectos adversos más severos con la flutamida, específicamente la ginecomastia y las alteraciones gastrointestinales (29). Tiene la ventaja de ser útil en el tratamiento de las alteraciones de la termorregulación (bochornos), en pacientes sujetos a BA con agonistas LHRH, demostrando que su efecto es similar a la medroxiprogesterona y superior a la venlafaxina (30).

- b. Antiandrógenos no esteroideos: Sus propiedades químicas le confieren menores reacciones adversas y se les han denominado antiandrógenos puros por carecer de la acción progestacional, limitándose a ejercer su efecto a nivel del receptor androgénico (19). Se han obtenido mayores incrementos en la supervivencia cuando se administran como parte del BAT,

junto con los análogos de LHRH (17,18). Los integrantes de este grupo poseen una estructura bioquímica similar incluyéndose:

- Flutamida(250mg) : la dosis recomendada es de 750 mg en 24 horas de preferencia en tres dosis, ya que su biodisponibilidad es corta (5 a 8 horas, dependiendo de la edad) (31). Tras su efectiva absorción en tubo digestivo el metabolismo hepático lo transforma a 2-hidroxiflutamida, que es el metabolito activo que compete por el receptor androgénico, logrando niveles de testosterona alrededor de 6.64 ng/mL a las 12 semanas (18). Entre los efectos adversos se destacan los gastrointestinales caracterizados por náuseas, vómitos y diarreas; ginecomastia, galactorrea y hepatotoxicidad; existiendo otros menos comunes como anemia, leucopenia, trombocitopenia, infarto del miocardio e hipertensión (25). La ginecomastia y galactorrea tienen menor incidencia cuando la flutamida se administra junto con análogos LHRH (9% vs 34-42% en monoterapia) (18). La flutamida en monoterapia posee efectos comparables con el DES en relación a la progresión tumoral, pero no es superior a la castración quirúrgica (25). Muestra resultados similares a los observados con la ciproterona destacando que su toxicidad es más marcada, con disminución de la función eréctil y de la actividad sexual de los pacientes (29). Sin embargo, análisis comparativos con el uso de estos fármacos sobre la función sexual (presencia de erecciones espontáneas diurnas/nocturnas, actividad sexual, erecciones logradas con excitación sexual, orgasmos), mostraron que el descenso de esta función es progresivo y más lento que con la orquiectomía (50% de los pacientes tratados con ciproterona o flutamida son funcionales en el primer año), por lo que tienen la ventaja de mejorar el pronóstico funcional y la calidad de vida si se administran intermitentemente (32). La monoterapia con este fármaco no supera al BAT, ya que se ha visto que la asociación de flutamida más agonistas LHRH, incrementa el periodo libre de enfermedad y la supervivencia (18). Su empleo más orquiectomía bilateral en la enfermedad metastásica no logra aumentar la supervivencia como lo mostró el estudio realizado por Eisenberger y colaboradores, con 700

pacientes tratados con flutamida a dosis de 750 mg más orquiectomía bilateral vs 687 pacientes tratados con orquiectomía bilateral más placebo (33). También ha mostrado ser útil su retiro como tratamiento hormonal de segunda línea en el manejo del CaP resistente a la castración, proporcionando una mejoría clínica parcial a corto plazo con disminuciones del PSA mayores del 50% hasta en el 40% de los pacientes, por un periodo de cuatro a seis meses (síndrome de retirada de la flutamida) (26).

- Nilutamida (150mg): Comparte el mecanismo de acción de la flutamida además de poseer propiedades químicas similares, sin embargo posee la ventaja de tener una vida media prolongada (30-60 horas), tras su adecuada absorción en el tubo digestivo y metabolismo hepático prolongado, por lo cual su dosis es de 150-300 mg administrada una vez al día (34).

Tiene en común los efectos adversos que se presentan con la flutamida pero sobresalen la neumonitis intersticial, las alteraciones visuales (especialmente la visión nocturna) y la hipertensión, por tanto limitando su uso principalmente en pacientes con enfermedad hepática e insuficiencia respiratoria. Los efectos adversos hepáticos usualmente se observan tras los primeros cuatro meses de iniciada su administración (34). A pesar de que se ha asociado este fármaco a reacciones colaterales graves, un estudio que incluyó a 457 pacientes con CaP en estadio avanzado bajo tratamiento, mostró que la asociación de nilutamida a la orquiectomía durante un seguimiento de 8.5 años fue bien tolerado, sin observarse un incremento en la incidencia de los efectos adversos fármaco específicos, pero si obteniendo un incremento significativo en la sobrevida (35, 36). Dado que es el fármaco con mayores efectos adversos a comparación con los otros antiandrógenos no esteroideos, se ha limitado mucho su uso (37).

La nilutamida administrada en la enfermedad metastásica en asociación con la orquiectomía reduce la progresión de la enfermedad, la sintomatología metastásica (específicamente el dolor óseo) y los niveles de fosfatasa ácida prostática y fosfatasa alcalina (37).

- Bicalutamida(50mg y 150mg): Este fármaco es cuatro veces más afín al receptor androgénico que la flutamida. Tiene una vida media mayor que la nilutamida, aproximadamente de seis a siete días, pudiéndose administrar vía oral en dosis de 50 a 150 mg una vez al día, teniendo una buena pero lenta absorción gastrointestinal (38). Se puede utilizar en terapia combinada, en monoterapia o como terapia adyuvante a una dosis de 150 mg/día. Se caracteriza por ser el más potente de los antiandrógenos no esteroideos.

Las reacciones adversas más importantes de este fármaco son la mastitis y la ginecomastia, que se presentan hasta en un 62% de los pacientes. Las ventajas de la bicalutamida sobresalen al ser menos tóxico. Su empleo muestra menor intensidad de efectos gastrointestinales (principalmente diarrea), no afecta significativamente la función sexual (menor frecuencia de disfunción eréctil y disminución de la libido), produce menor pérdida de masa muscular, menos fatiga, conserva mejor la masa ósea, mantiene la capacidad física y mejora la calidad de vida, lo que se traduce en mejor apego al tratamiento y mejor tolerancia (38,39).

La monoterapia con bicalutamida es una excelente alternativa en la enfermedad localizada y su efecto es aún más potente, si se utiliza junto con radioterapia en estadios localmente avanzados (38), reduciendo la progresión tumoral pero sin incrementar la supervivencia global, como lo mostró el estudio realizado por el Early Prostate Cancer Program en el que se comparó el uso de bicalutamida más el tratamiento estándar (prostatectomía radical o radioterapia) contra el tratamiento estándar solo, con un seguimiento de 7.4 años (39). Diversos estudios demuestran que la bicalutamida en monoterapia a dosis de 150 mg/día en enfermedad localmente avanzada y metastásica no es superior, en cuanto a la supervivencia global comparada con la orquiectomía, sin embargo tiene la ventaja de presentar menor incidencia de bochornos, mayor libido y capacidad física, por lo que se plantea como el tratamiento de elección en pacientes con CaP metastásico en los cuales está contraindicada la castración quirúrgica o farmacológica (40,41). La

bicalutamida empleada en el BAT junto con agonistas de LHRH, reduce la progresión tumoral, incrementa el tiempo hasta la falla terapéutica y mejora la supervivencia global más eficazmente que la monoterapia con agonistas LHRH, en la enfermedad localmente avanzada o metastásica (41). Gracias a su baja tasa de efectos adversos su uso adjunto con análogos de LHRH es superior a la flutamida en el BAT, presentando menores alteraciones gastrointestinales, destacando que sus efectos en cuanto a supervivencia y tiempo de progresión de la enfermedad son similares (39). También es útil en la terapia de segunda línea en el CaP resistente a la castración no metastásico, provocando reducciones del PSA en cerca del 50% de pacientes por un lapso de 1.5 años en promedio, logrando aumentar la supervivencia libre de metástasis (42).

