

**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSGRADOS
INVESTIGACIÓN Y CONSULTORÍA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**



TÍTULO DE LA TESIS:

**DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA
TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA INTERMITENTE EN LOS
PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

UROLOGÍA

PRESENTA:

DR. RAMÓN PALAFOX GARCÍA

DIRECTORES:

**DR. ALEJANDRO PRIEGO NIÑO
MÉDICO NO FAMILIAR**

**DR. JOSÉ ANTONIO SÁNCHEZ GALINDO
MÉDICO NO FAMILIAR**

**DR. EDUARDO GÓMEZ CONDE
MÉDICO NO FAMILIAR**

Puebla, Pue.

2015

Número de registro nacional: R-2014-2101-73



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

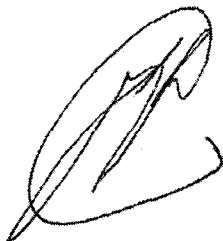
AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los doctores Alejandro Priego Niño, José Antonio Sánchez Galindo y Eduardo Gómez Conde, directores de la tesis titulada: **Descripción de los resultados de la terapia de privación androgénica intermitente en pacientes con cáncer de próstata**, autoría del Dr. Ramón Palafox García, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

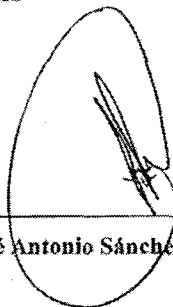
ATENTAMENTE

Puebla, Pue a 16 de Febrero del 2015

DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Alejandro Priego Niño



Dr. José Antonio Sánchez Galindo



Dr. Eduardo Gómez Conde

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, por su incondicional apoyo durante todas las etapas de mi formación, así como por su apoyo emocional, moral y espiritual durante mi formación como medico especialista.

A mi madre por brindarme las palabras de aliento y sustento durante mi desarrollo y particularmente los brindados por ella ante las desaveniencias durante mi formacion como especialista.

A mis maestros por sus enseñanzas, su guia y su paciencia y su empeño en la formación de médicos de excelencia.

A Roxana por su incondicional apoyo, cariño y amor, aún antes las circunstancias más adversas, siempre estuvo a mi lado.

A todos mis amigos, compañeros, que fueron grandes acompañantes durante mi formación.

DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA INTERMITENTE EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Palafox García Ramón¹, Priego Niño Alejandro², Sánchez Galindo José², Gómez Conde Eduardo³.

¹Residente de urología, Hospital de Especialidades UMAE IMSS Puebla, ²Médico adscrito al servicio de urología del Hospital de Especialidades UMAE IMSS Puebla, ³Jefatura de Investigación del Hospital de Especialidades UMAE IMSS Puebla

Correspondencia: ramonpalafox@yahoo.com

Objetivo:

Describir la eficacia y la seguridad de la terapia de privación androgénica intermitente en los pacientes con cáncer de próstata.

Material y Métodos:

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, transversal, unicéntrico, homodémico, se incluyeron los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, en tratamiento con la modalidad de terapia de privación Androgénica Intermitente(TDAI), en el Hospital de Especialidades UMAE HE IMSS Puebla, desde el 01 de enero 2009 al 31 de agosto de 2014. Se excluyeron pacientes a los cuales se suspendió la TDAI durante periodo evaluado y no hayan cumplido criterios inclusión, los que perdieron seguimiento y los que no contaban con expediente completo.

Las variables a evaluar fueron el antígeno prostático específico(APE) durante la TDAI para evaluar la eficacia y la presencia o modificación de los efectos secundarios al instaurar esta modalidad de tratamiento.

Se utilizó estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas y la prueba de Wilcoxon.

Resultados

Se encontraron 89 pacientes, se excluyeron 19 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión, 12 perdieron su seguimiento durante su vigilancia, incluyéndose 58 pacientes al inicio del estudio de los cuales solo 42 cumplieron el periodo de observación con TDAI. La media de edad fue de 68.9 años. De los pacientes con TDAI se mantuvieron con valor medio de APE de 0.114 ng/ml, valor medio de testosterona de 30 mg/dl, estos pacientes mantuvieron dicho tratamiento con una media de 14.5 meses. Los efectos secundarios ocasionados por la TDAC, disminuyeron o desaparecieron durante dicha modalidad de tratamiento.

Conclusión

La terapia de privación androgénica intermitente es segura y eficaz para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata, no candidatos a otra modalidad de tratamiento, y se debe de considerar en todos los pacientes en los cuales tengamos un adecuado control oncológico, esto evaluado con los valores de antígeno prostático específico durante su vigilancia.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	8
1.1. Generales.....	8
1.2. Específicos.....	15
2. JUSTIFICACIÓN.....	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
4. PREGUNTA CIENTÍFICA.....	19
5. HIPÓTESIS.....	19
6. OBJETIVOS.....	20
1.1. General.....	20
1.2. Específicos.....	20
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
1.1. Diseño del proyecto	22
1.1.1. Tipo de estudio	22
1.1.2. Características del estudio.....	22
1.2. Ubicación espacio – temporal.....	22
1.3. Universo de trabajo.....	22
1.1.1. Población fuente.....	22
1.1.2. Población elegible.....	22
1.4. Criterios de selección.....	23
1.1.1. Inclusión.....	23
1.1.2. Exclusión.....	23
1.1.3. Eliminación.....	24
1.5. Estrategias de muestreo.....	24

1.1.1.	Tamaño de la muestra.....	24
1.1.2.	Tipo de muestreo.....	24
1.6.	Variables.....	26
1.1.1.	Independiente y dependiente.....	26
1.1.2.	Definición conceptual y operacional.....	26
1.1.3.	Nombre, tipo, escala y unidad de medición.....	29
1.1.4.	Tablas de variables.....	29
1.1.1.1.	Población.....	29
1.1.1.2.	Estudio.....	29
1.1.1.3.	Complementarias.....	30
1.7.	Recolección de la información.....	31
1.1.1.	Fuentes de información.....	31
1.1.2.	Instrumento de medición.....	31
1.1.3.	Validez y consistencia.....	31
1.8.	Técnicas y procedimiento.....	31
1.9.	Análisis estadístico.....	32
1.10.	Logística.....	32
1.1.1.	Recursos.....	32
1.1.1.1.	Humanos.....	32
1.1.1.2.	Materiales.....	32
1.1.1.3.	Financieros.....	32
1.11.	Consideraciones éticas y de bioseguridad.....	33
8.	CRONOGRAMA.....	34
9.	FLUJOGRAMA.....	35

10.RESULTADOS	36
11.DISCUSIÓN.....	51
12.CONCLUSIÓN.....	55
13.BIBLIOGRAFÍA.....	56
14.HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	60
15.CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	62
16.REGISTRO NACIONAL.....	63

1. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

Desde finales de la década de 1980, aumentó drásticamente la cantidad de hombres con nuevo diagnóstico de cáncer de próstata, esto debido a la detección del antígeno prostático específico(APE), superando al cáncer de pulmón y se convirtió en el cáncer más común entre hombre (1). Los investigadores han calculado que el cáncer de próstata causó 28.170 muertes en 2012 (2).

Debido a la amplia difusión de una prueba de APE, una gran parte de los pacientes son diagnosticados cuando su cáncer es asintomático y está clínicamente localizado. La combinación del puntaje de Gleason, el nivel de APE y la estadificación pueden estratificar con eficacia a los pacientes en categorías, asociadas con distintas probabilidades de alcanzar una cura. No obstante, además de tener en cuenta la probabilidad de cura, la elección del tratamiento inicial está influenciada en gran parte por la expectativa de vida calculada, las comorbilidades, los posibles efectos secundarios de la terapia y la preferencia del paciente. Las opciones de tratamiento primario para la terapia inicial en casos de cáncer de próstata clínicamente localizado incluyen vigilancia activa, prostatectomía radical o radioterapia.