Agonistas LH-RH zoladex(10.8) goserelina. La principal característica de los agonistas de la LHRH es su acción a nivel central (eje hipotálamo-hipófisis). Ejercen su efecto mediante una regulación negativa sobre la cantidad de receptores para LHRH después de un periodo de administración continua, suprimiendo la secreción de LH, testosterona, estrógenos y fosfatasa alcalina plasmática, a través de un proceso de desensibilización (18). Es importante considerar que al inicio de su administración ocurre un pico en la secreción de LH, testosterona, fosfatasa ácida y PSA (en las primeras dos o tres semanas de tratamiento), exacerbando la sintomatología y el riesgo de presentar complicaciones secundarias al crecimiento prostático o a las metástasis, como por ejemplo obstrucción uretral, dolor, fracturas patológicas y compresión medular (15). Con el objetivo de prevenir esta progresión aguda, se deben administrar compuestos antiandrogénicos por lo menos un mes antes del comienzo del tratamiento con análogos LH-RH.

Los agonistas LHRH tienen la ventaja de ser fármacos que se pueden administrar de forma intermitente (19). Consiguen lograr niveles androgénicos similares a los alcanzados por la castración quirúrgica (0.2-0.5 ng/ mL alrededor de la tercera a cuarta semana), por lo que son alternativas viables a la orquiectomía bilateral, con un efecto similar sobre la supervivencia global a dos años (20). El hecho de ser fármacos de naturaleza protéica y no poder ser administrados por vía oral, ha propiciado la creación de presentaciones

parenterales de depósito que se pueden aplicar de forma mensual o cada dos, tres, seis y 12 meses, propiciando mayor comodidad para el paciente en lo relacionado a la frecuencia de las visitas médicas y al cumplimiento del tratamiento (20). Los análogos disponibles en la actualidad incluyen: leuprolide, goserelina, histrelina, triptorelina y busserelina.

Antagonistas LH-RH. Estos fármacos ocasionan una disminución rápida de los niveles séricos de LH, FSH y testosterona, mediante su unión directa con los receptores LHRH en la hipófisis, compitiendo con la LHRH endógena, sin producir activación del receptor y consecuentemente evitando el efecto de llamarada que se presenta con la administración de los análogos LHRH. Los medicamentos usados en este grupo son abarelix y degarelix (9).

Inhibidores de la esteroideogénesis. Este grupo farmacológico forma parte de la terapia hormonal de segunda línea, interfiriendo con la síntesis de andrógenos en las glándulas suprarrenales mediante la inhibición del citocromo p450, limitando las reacciones enzimáticas de hidroxilación de los compuestos esteroideos a diferentes niveles (9). Los compuestos principales de este grupo son el ketoconazol y la aminoglutetimida.

Otras terapias.

- Inmunoterapia: De forma general aumenta la respuesta inmune del individuo contra el cáncer y actúa como tratamiento adyuvante después de la eliminación de grandes masas tumorales. Constituye una alternativa de tratamiento en el cáncer de próstata ya que la próstata no es un órgano esencial, las proteínas que son expresadas específicamente por la neoplasia y las células prostáticas normales son blanco disponibles para la inmunoterapia basada en los linfocitos T, también muchos genes y proteínas con expresión preferencial en próstata normal y células del cáncer de próstata; además las células cancerígenas de la próstata expresan diferentes antígenos epiteliales relacionados con el tumor los cuales pueden constituir blanco del tratamiento. La respuesta inmune de antígenos relacionados con la próstata pueden ser considerados específicos del tumor en pacientes con metástasis recurrentes después de prostatectomías (43).

Células Dendríticas: las células dendríticas pertenecen a la inmunidad innata y forman parte de las células presentadoras de antígeno profesionales, las cuales tienen como objetivo llevar a cabo la presentación de antígenos a linfocitos T y B tanto vírgenes como de memoria, para posteriormente desencadenar una respuesta inmune específica, por tanto, en enfermedades tumorales como el CaP tienen la capacidad de detectar fragmentos inmunogénicos específicos de estos tejidos, resultando consecuentemente en la activación de linfocitos T CD8 citotóxicos y CD4 cooperadores, los cuales eliminan las células neoplásicas y refuerzan la inmunidad celular/presentación de antígenos, respectivamente, a través de diferentes ligandos y mediadores químicos (43).

El uso de esta terapia inmunológica se realiza a través de vacunas, las cuales contienen células dendríticas autólogas sensibilizadas o unidas a fragmentos protéicos inmunogénicos propios del estirpe celular tumoral (epitopos) restringidos al HLA A2 o bien, se transfectan con secuencias de RNA que codifican para cierto antígeno, provocando la activación de los linfocitos T tras la presentación antigénica y la ejecución de sus actividades efectoras, después de haber sido aplicadas a los pacientes (43-45). La obtención de estas células se realiza a partir de la centrifugación de la sangre del mismo paciente, en donde se obtienen monocitos y se procede a su diferenciación a células dendríticas, mediante el empleo de GM-CSF e IL-4 para posteriormente exponerlas al antígeno ex vivo (obtenido por lisado de células tumorales o transfección de secuencias de RNA amplificadas), para su procesamiento y unión a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (46,47). El nimotuzumab bulbos(50 y 200mg) su uso en el primer año es cada 14 días, luego cada 21 días en el segundo año.

- Quimioterapia. La quimioterapia en el CaP está indicada como tratamiento de rescate/paliativa en pacientes con sintomatología metastásica, en quienes el tejido tumoral ha dejado de responder a la terapia de deprivación hormonal tanto de primera como de segunda línea, es decir, cuando se torna hormono-refractario (48). Anteriormente se empleaban compuestos como estramustina, cisplatino, ciclofosfamida, vinblastina, vinorelbina y mitoxantrone, sin conseguir incremento en la supervivencia, sin embargo, desde hace aproximadamente

tres décadas se encuentra disponible otro grupo de agentes quimioterapéuticos pertenecientes al grupo de los taxanos como el paclitaxel y docetaxel, que han mostrado a lo largo de su empleo efectos benéficos superiores comparados con los demás compuestos, sustituyendo principalmente al mitoxantrone, que se consideraba como la terapia estándar para el CaP hormono-refractario desde 1996 (48).

2. Perspectivas

Los factores de crecimiento juegan un papel importante en el desarrollo tumoral. Uno de los principales es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el cual es responsable del proceso de angiogénesis y vascularización tanto de tejidos normales como tumorales. Existen compuestos farmacológicos que actúan inhibiendo directamente a este factor de crecimiento o bien, compiten contra los receptores naturales por su unión, como por ejemplo bevacizumab y aflibercept (49). El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano, que se dirige específicamente al VEGF periférico (circulante) (50). En un estudio fase III reciente se comparó el uso de docetaxel/prednisona más bevacizumab vs docetaxel/prednisona más placebo, observando que los anticuerpos dirigidos contra este factor, aminoran el crecimiento celular tumoral prostático y disminuyen los niveles de PSA, pero no logra incrementar la sobrevida global en pacientes con CaP hormono-refractario, relacionándose a mayores reacciones adversas (48,50). Por otra parte, aflibercept representa un fármaco que está constituido por una proteína de fusión que actúa como un receptor para VEGF A y B.

Existen otros compuestos como el sunitinib, sorafenib, cediranib que continúan en proceso de investigación y evaluación clínica, cuyo mecanismo de acción es inhibir a las tirosincinasas responsables de la activación de los receptores de algunos factores de crecimiento como el VEGF, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el receptor del factor células madre (50).

El BA en un inicio pareció haber curado el CaP, sin embargo se ha visto que no es así por lo que el CaP es una enfermedad que continúa siendo objetivo de constante investigación en busca de la terapéutica más apropiada para proporcionar a los pacientes, tanto una mejor calidad de vida como una mayor esperanza de vida. Se cuenta con una amplia gama de fármacos disponibles

para la manipulación hormonal en el cáncer hormonosensible, sin embargo es importante considerar las características de los pacientes desde el punto de vista médico y económico para poder individualizar el tratamiento y así conseguir satisfacer las necesidades de cada uno de ellos, con el objetivo de aminorar los síntomas de la enfermedad y los efectos adversos que su uso conlleva. Ante la progresión del CaP hacia la hormona-resistencia y la falta de fármacos eficaces que promuevan una mayor supervivencia para este grupo de pacientes, se han propuesto nuevas terapias que se encuentran bajo desarrollo y evaluación clínica, apuntando a diferentes niveles de la patogénesis de la enfermedad con el objetivo de tener un mejor conocimiento y consecuentemente mejores recursos terapéuticos.

2. Calidad de vida.

La calidad de vida constituye una cuestión cada vez más importante para los pacientes a la hora de participar en la elección de tratamiento del cáncer de próstata (51). La expectativa y estilo de vida resultan actualmente factores significativos en el contexto de la instauración de una terapia que tradicionalmente se ha focalizado en la maximización de la supervivencia en términos temporales. La calidad de vida relacionada con la salud (CDVRS) es un concepto que abarca todos los aspectos -positivos y negativos - de la experiencia vital (51) incluyendo la sintomatología que provoca la enfermedad, la influencia que ésta ejerce sobre la capacidad funcional del paciente en su vida diaria, la percepción que el paciente tiene de su enfermedad (51), así como la respuesta conductual personal manifestada ante la misma; y su enfoque actual está en gran parte basado en la definición que la Organización Mundial de la Salud hace de este último término: "estado de completo bienestar físico, mental y social, y no simplemente la ausencia de enfermedad" (51).

La multidimensionalidad es requisito imprescindible para los instrumentos de medición de CDVRS, y supone la integración de las áreas funcionales física - incluyendo las actividades de la vida diaria y la capacidad para realización de esfuerzos -, psicológica - incluyendo aspectos cognitivos y afectivos -, social - interacción con familia, amigos, compañeros y resto de la sociedad -, somática - manifestaciones fisiopatológicas derivadas de la enfermedad y/ o tratamiento -, y de percepción de salud - incluyendo las evaluaciones que el paciente hace

acerca de la influencia que su estado de salud ejerce sobre otros aspectos de la vida, incluida la esfera espiritual - (51).

Para la cuantificación de la CDVRS existe una amplia variedad de instrumentos disponibles, en la presente investigación se utilizará el EuroQol, el módulo QLQ-PR25, de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer - Figuras 2A y 2B-, ha sido desarrollado como instrumento específico para cáncer de próstata, de su uso simultáneo con el cuestionario EORTC QLQ-C30 (52).

Sus 25 ítem incluyen escalas para la sintomatología digestiva, urinaria, y la esfera sexual, así como tres ítem relativos a la presencia de ginecomastia, sofocos e hinchazón de extremidades inferiores, respectivamente. La puntuación obtenida para cada ítem puede oscilar entre 0 y 4 - correspondiéndose las mayores cifras con peores resultados en términos de CDVRS, excepto para tres de los ítem englobados en la esfera sexual, en los que la interpretación es inversa -. Del conjunto de ítem, 16 de ellos hacen referencia temporal al periodo comprendido dentro de la última semana antes de la administración del cuestionario, mientras que los otros nueve se refieren a las últimas cuatro semanas. Los cuatro ítem finales sólo deben contestarse en caso de haber existido actividad sexual en las mencionadas últimas cuatro semanas. Presenta validez y fiabilidad confirmadas tanto para pacientes con enfermedad localizada como metastática (52).

METODOLOGÍA

En la presente investigación se realizó un ensayo clínico, controlado y aleatorizado en fase IV, para determinar la efectividad comparativa mediante dos variantes farmacológicas para el bloqueo androgénico, en pacientes con cáncer de próstata metastásico, en el Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el periodo comprendido de abril de 2016 a septiembre 2018. Para esto se conformaron dos grupos experimentales (grupo1) y (grupo2) a los cuales se les aplicó las dos variantes farmacológicas respectivamente para el bloqueo androgénico.

Universo y muestra

El universo de estudio estuvo constituido por 50 pacientes con edades de 51 años y más, diagnosticados con cáncer de próstata metastásico. La asignación de los pacientes al grupo experimental (GE1) y al grupo experimental (GE2) se realizó por muestreo aleatorio sistemático, a partir de un consecutivo de 50 pacientes. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de estudio, uno al cual se le aplicó la terapia androgénica con dietilestilbestrol(1mg) (GE1) y otro al que se le aplicó la terapia androgénica con bicalutamida(50mg)-zoladex(10.8mg) (GE2).

Para la selección de los pacientes de cada grupo de estudio se utilizó un muestreo sistemático, que por ser un tipo de muestreo aleatorio permitió realizar inferencia a la población de los resultados alcanzados en el estudio.

Para el caso particular de este estudio se utilizó una constante $k = 2$ para la división de la muestra de estudio en dos grupos iguales, resultado de calcular el cociente $k = N/n$, donde “N” es el tamaño del universo (total de pacientes que cumplen los criterios de selección de universo, hasta llegar a 50 pacientes) y “n” es la totalidad de pacientes que conformaron el grupo experimental, se seleccionó el arranque aleatorio de entre los números 1 y 2 a través de un generador de números aleatorios donde el número seleccionado determinó la elección de los sujetos para el primer grupo experimental y el resto conformó el segundo grupo en cuestión.

Se trabajó con la totalidad de los pacientes del universo por cumplir con los criterios de inclusión y de exclusión.

Criterio diagnóstico: Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de próstata que tengan confirmación de metástasis por imagenología (ecografía abdominal, radiografía tórax, radiografía de pelvis ósea y pelvis ósea).

La selección de pacientes para el estudio solo dependió de que cumplieran los criterios de inclusión. Para la clasificación del cáncer de próstata se utilizó el sistema de estadificación más usado para el cáncer de próstata es el sistema TNM del American Joint Committee of Cancer (AJCC).

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con cáncer de próstata metastásico que de acuerdo con el estudio firmaron el consentimiento informado (ver anexo I).
2. Pacientes que presentaron documentación clínica completa que permitió corroborar la existencia de lesiones metastásicas previas al inicio del tratamiento para su enfermedad diseminada.
3. Pacientes con estado funcional según ECOG ≤ 2 (ver anexo II)
4. Pacientes con funcionamiento de órganos y médula ósea definidos por los siguientes parámetros:
 - Hb ≥ 90 g/l
 - conteo total de leucócitos $\geq 3.0 \times 10^9/L$
 - conteo absoluto de neutrófilos ≥ 1.5
 - conteo de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$
 - bilirrubina total hasta 17 $\mu\text{mol/L}$
 - glicemia 4.2 a 6,1 mmol/L
 - FAL 39 a 117 U/L
 - LDH 80 a 385 U/L
 - TGO/TGP hasta 37/40 U/L
 - Creatinina 44 a 132 $\mu\text{mol/L}$
5. Pacientes en edad fértil que consintieron en el uso de métodos anticonceptivos durante el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de próstata u otras neoplasias, historia de tumor primario del SNC, convulsiones no controladas con terapia estándar o historia de AVE.
2. Paciente con historia anterior de enfermedades desmielinizantes o inflamatorias del SNC o periférico.
3. Pacientes con enfermedades malignas previas, excepto cáncer de piel (no melanoma) correctamente tratados,
4. Pacientes con estados alérgicos agudos, historia de reacciones alérgicas severas o enfermedades autoinmunes.
5. Pacientes portadores de enfermedades interrecurrentes no controladas, que incluyen, pero no se limita a: infecciones activas, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable, arritmia cardiaca y enfermedades psiquiátricas que pudieran limitar la adherencia al estudio.

Criterios de salida:

1. Abandono voluntario del paciente.
2. Aparición de un evento adverso muy severo.
3. Enfermedad intercurrente que impidió la administración subsiguiente del medicamento.
4. Cambio general o específico en las condiciones del paciente que lo incapaciten para la administración subsiguiente del medicamento.
5. Fallecimiento del paciente.
6. Progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento que sugiera otro tratamiento.

Métodos

Se procedió a la ejecución del diseño trazado con anterioridad para la investigación, comenzando la recogida de datos una vez que los pacientes de

ambos grupos llegaron a consulta especializada de urología en la cual se les realizó un interrogatorio exhaustivo explicándole las características de la investigación. Al culminar firmaron el necesario consentimiento informado.

En ambos grupos se monitorizaron estrechamente variables de clínicas de inclusión descritas anteriormente para el estudio de hemoglobina, conteo total de leucocitos, conteo absoluto de neutrófilos, conteo de plaquetas, bilirrubina, glicemia, FAL, LDH, TGO/TGP y creatinina.

A cada paciente se le indicó la terapia de elección en correspondencia al criterio de selección, los mismos fueron evaluados según los cortes previstos por grupo de tratamiento, cuyo seguimiento fue a través de las consultas programadas.

El dietilestilbestrol(1mg) (GE1) administrado por vía oral, a la dosis de 1 a 3 mg, diariamente en dosis única, más aspirina (125 mg) 1 tableta diaria, más hidroclorotiazida (25 mg) 1 tableta diaria, para evitar los trastornos tromboembólicos y la retención de líquidos durante el primer año. De forma intermitente (mes alterno) se continuó aplicando el tratamiento durante el segundo año, mientras las condiciones del paciente lo permitieron.