Los distintos tipos de cáncer de próstata se caracterizan mejor según el estadio clínico (TNM) determinado mediante el tacto rectal, el puntaje de Gleason en la muestra de la biopsia y el nivel de APE en suero. Los estudios de diagnóstico por imagen (ultrasonido,

TC, RMN) se han investigado intensivamente, pero aún no cuentan con aceptación como componentes fundamentales para la estadificación.

La terapia de deprivación de andrógenos (TDA) se utiliza comúnmente para el tratamiento del cáncer de próstata. La TDA se puede realizar mediante orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) o una hormona liberadora de hormona luteinizante (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH, también conocida como hormona liberadora de gonadotropina o GnRH) agonista o antagonista (castración médica), que son igualmente eficaces. En pacientes con metástasis manifiesta que estén en riesgo de desarrollar síntomas asociados por una elevación de testosterona ante un agonista de LHRH inicial solo, la terapia antiandrogénica debe administrarse antes o simultáneamente al agonista de LHRH, y se puede continuar en combinación por lo menos durante 7 días (3,4).

Los antagonistas de LHRH son una nueva clase de TDA disponible para los pacientes con cáncer de próstata. A diferencia de los agonistas de LHRH, que primero estimulan los receptores LHRH antes de producir hipogonadismo, los antagonistas de LHRH inhiben rápida y directamente la liberación de andrógenos. Por lo tanto, no hay elevación inicial asociada con estos agentes y no se requiere la coadministración de antiandrógeno.

La castración médica o quirúrgica combinada con un antiandrógeno se conoce como terapia de deprivación androgénica (TDA). Si bien no hay estudios aleatorizados que hayan demostrado una ventaja de supervivencia con TDA en comparación con el uso en serie de un agonista de LHRH y un antiandrógeno, los datos de un metaanálisis sugieren que

antiandrógenos sin acetato de ciproterona como la bicalutamida podrían ofrecer una mejora relativamente superior de la supervivencia general de entre 5 % y 20 % en comparación con la monoterapia con agonista de LHRH (5,6). El triple bloqueo de andrógenos (finasterida o dutasterida, antiandrógeno más castración médica o quirúrgica) no ofrece ningún beneficio comprobado en comparación con la castración por sí sola. La monoterapia antiandrógena parece ser menos eficaz que la castración médica o quirúrgica, y no se utiliza rutinariamente como ADT. Los efectos secundarios son distintos a los de la ADT, pero la monoterapia antiandrógena se considera, en general, menos tolerable.

La TDA se administra como tratamiento primario en combinación con radiación en cánceres de próstata localizados o localmente avanzados y como terapia sistémica primaria para enfermedad avanzada. En la comunidad, la TDA se ha usado comúnmente como terapia primaria para enfermedad en estadio temprano y de bajo riesgo, en especial en adultos mayores. Esta práctica ha sido cuestionada por un gran estudio de cohortes de 19.271 hombres mayores con tumores T1-T2 (7). No se observó ningún beneficio de supervivencia en pacientes que recibieron TDA en comparación con la observación sola. La TDA para pacientes mayores con cáncer de próstata en estadio temprano no debe ser una práctica de rutina.

Si bien la TDA se agrega de forma rutinaria a la radiación primaria para enfermedad localizada y localmente avanzada, la TDA neoadyuvante o adyuvante en general no aporta ningún beneficio adicional a hombres que se sometieron a prostatectomía radical (8). La función de la TDA adyuvante después de la cirugía se limita a casos con ganglios linfáticos pélvicos positivos. Aunque esta recomendación tiene conclusiones encontradas. Un

metaanálisis dio como resultado una recomendación contra la ADT para cáncer de próstata con metástasis en ganglios linfáticos en las pautas ASCO (9). Un análisis en una cohorte de 731 hombres con ganglios positivos no logró demostrar un beneficio en la supervivencia de la ADT iniciada dentro de los 4 meses posteriores a una prostatectomía radical en comparación con la observación (10).

La monoterapia antiandrogénica después de la finalización del tratamiento primario se ha investigado también como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. El estudio sobre cáncer de próstata inicial (Early Prostate Cancer, EPC) fue el primer ensayo jamás emprendido que evaluó la bicalutamida diaria como terapia adyuvante en 8113 pacientes con cáncer de próstata que estaban siendo tratados con vigilancia activa, radioterapia o prostatectomía radical (11). Después de 7.4 años de seguimiento, los pacientes con enfermedad localizada aparentemente no obtuvieron beneficios clínicos de la bicalutamida. No obstante, la adición de bicalutamida al tratamiento estándar mejoró la supervivencia sin progresión en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, independientemente de la terapia primaria.

Los pacientes con incremento del APE y sin evidencias sintomáticas o clínicas de cáncer luego de un tratamiento definitivo representan un reto terapéutico, esto con respecto a la utilidad del TDA. Por lo tanto, el momento de administración de TDA en los pacientes cuya única evidencia de cáncer es el aumento del PSA está influenciado por la velocidad del PSA, la ansiedad del médico y del paciente, y los efectos secundarios de la ADT a corto y largo plazo. Aunque sea precoz, la ADT sostenida es aceptable; una alternativa es la vigilancia hasta la progresión del cáncer; en ese momento, deberán tenerse en cuenta las

opciones terapéuticas adecuadas. Una TDA temprana puede resultar mejor que una terapia tardía, aunque las definiciones de temprano y tardío (es decir, qué nivel de APE) continúan siendo discutibles. Dado que el beneficio de la ADT aún no queda claro en estas circunstancias, el tratamiento debe ser personalizado hasta que se completen los estudios definitivos. Es preciso instar a los pacientes con un PSA elevado y/o un tiempo de duplicación de PSA más corto (rápida velocidad de PSA) y una expectativa de vida larga a que consideren la ADT cuanto antes (9).

Eventos adversos de la terapia de privación de andrógenos

La TDA tiene diversos efectos adversos entre los que se incluyen sofocos, ruborización, inestabilidad vasomotora, osteoporosis, mayor incidencia de fracturas clínicas, obesidad, resistencia a la insulina, alteraciones en los lípidos y mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. En general, los efectos secundarios de la TDA continua, aumentan con la duración del tratamiento.

La TDA se asocia con un mayor riesgo de fracturas clínicas. En estudios basados en grandes poblaciones, por ejemplo, la TDA se asoció con un aumento relativo del riesgo de fracturas de 21 % a 54 % (12-14). Entre mayor duración del tratamiento, mayor riesgo de fracturas. La edad y la comorbilidad también se asociaron con una mayor incidencia de fracturas. La ADT aumenta el recambio óseo y disminuye la densidad mineral ósea (15,16) un marcador indirecto de riesgo de fractura. La densidad mineral ósea de la cadera y la columna disminuye aproximadamente 2 % a 3 % por año durante la terapia inicial. La mayoría de los estudios han informado que la densidad mineral ósea sigue disminuyendo a

ritmo constante durante la terapia a largo plazo. La ADT reduce significativamente la masa muscular (17) y la sarcopenia relacionada con el tratamiento parece contribuir a la fragilidad y el aumento del riesgo de caídas en hombres adultos mayores.