Al grupo 2 (GE2) se administró por vía oral la bicalutamida(50mg), 1 tableta diaria 15 días antes de la fecha de administración del zoladex y durante 15 días posterior a la administración del mismo, durante 2 años, es decir de manera intermitente, siempre alrededor de la administración del zoladex. El zoladex(10.8mg) administrado por vía subcutánea, en ángulo de 45 grados en el tejido celular subcutáneo del abdomen (ambos flancos), cara anterior de los muslos o en la región deltoidea. Un depot (10.8 mg) cada 3 meses durante 2 años, 4 administraciones por año.

Los pacientes una vez incluidos en el estudio, tuvieron seguimiento cada 3 meses en consulta externa, durante 2 años, con controles de laboratorio clínico y los estudios imagenológicos correspondientes, según cronograma del paciente.

Se realizó un análisis final de los datos durante el estudio al transcurrir 2 años de la inclusión del último paciente.

La obtención de la información fue a través de la revisión de documentos oficiales, y la recolección de los datos, utilizando las historias clínicas individuales de cada grupo a investigar cuyos datos fueron analizados por métodos automatizados de computación, presentándolos en tablas de contingencia. Se utilizaron pruebas de hipótesis para ver posibles diferencias entre los grupos.

Definición operacional de las variables

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	41-50 años 51-60 años 61-70 años >70 años	Según años cumplidos	Número y porcentaje según grupos de edades
Antígeno prostático específico (PSA)	Cuantitativa continua.	De 0 a 4 De 5 a 9 Mayor de 9	Según valores entre 0 - 10 ng/ml.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Síntomas generales	Cualitativa nominal politómica	Pérdida de peso. Astenias. Anorexia.	Según síntomas presentes durante el examen físico.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia.
Síntomas metastásicos	Cualitativa nominal politómica	Hematuria. Dolor óseo. Edemas.	Según síntomas presentes durante el examen físico.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia.
Valor de castración	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según valores de castración logrados ≤ 0.3 ng/ml. (ver anexo III).	Número y porcentaje según grupos de pertenencia.
Intensidad del dolor	Cualitativa ordinal	Dolor ligero Dolor moderado Dolor severo	Según percepción del paciente a través de la escala visual análoga de dolor (EVA) (ver anexo IV).	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Calidad de vida	Cualitativa ordinal	Buena. Regular. Mala.	Según el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (específica para cáncer de próstata) (ver anexo V).	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Supervivencia libre de progresión *	Cuantitativa continua	< 3 meses De 3 a 6 meses De 7 a 12 meses De 13 a 24 meses.	Según tiempo que transcurre desde la inclusión hasta que el paciente progresa con el tratamiento en estudio.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Supervivencia global	Cuantitativa continua	<6 meses De 6 a 12 meses >12 meses	Según el tiempo de supervivencia luego de la hormonoterapia.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia.

* Supervivencia libre de progresión:

Se considera que los pacientes progresan cuando cumplen con al menos uno de estos criterios:

- Elevación del PSA por encima del doble del valor inicial en 2 determinaciones consecutivas cada 3 meses.
- Aparición de nuevos focos de enfermedad (por gammagrafía ósea, Rx o TAC).
- Aumento de más del 30% de cualquier lesión medible unidimensional.

Plan de análisis de los resultados

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel para sintetizar toda la información y fue resumida en frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el análisis de las variables demográficas fue utilizada la estadística descriptiva de mediana y desviación estándar.

Para el análisis de los datos utilizamos el programa SPSS versión 15.0, para determinar si es significativa cada variable con un nivel de significación $\leq 0,05$. Se utilizó la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas, se utilizó para la comparación de medias en variables cuantitativas la prueba U de Mann-Whitney para el caso de que las variables no siguieron una distribución normal.

Aspectos éticos

Este ensayo clínico se realizó en correspondencia con las regulaciones establecidas en la declaración de Helsinki (Somerset West, República de Sudáfrica; octubre de 1996).

Todos los pacientes seleccionados firmaron su consentimiento para participar en el estudio, explicándose el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad, se insistió en el carácter confidencial de los datos y el manejo anónimo de los participantes, con el uso de códigos de identificación. La autonomía se mantuvo desde la decisión individual de participar o no en la investigación, por lo que cada paciente leyó, en presencia del investigador, la información necesaria y oportuna sobre el estudio, para posteriormente ambos firmar el acta de consentimiento informado.

Del mismo modo, sostuvimos una interacción justa y benéfica con los pacientes. Siguiendo de esta forma los principios de Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Pacientes según grupos de estudio y edad. Ciego de Ávila. 2018.

Grupo de edad	Grupo de estudio				Total	
	dietilestilbestrol		bicalutamida-zoladex			
	No.	%	No.	%	No.	%
De 51-60 años	0	0,0	3	12,0	3	6,0
De 61-70 años	12	48,0	10	40,0	22	44,0
Más de 70 años	13	52,0	12	48,0	25	50,0
Total	25	100,0	25	100,0	50	100,0

U de Mann-Whitney $p = 0,506$

Se observó que el grupo de edades de mayores de 70 años resultó el más frecuente con 25 pacientes para un 50,0%, y distribuciones porcentuales muy cercanas entre los grupos de estudio, con 13 de ellos al que se le aplicó el dietilestilbestrol del que representaron el 52,0%, mientras que 12 pacientes correspondían a que recibieron bicalutamida-zoladex para el 48,0% del mismo.

El grupo de edades de 51 a 60 años estuvo muy poco representado con solo 3 pacientes para un 6,0% del total.

Las similitudes porcentuales encontradas indicaron la presencia de una distribución homogénea de los datos en los grupos de estudio, Según los diferentes grupos de edades agrupados.

En un estudio similar realizado en España por Cruz Guerra (52), este refiere que la distribución de edades de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata demostró un porcentaje del 8,11 % para el intervalo comprendido entre los 60-69 años. El correspondiente al grupo entre 70-79 años resultó ser del 57,65 %, mientras que por de 80 años o más fue del 34,24 %. Dichos porcentajes fueron superponibles a los correspondientes a la muestra de sujetos sin neoplasia. La edad media que se obtuvo para los pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo fue de 77,33 años con DT (desviación típica) de 5,08. Otros estudios consultados refieren una generalidad de una media de edad de los pacientes al momento del diagnóstico de cáncer de próstata de 64 años (53- 56).

Tabla 2. Pacientes según grupos de estudio y PSA. Ciego de Ávila. 2018.

PSA	Grupo de estudio				Total	
	dietilestilbestrol		bicalutamida-zoladex			
	No.	%	No.	%	No.	%
De 0 a 4	7	28,0	12	48,0	19	38,0
De 5 a 9	8	32,0	9	36,0	17	34,0
Mayor de 9	10	40,0	4	16,0	14	28,0
Total	25	100,0	25	100,0	50	100,0

U de Mann-Whitney $p = 0,059$

En esta tabla observamos una mayor frecuencia de pacientes en el grupo con valores de PSA de 0 a 4, en el que se presentaron 19 pacientes para un 38,0%, lo mismo ocurrió en el grupo de pacientes tratado con bicalutamida-zoladex, observándose 12 pacientes para el 48,0% de este, mientras que el tratado con dietilestilbestrol, solo se observaban 7 (28,0%) pacientes. En este último, predominaron los pacientes con valores de PSA mayores a 9, con una frecuencia de 10 pacientes para el 40,0%, mientras que solo 4 (16,0%) pacientes de los tratados con bicalutamida-zoladex, presentaban los mencionados valores de PSA.

A pesar de las evidentes diferencias porcentuales de valores de PSA en los grupos de estudio, las mismas no resultaron significativas.

Cruz Guerra (52), refiere que en su estudio el tacto rectal de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma prostático evidenció una próstata no sospechosa en el 30,6% de casos. En el 50,5% en dicha exploración se apreció una próstata sospechosa, móvil. En el 18,9% restante de pacientes el tacto rectal permitió objetivar una próstata sospechosa, irregular y/ o fija. Encontrando niveles de PSA basales que fueron menores de 20 ng/ mL en el 35,1% de casos, frente al 64,9% con valores mayores o iguales a 20 ng/ mL; siendo el valor medio obtenido de 80,45 ng/ mL (DT=160,01). La puntuación Gleason resultó entre 2-4 en el 23,4 de casos; 5-7 en el 64% de pacientes; y 8-9 en el 12,6% restante.

En un estudio realizado por Pérez Romasanta (57), este refiere que ningún paciente con niveles de PSA $\leq 2,5$ ng/ml en el momento de realización de estudios diagnósticos presentó resultados positivos. Continúa que los niveles de PSA pre-tratamiento con una media general de 16,1 ng/ml. Los cuales disminuyeron a niveles mínimos inferiores a 9 ng/ml durante el tratamiento androgénico. En otros estudios se ha encontrado que, las características clínicas al inicio de la deprivación androgénica en el momento del diagnóstico la media general de PSA total inicial fue de 24,3 ng/ml (6-402 ng/ml) (58).

Tabla 3. Pacientes según grupos de estudio y síntomas generales. Ciego de Ávila. 2018.

Síntomas generales	Grupo de estudio				Total		p*
	dietilestilbestrol		bicalutamida-zoladex				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Astenia	19	76,0	4	16,0	23	46,0	0,000
Anorexia	7	28,0	5	20,0	12	24,0	0,741
Pérdida de peso	7	28,0	4	16,0	11	22,0	0,495

*Chi-cuadrado de Pearson

Esta tabla describe como la astenia resultó el síntoma más frecuente con 23 pacientes para un 46,0%, con predominio evidente del grupo tratado con dietilestilbestrol, en el que se observaron 19 pacientes para el 76.0% del mismo por solo 4 pacientes del grupo tratado con bicalutamida-zoladex, del que representaron un 16,0%. Estas diferencias resultaron significativas.

La anorexia y la pérdida de peso le siguieron en orden de frecuencia con 12 y 11 pacientes respectivamente, para un 24,0% y 22,0%, siendo en ambos casos, más frecuentes en los tratados con dietilestilbestrol, pero sin diferencias importantes comparado el otro grupo de estudio.

La sensación de fatiga en el tratamiento hormonal del cáncer de próstata se relaciona con los efectos que la deprivación androgénica ejerce sobre las funciones cerebrales superiores, la composición corporal y la eritropoyesis. Varios estudios transversales de CDVRS, que incluyen evaluación de la fatiga o nivel de energía de los pacientes con bloqueo hormonal, los que han demostrado la vinculación con la aparición de una mayor severidad en dichas manifestaciones (59).

Un estudio prospectivo, mediante la aplicación del Fatigue Severity Scale - FSS -, ha obtenido cifras basales de prevalencia de fatiga de un 14% en pacientes tratados con bloqueo hormonal, así como un incremento de las puntuaciones obtenidas a los tres meses(60). De igual forma, los resultados del estudio INT-0105 del Southwest Oncology Group demostró un mayor grado de fatiga en el

grupo de bloqueo androgénico máximo, frente al grupo de orquiectomía sola, si bien la esfera de función física no se vio alterada de forma significativa (61).

Tabla 4. Pacientes según grupos de estudio y síntomas metastásicos. Ciego de Ávila. 2018.

Síntomas metastásicos	Grupo de estudio				Total		p*
	dietilestilbestrol		bicalutamida-zoladex				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Dolor óseo	25	100,0	25	100,0	50	100,0	-
Edemas	6	24,0	0	0,0	6	12,0	0,030
Hematuria	1	4,0	0	0,0	1	2,0	1,000

*Chi-cuadrado de Pearson

En esta tabla observamos que el dolor óseo resultó el síntoma más frecuente apareciendo en el 100,0% de los casos, los edemas se presentaron en 6 casos para el 12,0% y el 24,0% del grupo tratado con dietilestilbestrol, al que pertenecieron todos los casos, diferencia que resultó llamativa con el otro grupo de estudio.

Solo 1 paciente refirió hematuria para el 2,0% y el 4,0% del grupo tratado con dietilestilbestrol, sin diferencias para este síntoma en comparación con el otro grupo de estudio.

El dolor de tipo somático es el de presentación más frecuente en los pacientes con cáncer de próstata, generalmente por metástasis óseas. Se caracteriza habitualmente por estar localizado, variar entre intermitente y constante, siendo descrito como punzante o tipo "calambre". Ello está en relación con la sensibilización de fibras mielínicas y amielínicas localizadas en el periostio como consecuencia de la producción de prostaglandinas y factores activadores de osteoclastos durante los procesos de reabsorción y depósito de hueso neoformado (62). El dolor comienza generalmente cuando una gran

destrucción ósea conduce inicialmente a microfracturas que pueden evolucionar a fracturas patológicas o cuadros de compresión neurológica asociada (63).

Mediante el uso del McGill Pain Questionnaire, el Beck Depression Inventory y el State-Trait Anxiety Inventory se ha objetivado que hasta un 43% de pacientes con cáncer de próstata refieren dolor en algún momento del proceso, los pacientes con manifestaciones álgidas se correlacionan con estadíos más avanzados de la enfermedad (64). En el presente estudio, la evolución desfavorable de los resultados de la variable de dolor óseo sometidos a bloqueo hormonal completo se encuentra en consonancia con lo documentado previamente. Se reafirma la influencia ejercida por los efectos adversos así como por el componente álgido de la enfermedad neoplásica sobre el varón afecto.

Tabla 5. Pacientes según grupos de estudio e intensidad del dolor. Ciego de Ávila. 2018.

Intensidad del dolor	Grupo de estudio				Total	
	dietilestilbestrol		bicalutamida-zoladex			
	No.	%	No.	%	No.	%
Dolor ligero	11	44,0	20	80,0	31	62,0
Dolor moderado	7	28,0	2	8,0	9	18,0
Dolor severo	7	28,0	3	12,0	10	20,0
Total	25	100,0	25	100,0	50	100,0

U de Mann-Whitney $p = 0,014$

Esta tabla describió como el dolor ligero predominó en los pacientes del estudio con 31 de ellos para un 62,0%. El grupo tratado con bicalutamida-zoladex fue el de mayor prevalencia ya que se observaron 20 pacientes para el 80,0%, predominando también el dolor ligero en los tratados con dietilestilbestrol, pero con solo 11 pacientes para un 44,0% de este último.

Las diferencias evidentes halladas, resultaron significativas con un valor de la p calculada, muy inferior a 0,05.

En un estudio poblacional de pacientes con cáncer de próstata mediante la aplicación de los instrumentos EuroQOL y Brief Pain Inventory un 42 % de pacientes percibieron algún grado de dolor durante la semana previa de aplicación del cuestionario mientras que un 26 % situó su calidad de vida en un 50 % o menos según la escala analógica. La disponibilidad de atención médica y un menor tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de cáncer de próstata constituyeron factores predictivos significativos de cara a la obtención de una menor puntuación de dolor (65,66). Estudiando en la misma población anterior la calidad de vida durante un año se objetivó que el 29% de sujetos fallecidos situaban su peor grado de dolor durante la última semana de vida (67).

Tabla 6. Pacientes según grupos de estudio y supervivencia. Ciego de Ávila. 2018.

Supervivencia		Grupo de estudio				Total		p
		dietilestilbestrol		bicalutamida-zoladex				
		No.	%	No.	%	No.	%	
Supervivencia de libre progresión	De 3 a 6 meses	3	12,0	1	4,0	4	8,0	0,117*
	De 7 a 12 meses	7	28,0	4	16,0	11	22,0	
	De 13 a 24 meses	15	60,0	20	80,0	35	70,0	
Supervivencia global	De 6 a 12 meses	2	8,0	0	0,0	2	4,0	0,470**
	Más de 12 meses	23	92,0	25	100,0	48	96,0	

*U de Mann-Whitney **Chi-cuadrado de Pearson

En la tabla observamos que la supervivencia libre de progresión, prevalecieron los pacientes con supervivencia de 13 a 24 meses con 35 de ellos para un 70,0%, siendo más frecuente además este rango de supervivencia en ambos grupos de tratamiento con 20 pacientes del tratado con bicalutamida-zoladex para el 80,0% y 15 del tratado con dietilestilbestrol del que representaron el 60,0%. Las diferencias encontradas no resultaron de gran valor en el estudio.