Las pautas de la National Osteoporosis Foundation incluyen: (1) complementos de calcio (1200 mg diarios) y vitamina D3 (800-1000 UI diarias) para todos los hombres mayores de 50 años; y (2) tratamiento adicional para hombres cuando la probabilidad de fractura de cadera a 10 años es $\geq 3\%$ o la probabilidad de una fractura grave relacionada con la osteoporosis a 10 años es $\geq 20\%$ (18). Varios ensayos pequeños, aleatorizados y controlados han demostrado que los bifosfonatos aumentan la densidad mineral ósea, un marcador indirecto de riesgo de fractura, durante la TDA. En un estudio de 12 meses, multicéntrico y controlado con placebo de 106 hombres con cáncer de próstata, el ácido zoledrónico intravenoso cada 3 meses aumentó la densidad mineral ósea de la cadera y la columna por una diferencia de 3,9 % y 7,8 %, respectivamente (19,20). Actualmente, el tratamiento con denosumab (60 mg cada 6 meses), ácido zoledrónico (5 mg IV por año) o alendronato (70 mg orales por semana) se recomienda cuando el riesgo absoluto de fractura amerita la farmacoterapia.

La TDA se asoció con una mayor incidencia de diabetes y enfermedad cardiovascular (20). La TDA con un agonista de GnRH se asoció con un mayor riesgo de aparición de diabetes, enfermedad de arterias coronarias e infarto de miocardio (21).

La TDA aumenta el porcentaje de grasa corporal y reduce la masa corporal magra (22). La TDA con un agonista de GnRH aumenta los niveles de insulina en plasma en

ayunas y reduce la sensibilidad de la insulina, así como también aumenta los niveles de colesterol y triglicéridos plasmáticos (23).

La enfermedad cardiovascular y la diabetes son causas principales de morbi-mortalidad en la población general. En base a los efectos metabólicos adversos observados de la TDA y la asociación de la TDA con una mayor incidencia de diabetes y enfermedad cardiovascular, se recomiendan la detección y la intervención para prevenir o tratar la diabetes y la enfermedad cardiovascular para hombres que reciban TDA. Aún no se sabe con certeza si las estrategias de detección, prevención y tratamiento de la diabetes y la enfermedad cardiovascular en hombres que reciben TDA deben diferir de las de la población general.

La TDA intermitente es un método que se utiliza ampliamente para reducir los efectos secundarios de la TDA. Un estudio aleatorizado (n=1386) demostró que este método no es inferior a la ADT continua en términos de supervivencia general para pacientes con recidiva bioquímica sin metástasis después de la RT (24). Dos importantes estudios intergrupales están comparando la eficacia de la TDA intermitente y continua para la enfermedad avanzada (Southwest Oncology Group [SWOG] 9346 y National Cancer Institute [NCI] Canada PR7).

1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

El concepto de tratar en cáncer de próstata con terapia endocrina intermitente se deriva de los estudios hechos por Noble en 1977 (25). El concepto de terapia deprivación de andrógenos intermitente para el cáncer de próstata y los efectos benéficos en la calidad de vida se describieron por primera vez clínicamente por Klotz et al en 1986 (26). El primer estudio fase II en TDA intermitente se reportó por Goldberg et al en 1995 y el primer estudio al azar en TDA Intermitente vs TDA continua se escribió por Leval et al en 2002 (27).

La supervivencia promedio en pacientes con enfermedad metastásica es solo de 36 meses, y la media de pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración, 10-12 meses.

Muchos pacientes experimentarán reacciones adversas significativas a la TDA, especialmente cuando estos pacientes se les diagnostica y se encuentran asintomáticos en enfermedad localmente avanzada o localmente recurrente, en los cuales por la naturaleza propia de la enfermedad, pueden sobrevivir por años después del diagnóstico pero se puede ver deprimida su calidad de vida por el tratamiento con TDA.

En 1998 se publicó un estudio sobre la TDA intermitente para el cáncer de próstata clínicamente localizado, siendo este estudio severamente criticado por el Dr. Patrick C. Walsh, inclusive haciendo referencia sobre la preocupación que despertaba este tipo de estudios de esta naturaleza y que inclusive esta modalidad de tratamiento puede llevar a una muerte prematura en animales con cáncer de próstata y que esta modalidad terapéutica se debería de limitar a estudios de investigación clínica hasta que su eficacia pueda ser

comprobada. A favor considera que el uso de este tipo de terapia, se puede llevar a cabo en pacientes en los cuales su pronóstico a largo plazo se puede ver mejorado con la modalidad de tratamiento de vigilancia únicamente, o en aquellos sometidos a prostatectomía radical o a radioterapia con elevaciones del APE (28).

En un estudio realizado en el 2008, por Dr. Salonen et al estudio multicéntrico realizado en Finlandia de Mayo de 1997 a Febrero del 2003 en los que se incluyeron 856 pacientes, previamente sometidos a TDA (uso de análogo de LHRH con uso de acetato de ciproterona, 100 mg/2 veces al día, como antiandrógeno durante los primeros 12.5 días durante el tratamiento para evitar efecto de “flare-up”) incluyendo 564 pacientes y se asignaron al azar con TDA Continua o Intermitente, de los cuales, 279 pacientes se incluyeron en el grupo de TDA Intermitente, concluyendo que los niveles de APE, fosfatasa alcalina, proporción de tumores con estadio T4, cáncer pobremente diferenciados, enfermedad metastásica y el número de metástasis óseas fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a TDA Continua Vs TDA Intermitente (29).

En la actualidad, no existen en nuestro país estudios sobre la eficacia y la seguridad de la TDA Intermitente, y en los Hospitales de nuestro país, donde se aplica esta modalidad de tratamiento, igualmente no tienen criterios definidos para iniciar, continuar o suspender este tratamiento.

2. JUSTIFICACIÓN

La TDA Intermitente tiene el potencial de minimizar los efectos adversos asociados con la terapia de deprivación androgénica continua y tener una eficacia comparable en pacientes con terapia de deprivación androgénica continua en pacientes con cáncer de próstata no candidatos a otra modalidad de tratamiento.

Debido a que la mayoría de de estudios que soportan el uso de TDA intermitente han sido pequeños de pobre control, con valores de APE altos o en espera de síntomas clínicos para poder valorar su eficacia, se necesitan de estudios adicionales, con mejor control, con valores de APE con punto de corte mas bajo y sin esperar a que aparezcan síntomas clínicos para detener la TDA intermitente, lo que nos permitirá valorar de forma más eficaz, esta modalidad de tratamiento.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

EL HE UMAE “Gral de división Manuel Avila Camacho” es un centro de referencia en el suroeste del país, para el control y manejo de enfermedades oncológicas de los pacientes derecho-habientes de IMSS. Mensualmente se valoran en la consulta externa aproximadamente entre 300-350 pacientes con cáncer de próstata en sus distintas modalidades de manejo, encontrándose aproximadamente el 70% en la modalidad de TDA continua. De este grupo de paciente, un gran número de ellos tienen los criterios de suficientes para pasar a la modalidad de TDA Intermitente.

Actualmente no se encuentran estudios en la literatura, en los cuales se inicie con puntos de cortes mas bajos de APE, que lo citado en la literatura mundial, especialmente que aun se siguen manejando valores empíricos para el inicio y suspensión de dicha modalidad de tratamiento y no hay evidencia en las guías actuales de tratamiento del cancer de próstata, de valores estándares para la TDA Intermitente.

En nuestro país no hay reportes del manejo de TDA Intermitente asociado con su control oncológico. El uso de valores o puntos de corte mas bajos para el reinicio de la terapia continua y la asociación de esta modalidad de manejo con las modificaciones en la calidad de vida

4. PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la TDA Intermitente en los pacientes con cáncer de próstata que no son candidatos para recibir tratamiento curativo?

5. HIPÓTESIS

H0 La TDA Intermitente no es eficaz ni segura para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata, no candidatos a otra modalidad de tratamiento.

H1 La TDA Intermitente es eficaz y segura para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata, no candidatos a otra modalidad de tratamiento.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la eficacia y la seguridad de la terapia de privación androgénica intermitente en los pacientes con cáncer de próstata.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

EFICACIA

- 1.- Cuantificar la concentración de antígeno prostático específico previo al inicio de la terapia de privación androgénica intermitente.
- 2.- Determinar la concentración de testosterona previa al inicio terapia de privación androgénica intermitente.
- 3.- Cuantificar la concentración de antígeno prostático específico al momento de suspender la terapia de privación androgénica intermitente.
- 4.-Determinar la concentración de testosterona al momento de suspender la terapia de privación androgénica intermitente.
- 5.-Cuantificar el tiempo de duración de la terapia de privación androgénica intermitente en meses

SEGURIDAD

- 1.-Determinar si la presencia de sofocos ha mejorado, empeorado, desaparecieron o siguen igual con la terapia de privación androgénica intermitente.
- 2.-Determinar si el paciente presenta o no mastalgia, y en caso de aún presentarla esta es leve, moderada o severa con la terapia de privación androgénica intermitente.
- 3.-Determinar si el paciente presenta o no ginecomastia con la terapia de privación androgénica intermitente.
- 4.-Determinar si ha presentado fracturas patológicas a nivel de cadera, fémur o columna lumbar durante la terapia de privación androgénica intermitente.
- 5.- Determinar si ganó, perdió o se ha mantenido en su mismo peso con la terapia de privación androgénica intermitente.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL PROYECTO

7.1.1 TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo

7.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Por la participación del investigador: Observacional, analítico

Por la temporalidad del estudio: Transversal

Por la direccionalidad: Retrospectivo

Por la información obtenida: Retrolectivo

Por la institucionalidad: Unicéntrico

Por el tipo de población: Homodémico.

7.2 UBICACIÓN, ESPACIO Y TIEMPO

En este trabajo se estudiaron los pacientes del servicio de urología con diagnóstico de cáncer de próstata en la Unidad Médica de Alta Especialidad “Gral. de división Manuel Ávila Camacho” perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de Puebla, Puebla, durante el periodo del 1 de enero del 2011 al 31 de agosto del 2014.

7.3 UNIVERSO DE TRABAJO

7.3.1 POBLACIÓN FUENTE

Pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Gral. de división Manuel Ávila Camacho” perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

7.3.2 POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata que estén bajo la modalidad de terapia de deprivación androgénica intermitente.

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1 INCLUSIÓN

Pacientes con cáncer de próstata confirmados histopatologicamente.

Pacientes que no fueron tratados con alguna otra modalidad de tratamiento, previo a pasar de la modalidad de terapia de deprivación androgénica continua a la modalidad terapia de deprivación androgénica intermitente.

Pacientes con cáncer de próstata que recibieron por al menos 9 meses la modalidad de terapia de deprivación androgénica continua.

Pacientes con cáncer de próstata en terapia de deprivación androgénica continua, cuyo ultimo resultado de APE total se menor de 4 ng/ml.

Pacientes con cáncer de próstata menores de 80 años, al finalizar el periodo de evaluación de acuerdo a la edad en su expediente clínico.

7.4.2 EXCLUSIÓN

Pacientes que no aceptaron la modalidad de terapia de deprivación androgénica intermitente.

Expedientes clínicos incompletos.

Pacientes que no continuaron su seguimiento en el servicio de urología.

7.4.3 ELIMINACIÓN

Que la hoja de recolección de datos este incompleta.

Pacientes que se les realizó orquiectomía como parte de su tratamiento de privación androgénica.

7.5 ESTRATEGIAS DE MUESTREO

7.5.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Conveniente al investigador, para término del trabajo, se consideró a pacientes con cáncer de próstata que se encontraban en la modalidad de terapia de privación androgénica intermitente, durante el periodo de tiempo establecido del 1 de enero del 2011 al 31 de agosto del 2014.

7.5.2 TIPO DE MUESTREO

Determinístico

7.6 VARIABLES

1. Edad

2. Antígeno Prostático Específico(APE) previo al inicio de la terapia de privación androgénica intermitente.

3. Concentración de testosterona previo inicio de la terapia de privación androgénica intermitente.

4. APE al suspender terapia de privación androgénica intermitente.

- 5.** Concentración de testosterona al suspender la terapia de deprivación androgénica intermitente.
- 6.** Tiempo duración de la terapia de deprivación androgénica intermitente.
- 7.** Sofocos
- 8.** Mastalgia
- 9.** Ginecomastia
- 10.** Fracturas patológicas
- 11.** Peso
- 12.** Escala de Gleason
- 13.** Grupo de riesgo
- 14.** Tiempo evolución del cáncer de próstata
- 15.** Tiempo de duración de la terapia de deprivación androgénica continua previo al inicio de la terapia de deprivación androgénica intermitente.

7.6.1 DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
EDAD	Tiempo de vida de una persona desde el nacimiento a la fecha actual.	Años de vida de una persona
APE PREVIO TDA INTERMITENTE	Glicoproteína de 34 KD producida por la próstata. Producido con la finalidad de licuefacción del semen eyaculado y funciona como un medio para la movilización de espermatozoides. Valor normal de 0-4 ng/ml.	Concentración en ng/ml del APE en pacientes con terapia de privación androgénica intermitente.
TESTOSTERONA PREVIA AL INICIO TDA INTERMITENTE	Hormona esteroidea del grupo de los andrógenos producida por el testículo y la glándula suprarrenal cuya principal función en el hombre en el desarrollo tejidos reproductivos y la promoción de los caracteres sexuales secundarios.	Concentración en mg/dl de la testosterona sérica total en pacientes previo al inicio de la terapia de privación androgénica intermitente.
APE SUSPENDER TDA INTERMITENTE	Glicoproteína de 34 KD producida por la próstata. Producido con la finalidad de licuefacción semen eyaculado y funciona como un medio para movilización espermatozoides.	Concentración en ng/ml del APE al suspender la terapia de privación androgénica intermitente.
TESTOSTERONA AL SUSPENDER TDA INTERMITENTE	Hormona esteroidea del grupo de los andrógenos producida por el testículo y la glándula suprarrenal cuya principal función en el hombre en el desarrollo tejidos reproductivos y la promoción de los caracteres sexuales secundarios.	Concentración en mg/dl de la testosterona sérica todas al momento de suspender la terapia de privación androgénica intermitente.