En el análisis de la supervivencia global, 48 pacientes pertenecían al grupo con supervivencia de más de 12 meses para un 96,0%, divididos en 23 del grupo tratado con dietilestilbestrol, del que representaron el 92,0% y los 25 pacientes tratados con bicalutamida-zoladex, para un 100,0% de este último. Estas pequeñas diferencias no resultaron significativas para los grupos de estudio.

Refiere Pérez Romasanta (57), en su estudio que tras la finalización del BA y aplicar radioterapia (RT) de rescate los pacientes se revisaron cada 4 meses los primeros 2 años y cada 6 meses después, con la realización de PSA; se realizaron otros estudio diagnósticos por imagen (gammagrafía, TC, PET) en caso de elevación de PSA o aparición de sintomatología locorregional u ósea. Tras la terminación de la terapia se obtuvo un descenso del nivel sérico de PSA en 8 pacientes (67%) con un nadir medio de 2,3 ng/ml (0,4-38,7 ng/ml) y una

duración media de 18,6 meses (3-45 meses). Concluye este que la supervivencia global media desde la finalización de la terapia es de 38 meses (16-60 meses).

Tabla 7. Pacientes según grupos de estudio y calidad de vida. Ciego de Ávila. 2018.

Calidad de vida	Grupo de estudio				Total	
	dietilestilbestrol		bicalutamida-zoladex			
	No.	%	No.	%	No.	%
Buena	11	44,0	19	76,0	30	60,0
Regular	9	36,0	4	16,0	13	26,0
Mala	5	20,0	2	8,0	7	14,0
Total	25	100,0	25	100,0	50	100,0

U de Mann-Whitney $p = 0,025$

Esta tabla demostró que 30 pacientes afirmaron un estado positivo en su calidad de vida, para un 60,0% con predominio del grupo tratado con bicalutamida-zoladex con 19 pacientes para el 76,0%, mientras que 11(44,0%) en el grupo tratado con dietilestilbestrol.

Las diferencias halladas en los grupos de estudio no resultaron significativas según el análisis de la prueba estadística utilizada.

Cruz Guerra (52), concluye que al instaurar el bloqueo androgénico completo instaurado y aplicar el instrumento de calidad de vida en sujetos con neoplasia y sujetos sin neoplasia, se objetivaron diferencias evidentes en el ámbito emocional, cognitivo en la medición basal, además con respecto a la esfera sintomática, que engloba la sensación de fatiga, náuseas/ vómitos y dolor, así como lo relacionado a la esfera sociofamiliar, obteniendo peores resultados el grupo de pacientes en tratamiento con deprivación hormonal. Continúa que los resultados de su estudio demuestran un efecto negativo de dicho tratamiento que se prolongó con carácter significativo. Posteriormente parece evidenciarse

una tendencia hacia la estabilidad. Como ya se ha hecho referencia, el esfuerzo del individuo por mantener sus actividades habituales, con la posibilidad de ser complementadas por ejercicios programados, es un aspecto clave. Esto se ve facilitado en poblaciones habituadas al desempeño no sedentario de su profesión. También es destacable la ausencia de diferencias significativas en ninguna de las determinaciones temporales objetivadas entre pacientes sometidos a deprivación androgénica e individuos sin cáncer. La influencia de la pérdida de condición física de origen básicamente etario no es, pues, en modo alguno despreciable (68).

El urólogo tiende a infraestimar la comorbilidad psicológica del paciente afecto de cáncer de próstata, por tanto, la posibilidad de una solución interdisciplinaria es bien reconocida (68). Se ha demostrado asimismo una relación inversamente proporcional entre la edad de los pacientes y la predisposición a transmitir al facultativo la existencia de trastornos emocionales, así como a someterse a evaluación y/ o tratamiento psiquiátrico (68). En la serie de pacientes neoplásicos de la publicación referida fue detectado un 32,6% de cuadros de ansiedad y un 15,2% de depresión, mientras que del total, un 40% perdió o rehusó la consulta psiquiátrica (52).

Entre un 25-47% de los pacientes diagnosticados de cáncer presentan cuadros psiquiátricos (68). La ansiedad reactiva es la entidad por la cual se origina la derivación de más consultas, y esta manifestación no sólo se presenta en el momento de la verificación del proceso neoplásico, sino que se puede verificar ya desde el momento de solicitud de pruebas diagnósticas o en el intervalo de espera de resultados de las mismas. Sin embargo algunas publicaciones señalan mejoría clínica tanto de la sintomatología depresiva como de la ansiedad de los pacientes sometidos a bloqueo androgénico intermitente frente a los del continuo (69).

Tabla 8. Pacientes según grupos de estudio y valores de testosterona en nivel de castración. Ciego de Ávila. 2018.

Valor de testosterona en nivel de castración	Grupo de estudio				Total	
	dietilestilbestrol		bicalutamida-zoladex			
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	8	32,0	11	44,0	19	38,0
No	17	68,0	14	56,0	31	62,0
Total	25	100,0	25	100,0	50	100,0

Chi cuadrado de Pearson (Corrección por continuidad de Yates) $p = 0,560$

En la tabla observamos que solo 19 pacientes mostraron valor de testosterona en niveles castración para un 38,0% del total, con ligera mayoría del grupo al que se le aplicó tratamiento con bicalutamida-zoladex con 11 pacientes para un 44,0%, mientras que en el tratado con dietilestilbestrol se presentaron solo 8 para un 32,0%.

Las diferencias porcentuales observadas no resultaron significativas según el resultado de la prueba estadística aplicada con un valor de la p calculada muy superior a 0,05.

El bloqueo androgénico intermitente debe ser contemplado actualmente como una opción de tratamiento segura y fiable en cáncer de próstata avanzado (excepto pacientes con enfermedad metastásica importante o PSA >100 ng/ml) en base a la evidencia suministrada por varias instituciones (70,71).

CONCLUSIONES

Predominaron los pacientes de las edades longevas y los valores de PSA de cero a cuatro sin diferencias evidentes entre los grupos. La astenia resultó el síntoma general más frecuente y siendo significativamente mayor en los pacientes tratados con dietilestilbestrol, al igual que el edema como síntoma metastásico, mientras que el dolor óseo fue referido por la totalidad de los pacientes, de este el dolor ligero se presentó como el de mayor prevalencia incidiendo en el grupo tratado con bicalutamida-zoladex. La supervivencia libre de progresión mostró mayor rango de 13 a 24 meses y la global en el rango de más de 12 meses sin diferencias importantes entre los grupos. La mayoría de los pacientes reportaron un buen estado en su calidad de vida, independientemente del tratamiento aplicado. El valor de testosterona en niveles castración positivo alcanzado demostró su mayor incidencia en los pacientes con bicalutamida-zoladex, sin diferencias significativas entre los grupos de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carballido J. Cáncer de próstata avanzado. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008;22(2):33-43.
2. Brawer MK. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Rev Urol* 2006; 8(Suppl 2):S35-47.
3. Kohli M, Tindall DJ. New Developments in the Medical Management of Prostate Cancer. *Mayo Clin Proc* 2013;85(1):77-86.
4. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. Guía de la EAU Para el Cáncer de Próstata. *Actas Urol Esp* 2009;33(2):113-126
5. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Dreicer R, et al. Maximizing Outcomes in Genitorurinary Cancers Across the Treatment Continuum. *BJU Int* 2014;107(Suppl 2):1-12
6. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0–4 N0–2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2013;53(5):941-949
7. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2016;24(12):1868-1876.
8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. Guía de la EAU Sobre el Cáncer de Próstata. Parte II: Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado, Recidivante y Resistente a la Castración. *Actas Urol Esp* 2014;35(10):565-579.
9. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 2013;59(1):61-71.
10. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Management of Prostate Cancer in Older Men: Recommendations of a Working Group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2014;106(4):462-469.
11. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. Guía de la EAU Sobre el Cáncer de Próstata. Parte I: Cribado, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Clínicamente Localizado. *Actas Urol Esp* 2013;35(9):501-514.
12. Mottet N, Prayer T, Hammerer P, et al. Optimizing Outcomes and Quality of life in the Hormonal Treatment of Prostate Cancer. *BJU Int* 2016;98(1):20-27.
13. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Determinants of Androgen Deprivation Therapy Use for Prostate Cancer: Role of the Urologist. *J Natl Cancer Inst* 2016;98(12):839-845.