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
TIEMPO DURACION TDA INTERMITENTE	Tiempo de duración de la TDA intermitente.	Meses desde el inicio de la terapia de privación androgénica intermitente hasta el 31 de Agosto del 2014 o hasta la suspensión de dicha modalidad de tratamiento.
SOFOCOS	Síntoma de aparición súbita <i>caracterizado por</i> enrojecimiento facial de aparición brusca acompañado de una intensa sensación de calor corporal intenso, cuya duración va de varios minutos hasta, en casos raros, de horas.	Determinar si los sofocos han <i>mejorado, disminuido, siguen</i> igual o desaparecieron.
MASTALGIA	Síntoma caracterizado por dolor en las glándulas mamarias. Se clasifica como leve, moderado o severo y de acuerdo a su aparición en cíclico y no cíclico.	Determinar si tiene o no mastalgia.
GINECOMASTIA	Crecimiento patológico de una o ambas glándulas mamarias en el hombre.	Determinar si el paciente tiene o no ginecomastia.
FRACTURAS PATOLOGICAS	Pérdida de la continuidad de la sustancia ósea o cartilaginosa a consecuencia de golpes, fuerzas o tracciones cuya intensidad supere la elasticidad del hueso.	Determinar si el paciente ha presentado o no fracturas patológicas durante su tratamiento con terapia de privación androgénica intermitente.
PESO	Fuerza con que la tierra atrae a <i>un cuerpo por acción de la</i> gravedad. Su unidad de medición en el sistema métrico son los gramos.	Determinar si el paciente ha <i>aumentado, disminuido o</i> continua con su peso previo al inicio de la terapia de privación androgénica intermitente.

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
ESCALA DE GLEASON	Sistema para medir el grado de diferenciación histológica del cáncer de próstata. Se toman <i>dos muestras la de mayor tamaño y la de menor</i> , se les califica con una escala del 1-5 y se realiza una sumatoria de cada valor para determinar la escala de Gleason, teniendo en cuenta que un Gleason mas alto, representa una neoplasia menos diferenciada y con un patrón agresividad mayor.	Determinar el valor de la escala de Gleason, se mide de 2-10 de acuerdo a la calificación <i>obtenida por patrón</i> diferenciación histológica.
GRUPO DE RIESGO	Escala que os permite agrupar al pacientes en determinados grupos con la finalidad de saber el pronostico de su enfermedad y proporcionar un mejor tratamiento.	Determinar si el paciente se encuentra en un grupo de riesgo bajo, moderado o alto.
TIEMPO EVOLUCION	Periodo comprendido en el cual se inician las manifestaciones de una enfermedad y cuando se inicia el tratamiento de esta.	Tiempo en meses desde el diagnóstico del cáncer de próstata.
DURACION TDA CONTINUA	Tiempo de duración del tratamiento TDA continua.	Tiempo en meses desde el inicio de la terapia depravación andrónica continua hasta la suspensión de la misma e inicio <i>de la terapia de depravación</i> andrónica intermitente.

7.6.2 NOMBRE, TIPO, ESCALA Y UNIDAD DE MEDICIÓN

VARIABLES DE POBLACIÓN

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	

VARIABLES DE EFICACIA

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Antígeno prostático específico al inicio terapia depravación androgénica intermitente	Cuantitativa	Continua	ng/ml	Laboratorio
Testosterona previo iniciar la terapia depravación androgénica intermitente	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Laboratorio
Antígeno prostático específico al suspender la terapia depravación androgénica intermitente	Cuantitativa	Continua	ng/ml	Laboratorio
Testosterona al suspender la terapia depravación androgénica intermitente	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Laboratorio

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Tiempo duración de la terapia de deprivación androgénica	Cuantitativa	Discreta	Meses	

VARIABLES SEGURIDAD

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Sofocos	Cualitativa	Ordinal	Mejor, peor, igual o desaparecieron.	
Mastalgia	Cualitativa	Ordinal	Leve, moderada, severa.	
Ginecomastia	Cualitativa	Dicotómica	Si/No	
Fracturas patológicas	Cualitativa	Dicotómica	Si/no	
Peso	Cualitativa	Ordinal	Aumento, disminuyo o sigue igual	

VARIABLES CONFUSORAS

Variable	Tipo	Escala	Unidad medición	Equipo
Gleason	Cuantitativa	Continua	2-10	Microscopio
Escala riesgo	Cualitativa	Ordinal	Bajo, moderado, alto.	
Tiempo evolución cáncer	Cuantitativa	Discreta	Meses	

Variable	Tipo	Escala	Unidad medición	Equipo
Tiempo tratamiento TDA continua	Cuantitativa	Discreta	Meses	

7.7 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se utilizó una hoja para la recolección de datos la cual se llenó de acuerdo a la información obtenida de los expedientes clínicos de la UMAE Gral. De división “Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla.

7.8 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO

Se realizó una búsqueda en los expedientes clínicos de todos los pacientes del Hospital de especialidades del IMSS en Puebla que cuenten con el diagnóstico de cáncer de próstata que se encontraban con la modalidad de terapia de privación androgénica continua, que cumplieron los criterios para poder iniciar la terapia de privación androgénica intermitente, los cuales se incluyeron para el trabajo en estudio de una forma descriptiva, se valoró la respuesta a esta modalidad de tratamiento en base a los resultado del antígeno prostático específico durante su seguimiento trimestral en la consulta externa del servicio de urología del Hospital de Especialidades unidad médica de alta especialidad “Gral. de división Manuel Ávila Camacho” así como el tiempo de administración del tratamiento y las modificaciones en la calidad de vida.

7.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizará la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos.

Para las variables cualitativas se aplicará el cálculo de porcentajes y proporciones.

Se realizó la prueba de Wilcoxon para determinar si existe correlación, entre las variables.

7.10 LOGÍSTICA

7.10.1 RECURSOS

7.10.1.1 HUMANOS

Investigador

Asesores expertos

7.10.1.2 MATERIALES

Expedientes clínicos

Material bibliográfico recopilado

Hojas de recolección de datos

Papelería, computadora, impresora

Paquete para análisis estadístico

7.10.1.3 FINANCIEROS

Recursos propios del investigador principal

Recursos del Hospital de Especialidades Puebla.

7.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

El estudio se aprobó por el Comité Local de Investigación en Salud. Este protocolo se diseñó de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

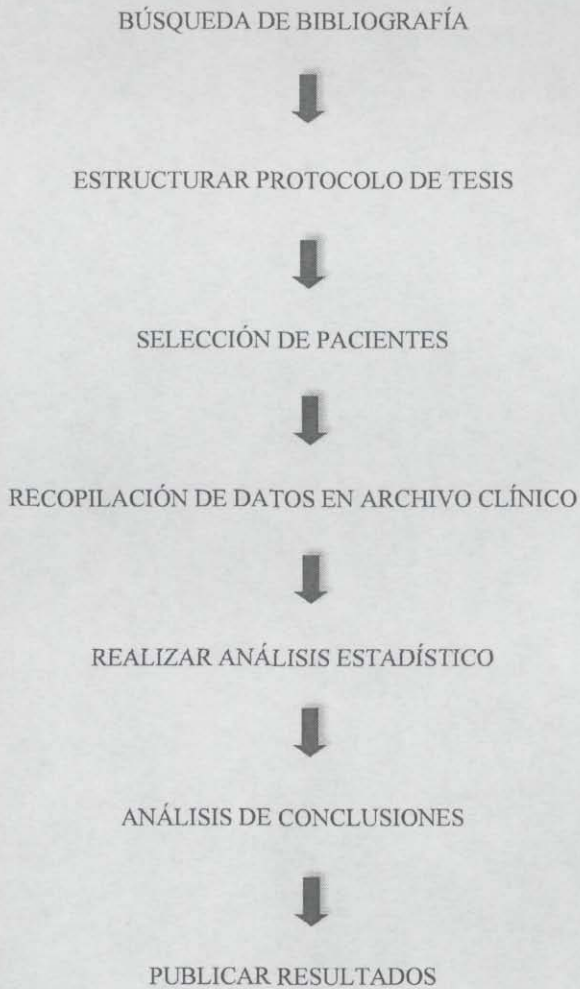
Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes".

8. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	Ene 14	Feb 14	Mar 14	Abr 14	May 14	Jun 14	Jul 14	Ag o 14	Sep 14	Oct 14	No v 14	Dic 14
Recopilación bibliográfica	*	*	*	*	*	*	*					
	*	*	*	*	*	*	*					
Elaboración de proyecto				*	*	*						
				*	*	*						
Desarrollo de la investigación					*	*	*					
					*	*	*					
Captura de la información							*	*				
							*	*				
Análisis de datos								*	*	*		
								*	*	*		
Redacción de resultados										*		
										*		
Escritura de la tesis										*	*	
										*	*	

9. FLUJOGRAMA



10. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en tratamiento con terapia de privación androgénica que no hayan recibido alguna otra modalidad de tratamiento, en los expedientes del servicio de urología del hospital de especialidades UMAE "Manuel Ávila Camacho" del IMSS en Puebla del periodo del 1 de enero del 2011 al 31 de agosto del 2014.

Se encontraron 89 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en tratamiento con terapia de privación androgénica que no hayan recibido alguna otra modalidad de tratamiento, de los cuales 19 no cumplían con los criterios de inclusión debido a que eran mayores de 80 años, por lo que se excluyeron para el estudio. En total a 70 pacientes se incluyeron para la modalidad de tratamiento de terapia de privación androgénica intermitente; se excluyeron 12 por perder su seguimiento durante la vigilancia en la TDA Intermitente. Quedando 58 pacientes los cuales cumplieron los criterios de inclusión, pacientes con cáncer de próstata confirmados histopatológicamente, que no hayan sido tratados con alguna otra modalidad de tratamiento, previo a pasar de la modalidad de terapia de privación androgénica continua a la modalidad terapia de privación androgénica intermitente, que hayan recibido al menos 9 meses la modalidad de terapia de privación androgénica continua y que estos pacientes tuvieran un ultimo resultado de antígeno prostático específico menor de 4 ng/ml; de los 58 pacientes, 16(27.5%) se suspendió la TDA Intermitente por elevación del APE, quedando 42 pacientes al final del estudio que tenían APE menor de 4 ng/ml, testosterona menor de 50 mg/dl, mismos que se incluyeron en el presente estudio y los resultados del análisis estadístico se describe a continuación

Para el presente estudio se utilizó estadística descriptiva, para las variables cuantitativas se utilizó medidas de dispersión y tendencia central, para las variables cualitativas se aplicó el cálculo de porcentajes y proporciones y para valorar la eficacia y

seguridad se utilizó prueba de Wilcoxon aplicada en pruebas no paramétricas de muestras relacionadas.

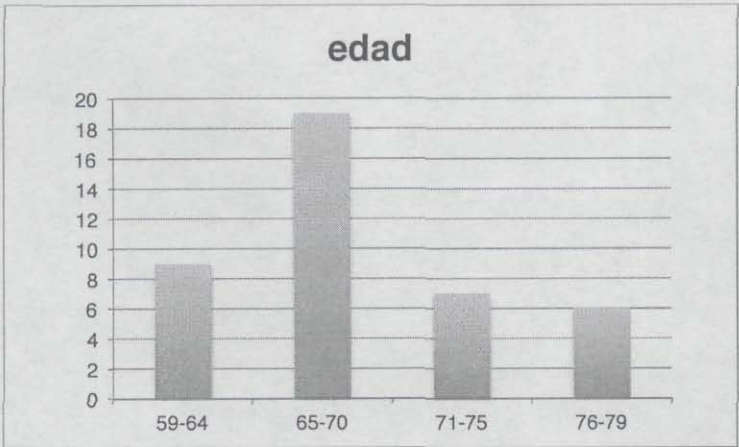
1. Características demográficas de los pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con terapia de privación androgénica

a) Edad de los pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con terapia de privación androgénica

Se obtuvo 68.9 años como media de edad, con una mediana de 69 años, con un mínimo de 59 años y un máximo de 78 años, con una desviación estándar de 5.06. Los datos se muestran en la tabla 1.

N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	D. E.	Varianza
42	59	78	68.9	69	69	5.06	25.68

Tabla 1: Medidas de dispersión y tendencia central de acuerdo a la edad.



Gráfica 1: Se muestra el número de pacientes de acuerdo al grupo de edad.

2. Eficacia del tratamiento de la terapia de privación androgénica intermitente en pacientes con cáncer de próstata

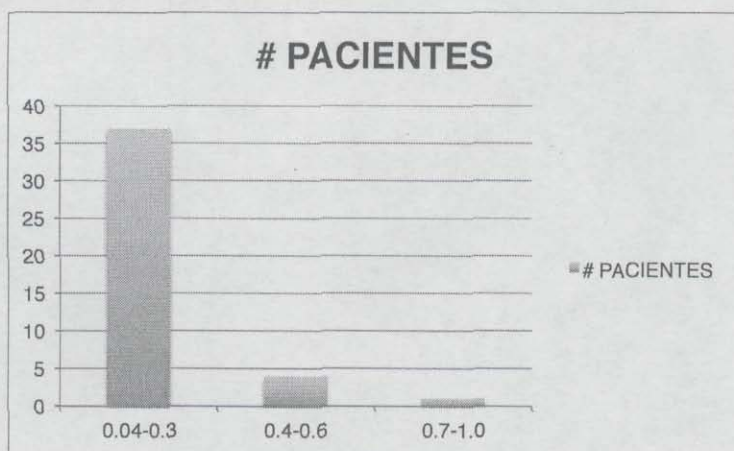
Para evaluar la eficacia se consideró el APE y la testosterona total al inicio de la TDA Intermitente, el valor de APE y testosterona al momento de suspender la TDA Intermitente y el tiempo de duración en meses de la TDA Intermitente.

a) Antígeno prostático específico al inicio terapia privación androgénica intermitente

Los pacientes con cancer de próstata previo a inicio de TDA Intermitente, deben de contar con un resultado de APE previo, menor de 4 ng/ml para ser candidatos a inicio de TDA Intermitente. De los 42 pacientes que se incluyeron, 42 (100%) tenían APE menor de 4 ng/ml al momento de incluirlos para la TDA Intermitente. La media fue de 0.11 ng/ml, con un mínimo de APE de 0.04 ng/ml y un máximo de 1.1 ng/ml, mediana de 0.04 ng/ml, con una desviación estándar de 0.211. Se muestran los resultados en la siguiente tabla.

N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	D. E.	Varianza
42	0	1.1	0.1143	0.04	0.04	0.2116	0.0448

Tabla 2 y Grafico 2: Medidas de dispersión y tendencia central del APE previo al inicio de la TDAI.



En el estudio comparativo se utilizó prueba de Wilcoxon, para evaluar la eficacia de la TDA Intermitente en pacientes con cancer de próstata. Se asignaron valores de 1 (muestra 1), para los pacientes que al final del periodo de observación continuaban con TDA Intermitente y valor de 0 (muestra 2), para los pacientes que al final del periodo de observación se les suspendió la TDA Intermitente. Se obtuvo una $p = 0.0438$. Como se muestra en la gráfica 3.