14. Schutz FA, Oh WK. Neoadjuvant and Adjuvant Therapies in Prostate Cancer. *Urol Clin North Am* 2013;37(1):97-104.
15. Pronzato P, Rondini M. Hormonotherapy of Advanced Prostate Cancer. *Ann Oncol* 2015;16(Suppl 4):iv80-84.
16. Morote J, Planas J. Pérdida de Masa Ósea en Pacientes con Cáncer de Próstata Sometidos a Deprivación Androgénica. *Actas Urol Esp* 2014;35(4):232-239.
17. Musé I, Sabine G. Hormoterapia del cáncer de próstata. Proyecciones clínico terapéuticas. *Rev Med Uruguay* 2012;17:9.
18. Estévez F. Hormonoterapia del Cáncer de Próstata. *Farmacología Clínica. Rev Med Uruguay* 2012;17:10-16.
19. Tunn U. The Current Status of Intermittent Androgen Deprivation (IAD) Therapy for Prostate Cancer: Putting IAD Under the Spotlight. *BJU Int* 2014;99(Suppl 1):19-22.
20. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2014;93(9):1177-1182.
21. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Antiandrogens and androgen depleting therapies in prostate cancer: novel agents for an established target. *Lancet Oncol* 2009;10(10):981-991.
22. Tindall DJ, Rittmaster RS. The Rationale for Inhibiting 5 α Reductase Isoenzymes in the Prevention and Treatment of Prostate Cancer. *J Urol* 2012;179(4):1235-1242.
23. Montgomery B, Nelson P, Vessella R, et al. Estradiol Suppresses Tissue Androgens and Prostate Cancer Growth in Castration Resistant Prostate Cancer. *BMC Cancer* 2014;10:244.
24. Lund F, Rasmussen F. Flutamide Versus Stilboestrol in the Management of Advanced Prostatic Cancer. A Controlled Prospective Study. *Br J Urol* 1988;61(2):140-142.
25. Jacobo E, Schmidt JD, Weinstein SH, et al. Comparison of Flutamide (SCH-13521) and Diethylstilbestrol in Untreated Advanced Prostatic Cancer. *Urology* 1976;8(3):231-233.
26. Huguet J, Maroto P, Palou J, et al. Cáncer de Próstata Hormonorresistente. Cambios en las Estrategias Terapéuticas Desde la Demostración de la Utilidad de la Quimioterapia. *Actas Urol Esp* 2016;30(2):123-133.
27. Shamash J. A Multi-Centre Randomised Phase III Trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and Diethylstilbestrol in Castration-Resistant Prostate Cancer: Immediate vs Deferred Diethylstilbestrol. *Br J Cancer* 2011;104(4):620-628.

28. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2013;91(5):455-461.
29. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2014;45(4):457-464
30. Irani J. Efficacy of Venlafaxine, Medroxyprogesterone Acetate, and Cyproterone Acetate for the Treatment of Vasomotor Hot Flushes in Men Taking Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for Prostate Cancer: A Double-Blind, Randomised Trial. *Lancet Oncol* 2014;11(2):147-154.
31. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, et al. Is There a Role for Antiandrogen Monotherapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4(4):196-203.
32. Schröder, FH. Cyproterone Acetate Monotherapy in the Management of Advanced Prostate Cancer. *European Urological Review* 2015:1-5.
33. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral Orchiectomy With or Without Flutamide for Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 1998;339(15):1036-1042.
34. Aventis Pharmaceuticals Inc. Nilandron (Nilutamide) Tablets. Prescribing Information. 2003.
35. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Nilutamide Plus Castration in Advanced Prostate Cancer, and the Significance of Early Prostate Specific Antigen Normalization. *J Urol* 1997;158(1):160-163.
36. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: An Antiandrogen for the Treatment of Prostate Cancer. *Ann Pharmacother* 1997;31(1):65-75.
37. Bertagna C, de Gery A, Hucher M, et al. Efficacy of the Combination of Nilutamide Plus Orchidectomy in Patients with Metastatic Prostatic Cancer. A Meta-Analysis of Seven Randomized Double-Blind Trials (1056 patients). *Br J Urol* 1994;73(4):396-402.
38. Bohl CE, Gao W, Miller DD, et al. Structural Basis for Antagonism and Resistance of Bicalutamide in Prostate Cancer. *PNAS* 2015;102(17):6201-6206.
39. McLeod DG. Tolerability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Oncologist* 1997;2(1):18-27.
40. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A Randomised Comparison of 'Casodex' (Bicalutamide) 150 mg Monotherapy Versus Castration in the

- Treatment of Metastatic and Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447-456.
41. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined Androgen Blockade With Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer: Long-Term FollowUp of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study for Survival. *Cancer* 2014;115(15):3437-3445.
 42. Lodde M, Lacombe L, Fradet Y. Salvage Therapy With Bicalutamide 150 mg in Non Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Urology* 2014;76(5):1189-1193.
 43. Jähnisch H, Füssel S, Kiessling A, et al. Dendritic Cell-Based Immunotherapy for Prostate Cancer. *Clin Dev Immunol* 2014;517493.
 44. Sousa JM, Canavez FC, Leite KRM, et al. Therapeutic Dendritic Cell Vaccine Preparation Using Tumor RNA Transfection: A Promising Approach for the Treatment of Prostate Cáncer. *Genet Vaccines Ther* 2008;6:2.
 45. Valone F. Dendritic Cells Proving Key to Prostate Cancer Immunotherapy. *PCR Insights* 2014;4(4).
 46. Thomas-Kaskel AK, Veelken H. Inmunoterapia Activa en Cáncer de Próstata: Revisión con Atención Especial a las Células Dendríticas. *Actas Urol Esp* 2016;31(6):668-679.
 47. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of HormoneRefractory Prostate Cancer With Antigen-Loaded Dendritic Cells. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3894-3903.
 48. Kelly WK, Halabi S, Carducci MA, et al. A Randomized, Double Blind, Placebo- Controlled Phase III Trial Comparing Docetaxel, Prednisone, and Placebo with Docetaxel, Prednisone and Bevacizumab in Men with Metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer (Mcrpc): Survivial Results Of CALGB 90401. *J Clin Oncol* 2013;30(13):1534-1540.
 49. Olsson AK, Dimber A, Kreuger J, et al. VEGF Receptor Signalling- In Control of Vascular Function. *Nature Reviews. Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;7(5):359-371.
 50. Bracarda S, Logothetis C, Sternberg CN, et al. Current and Emerging Treatment Modalities for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *BJU Int* 2011;107 (Suppl 2):13-20.
 51. Peiró i Moreno S. Calidad de vida. En: Ruiz López P, Alcalde Escribano J, Landa García JI, editores. *Gestión clínica en Cirugía*. p. 317-37. Arán Ediciones. Madrid; 2005.

52. Cruz Guerra N A. Resultados del uso en cancer de próstata del bloqueo androgénico completo en area de salud con hospital de referencia tipo 2 (1a parte). Calidad de vida: aplicación del instrumento EORTIC QLQ-C30. Servicio de Urología. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España. Arch. Esp. Urol. vol.62 no.6 jul./ago. 2009.
53. Jemal A, Siegl R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2013;60:277-300.
54. Gillatt D, Klotz L, Lawton C, et al. Localised and Locally Advanced Prostate Cancer: Who to Treat and How? Eur Urol Suppl. 2007;6:334-43.
55. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. N Engl J Med. 2013;365:2013-9.
56. Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA. Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers. Clin Cancer Res. 2014;10:3943-53.
57. Pérez Romasanta L. A. y cols. Relevancia clínica de la 18F-Colina PET/TC en pacientes con cáncer de próstata en situación de recidiva bioquímica. Clin Transl Oncol. 2014;14:458-64.
58. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II. Treatment of advanced, relapsing and castration resistant prostate cancer. Eur Urol. 2015;59:572-83.
59. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. J Urol 2000; 163: 1743-6.
60. Potosky AL, Reeve BB, Clegg LX, et al. Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy. J Natl Cancer Inst 2013; 94: 430-7.
61. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1537-44.
62. Galasko CS. Mechanisms of bone destruction in the development of skeletal metastases. Nature 1976; 263: 507-8.
63. Siegal T, Siegal T. Current considerations in the management of neoplastic spinal cord compression. Spine 1989; 14: 223-8.
64. Heim HM, Oei TP. Comparison of prostate cancer patients with and without pain. Pain 1993; 53: 159-62.