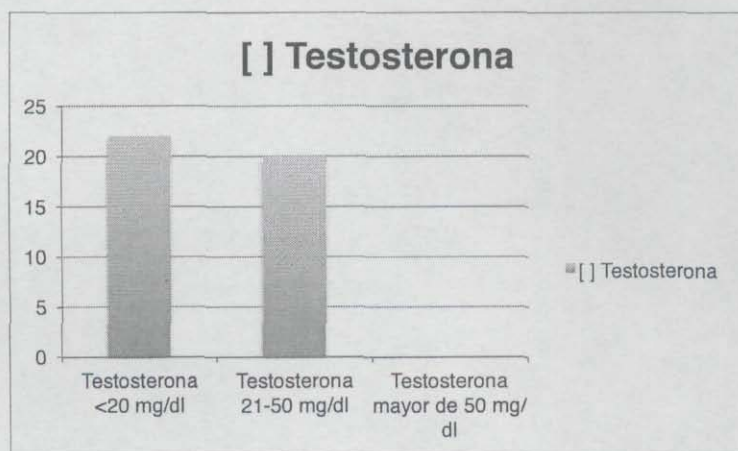
Gráfica 3: Prueba de rangos con signo de Wilcoxon, para evaluar la eficacia de la TDA Intermitente en pacientes con cáncer de próstata.

b) Testosterona previo iniciar la terapia deprivación androgénica intermitente

De los 58 pacientes incluidos en el estudio, 58(100%) tenían una testosterona menor de 50 ng/ml previo al iniciar la TDA Intermitente. Este valor nos indica que la testosterona se encuentra en rangos de castración, lo que nos habla de una adecuada respuesta a la TDA Continua. De la misma forma, los 42 pacientes que se obtuvieron al final del periodo, el 100% tenían Testosterona total menor de 50 mg/dl. Con una media en este grupo de pacientes de 30 mg/dl, con un mínimo de 20 mg/dl, máximo de 50 ng/ml con una desviación estándar de 12.49. Se muestran los resultados en la siguiente tabla.

N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	D. E.	Varianza
42	20	50	30	20	50	12.49	156.09

Tabla 3: Medidas de dispersión y tendencia central de la concentración de testosterona previa al inicio de la terapia de privación androgénica intermitente..



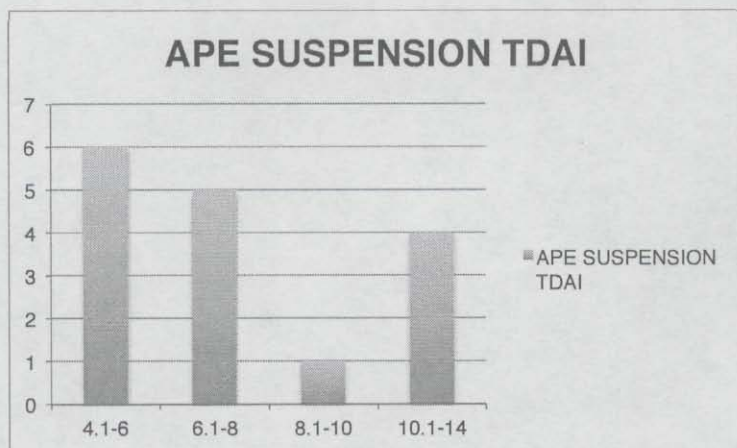
Gráfica 4: Número de pacientes de acuerdo a la concentración de testosterona previa al inicio de la terapia de privación androgénica intermitente.

c) *Antígeno prostático específico al suspender la terapia deprivación androgénica intermitente.*

Un total de 16 pacientes con cáncer de próstata en TDA Intermitente, se les suspendió dicha terapia por presentar elevación del APE por arriba del valor máximo permitido de 4 ng/ml. Ninguno de estos pacientes se suspendió la TDA Intermitente por sintomatología ósea, o por los efectos colaterales de dicha modalidad de tratamiento. De los 16 pacientes, presentaban una media de APE de 7.9 ng/ml, con un mínimo de 5 ng/ml, máximo de 12 ng/ml, desviación estándar de 2.37. Se muestran los resultados en la tabla 4.

N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	D. E.	Varianza
16	5	12	7.9	7.4	6	2.37	5.65

Tabla 4: Medidas de dispersión y tendencia central del antígeno prostático específico al momento de suspender la terapia de deprivación androgénica intermitente.



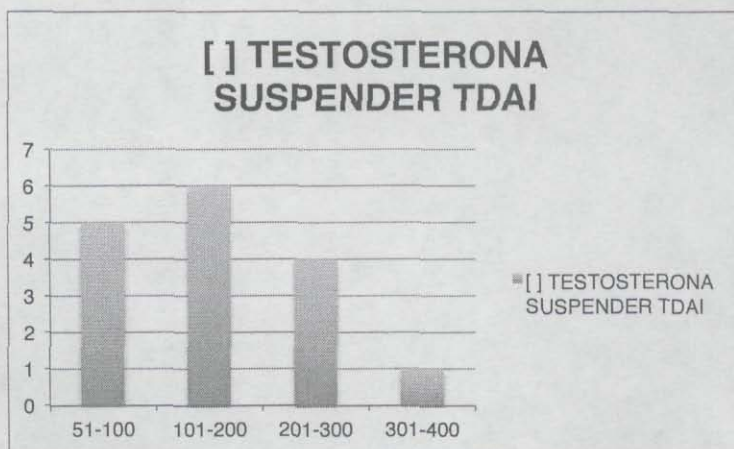
Gráfica 5: Número de pacientes y concentración de antígeno prostático específico al momento de suspender la terapia de deprivación androgénica intermitente.

d) Testosterona al suspender la terapia deprivación androgénica intermitente

De los 16 pacientes que se les suspendió la TDA Intermitente por elevación del APE, todos tuvieron elevación de la testosterona total de acuerdo a sus valores de base obtenidos al inicio de la terapia de deprivación androgénica intermitente. Las concentraciones de testosterona al suspender la TDAI, con una media de 169,3 mg/dl, un mínimo de 70 mg/dl y máximo de 310 mg/dl, con una desviación estándar de 76.37 mg/dl. Se presentan los datos a continuación.

N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	D. E.	Varianza
16	70	310	169.3	170	180	76.37	5832.9

Tabla 5: Medidas de dispersión y tendencia central de la concentración de testosterona al momento de suspender la terapia de deprivación androgénica intermitente.



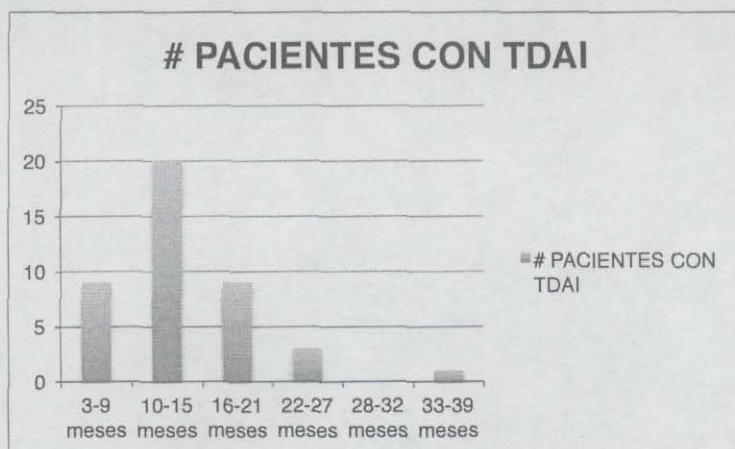
Gráfica 6: Número de pacientes y concentración de testosterona total al momento de suspender la terapia de deprivación androgénica intermitente.

e) *Duración de la terapia de privación androgénica intermitente*

Al final del período de evaluación, de los 58 pacientes que se habían incluido al inicio del estudio, solamente 42(72.4%) al final del periodo de observación, continuaban con la TDA Intermitente. El máximo periodo de duración de la TDA Intermitente fue de 36 meses. El tiempo de duración de la TDAI con una media de 14.5 meses con un mínimo de 9 meses y un máximo de 36 meses con una desviación estándar de 5.47. Se muestran los datos a continuación en la siguiente tabla.