65. Sandblom G, Carlsson P, Sigsjo P, et al. Pain and health-related quality of life in a geographically defined population of men with prostate cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 497-503.
66. Drayer RA, Henderson J, Reidenberg M. Barriers to better pain control in hospitalized patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 434-40.
67. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, et al. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer* 2014; 90: 1163-8.
68. Kunkel EJ, Bakker JR, Myers RE, et al. Biopsychosocial aspects of prostate cancer. *Psychosomatics* 2011; 41: 85-94.
69. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, et al. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 29: 1071-81.
70. Hong SK, Oh JJ, Jeong SJ, et al. Prediction of outcomes after radical prostatectomy in patients diagnosed with prostate cancer of biopsy gleason score ≥ 8 via contemporary multi (≥ 12)-core prostate biopsy. *BJU Int* 2013;108:217- 22.
71. Reese A, Sadetsky N, Carroll PR, et al. Inaccuracies in assignment of clinical stage for localized prostate cancer. *Cancer* 2013;117:283-9.

ANEXOS

Anexo I.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hospital General Provincial Docente "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila.

Servicio de Urología

El (la) que suscribe _____ estoy de acuerdo con participar en el estudio de referencia. De manera que autorizo a que se me realicen todas las pruebas necesarias. Para dar este consentimiento he recibido una explicación amplia de la Dr. Michel Vázquez Montano, quien me ha informado que:

Esta aprobación es totalmente voluntaria, y no representa ningún compromiso, pues estoy en plena libertad de no aceptarla o de retirarme cuando lo desee, con la garantía de recibir la atención médica adecuada.

En el estudio se le realizarán los siguientes procedimientos: Entrevista, recogida de datos personales, prueba de PSA, exámenes imagenológicos.

En caso de que alguna de estas pruebas resulte positiva se realizará el tratamiento adecuado. Se mantendrá la confidencialidad de los datos personales.

Por tanto al firmar este documento, autorizo a que se me incluya en el estudio. Consentimiento que doy a los ___ días, del mes de _____ del año ____.

Firma sujeto: _____

Firma del médico: _____

Anexo II.

Capacidad funcional del paciente, según grados ECOG.

Hospital General Provincial Docente "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila.

Servicio de Urología

Grado	Descripciones
0	Capaz de llevar a cabo una actividad física normal sin restricciones
1	Sintomático, pero ambulatorio. Restricción en actividades físicas vigorosas, pero ambulatorio y capaz de hacer trabajos ligeros o de naturaleza sedentaria.
2	En cama menos del 50% del tiempo. Ambulatorio y capaz de valerse por sí mismo, pero incapaz de trabajar. Más del 50% del tiempo en vigilia, fuera de la cama.
3	Capaz de realizar sus cuidados personales, más del 50 % del tiempo confinado a la cama o silla.
4	Completamente incapaz de realizar ningún esfuerzo, confinado totalmente a la cama
5	Fallecido.

Anexo III.

Niveles de testosterona

Hospital General Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Servicio de Urología

Niveles de testosterona: se recogerá en ng/ml, en caso de que se de en otras unidades se usara el factor de conversión que se expone en la tabla. Esta conversión quedara registrada en el HC del paciente debiendo escribirse en el CRD el resultado en ng/ml.

De:	A:	Factor de conversion			
ng/dl(unidades us) USA	nmol(unidades SI)	X 0.03467			
nmol/l	ng/ml	X 2884338			
nmol/l	ng/ml	X 0.2884338			
nmol/l	ng/ml	X 288,4338			
Valores de castración (equivalentes)					
ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml
≤ 0.3	≤ 0.003	≤ 0.0003	≤ 0.00104	≤ 0.104	≤ 1.04

Anexo IV.

Escala análoga visual (EAV).

Hospital General Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Servicio de Urología

Esta consiste en una línea horizontal de 10cm de longitud que se encuentra rotulada en sus extremos con las palabras: “sin dolor” en el izquierdo y “peor dolor imaginado” en el derecho.

Sin dolor____

Leve____

Moderado_____

Severo____

Peor dolor imaginado____

Para su uso, en la primera sesión de tratamiento el investigador clínico le mostrará al paciente la escala y le explicará su propósito primario, así como las partes de la misma. Después procederá a explicarle en un lenguaje de fácil comprensión el concepto de dolor y verificará que el mismo entendió dicha explicación, para ello practicará al paciente en el uso de la escala con un ejemplo de dolor previo seleccionado por el propio paciente. Finalmente realizará la evaluación del dolor correspondiente.

El paciente debe marcar con un trazo vertical donde considere la intensidad de su dolor actual. Una vez marcado, se procederá a determinar la distancia desde el extremo izquierdo hasta la marca hecha por el paciente en el sentido del extremo de máximo dolor con una regla milimetrada. Se obtendrá la medida expresada en milímetros (mm).

Se consideraran los siguientes criterios para la evaluación de la intensidad del dolor.

a) Sin dolor: distancia desde el extremo izquierdo hasta la marca de 20mm (2cm)

b) leve: distancia desde el extremo izquierdo hasta la marca de 20 a 39 mm (3.9 cm)

c) moderado: distancia desde el extremo izquierdo hasta la marca de 40 a 69 mm (6.9 cm)

d) severo: distancia desde el extremo izquierdo hasta la marca de 70 a 89 mm (8.9 cm)

e) peor dolor imaginado: distancia desde el extremo izquierdo hasta la marca mayor de 909 mm (9.0 cm).

Anexo V.

ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA.

EORTC QLQ-PR25 (específica para cáncer de próstata)

Hospital General Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Servicio de Urología

Los pacientes a veces dicen que tienen los síntomas o problemas, por favor indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor responda rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la semana pasada...		En absoluto	Un poco	bastante	mucho
1.	¿Ha tenido que orinar varias veces durante el día?	1	2	3	4
2.	¿Ha tenido que orinar varias veces durante la noche?	1	2	3	4
3.	¿Cuándo sintió la necesidad de orinar, ¿tuvo que ir de prisa al baño?	1	2	3	4
4.	¿Ha dormido mal porque ha tenido que levantarse muchas veces por la noche para orinar?	1	2	3	4
5.	¿Ha tenido dificultades para salir de casa porque necesitaba tener un cuarto de baño cerca?	1	2	3	4
6.	¿Ha tenido pérdidas involuntarias de orina?	1	2	3	4
7.	¿Tuvo dolor al orinar?	1	2	3	4
8.	Conteste esta pregunta solo si lleva usted alguna prenda para la incontinencia: ¿Fue para usted un problema llevar una prenda para la incontinencia?	1	2	3	4
9.	¿Se vieron limitadas sus actividades diarias por sus problemas urinarios?	1	2	3	4
10.	¿Se vieron limitadas sus actividades diarias por sus problemas intestinales?	1	2	3	4
11.	¿Alguna vez evacuo sin querer?	1	2	3	4
12.	¿Hubo sangre en las heces?	1	2	3	4
13.	¿Ha tenido sensación de hinchazón en el abdomen?	1	2	3	4

14.	¿Tuvo usted sofocos?	1	2	3	4
15.	¿Tuvo usted los pechos o los pezones doloridos o hinchados?	1	2	3	4
16.	¿Tuvo usted las piernas o los tobillos hinchados?	1	2	3	4
17.	¿Fue para usted un problema la pérdida de peso?	1	2	3	4
18.	¿Fue para usted un problema el aumento de peso?	1	2	3	4
19.	¿Se sintió menos varonil a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
20.	¿Hasta qué punto estuvo interesado en el sexo?	1	2	3	4
21.	¿Hasta qué punto tuvo una vida sexual activa (con o sin coito)?	1	2	3	4
CONTESTE LAS CUATRO PREGUNTAS SIGUIENTES SOLO SI TUVO ACTIVIDAD SEXUAL DURANTE LAS ULTIMAS 4 SEMANAS					
22.	¿Hasta qué punto disfruto del sexo?	1	2	3	4
23.	¿Le costó alcanzar o mantener la erección?	1	2	3	4
24.	¿Tuvo algún problema con la eyaculación (por ejemplo, una eyaculación sin la emisión de esperma)?	1	2	3	4
25.	¿Se sintió usted incomodo ante el hecho de tener relaciones íntimas?	1	2	3	4

Buena 0-7

Regular (8-19)

Mala (20-35)