N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	D. E.	Varianza
42	9	36	14.5	12	9	5.47	30.01

Tabla 6: Medidas de dispersión y tendencia central de la duración de la terapia de privación androgénica intermitente.



Gráfica 7: Número de pacientes y duración del tratamiento con terapia de privación androgénica intermitente.

3. Seguridad de la Terapia de Deprivación Androgénica Intermitente (TDAI) en los pacientes con cáncer de próstata.

Para evaluar la seguridad de la TDAI, se tomaron como variables los principales efectos secundarios del tratamiento con terapia deprivación androgénica continua, como son los sofocos, mastalgia, ginecomastia, fracturas patológicas y las modificaciones en el peso de los pacientes, que son de las principales efectos secundarios de la terapia deprivación androgénica continua. Al suspenderse dicha terapia y pasar a la modalidad de TDAI, ver como se modificaron estos efectos secundarios y así mismo la seguridad de dicho tratamiento, ya que al suspender los agentes causantes de dichos efectos, se espera un disminución o una desaparición de dichos eventos.

a) Sofocos

De los 42 pacientes que llegaron al final del periodo de observacion y que continuaban con la TDAI, 30(71.4%) presentaron desaparición de los sofocos, 9(21.4%) presentaron mejoría, 3(7.2%) no presentaron cambios, con respecto a cuando se encontraban en terapia deprivación androgénica continua.

SOFOCOS		
	#	%
Mejoria	9	21.4
Empeoramiento	0	0
Sin cambios	3	7.2
Desaparición	30	71.49

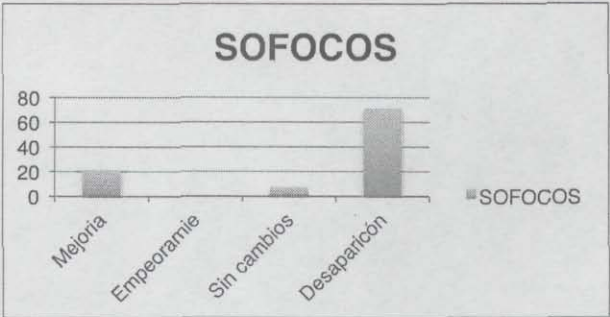


Tabla 7 Y Gráfico 8: Porcentaje de pacientes y la relación entre presencia de sofocos al estar en terapia de deprivación androgénica intermitente.

b) Mastalgia

De los 42 pacientes que llegaron al final del periodo de observación y que continuaban con la TDAI, 38(90.4%) no presentaron mastalgia, 4(9.6%) presentaron mastalgia leve. Ninguna paciente al final del periodo de observación refirió presencia de mastalgia moderada o severa.

MASTALGIA	#	%
Leve	4	9.6
Moderada	0	0
Severa	0	0
Desaparición	38	90.4

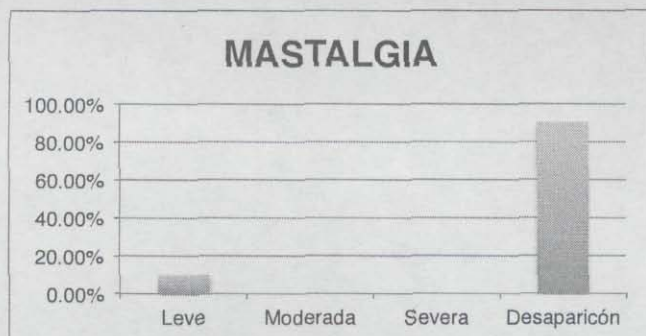


Tabla 8 Y Gráfico 9: Porcentaje de pacientes y la relación entre presencia de mastalgia al estar en terapia de privación andrógénica intermitente.

c) Ginecomastia

De los 42 pacientes al final del periodo de observación, ningún paciente refirió la presencia de ginecomastia. Los 42 pacientes no refirieron presencia de ginecomastia

GINECOMASTIA	#	%
SI	0	0
NO	42	100

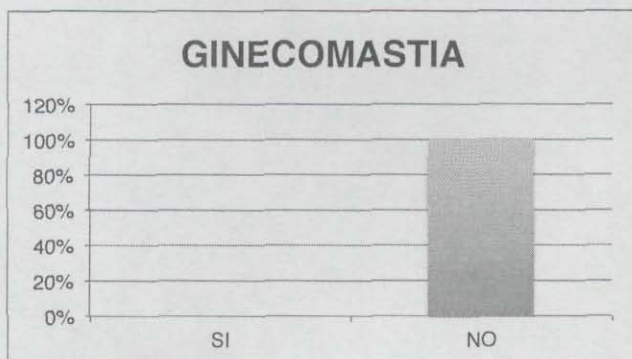


Tabla 9 Y Gráfico 10: Porcentaje de pacientes y la relación entre presencia de ginecomastia al estar en terapia de privación androgénica intermitente.

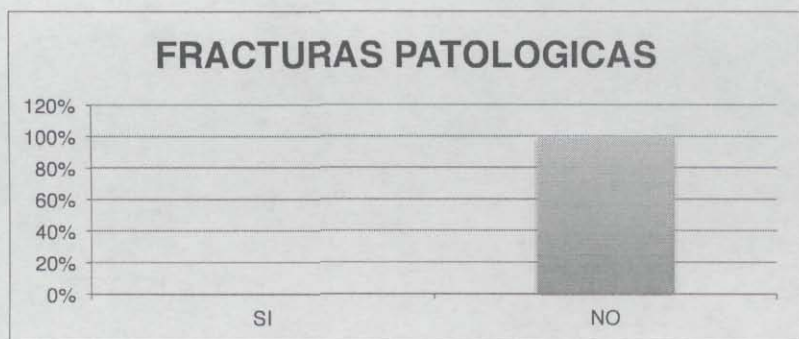
d)Fracturas patológicas

Del total de los 42 pacientes que llegaron al final del periodo de estudio y continuaban con TDAI, ninguno presento fracturas patologicas.

FRACTURAS PATOLOGICAS	#	%
SI	0	0
NO	42	100

Tabla 10 Y Gráfico 11: Porcentaje de pacientes y la relación entre presencia de ginecomastia al estar en terapia de

deprivacion androgenica intermitente.



e)Peso

Durante el período de observación, al momento de iniciar la modalidad de TDAI, se tomaba el peso de los pacientes en kilogramos. Al final del seguimiento se evaluó el peso, para valorar si habia aumentado, disminuido o se habia mantenido igual.

De los 42 pacientes, 27(64.3%) pacientes se mantuvieron con su mismo peso al finalizar periodo de evaluación, 11(26.2%) pacientes disminuyeron su peso con referencia al peso que presentaban al inicio del periodo y 4(9.5%) pacientes presentaron aumento de peso durante el periodo de evaluacion.

PESO	#	%
Aumento	4	9.5
Disminuyo	11	26.2
Sin cambios	27	64.3



Tabla 11 Y Gráfico 12: Porcentaje de pacientes y la relación entre presencia de ginecomastia al estar en terapia de deprivación androgénica intermitente.

3.-Estudio variables confusoras

Dentro de las variables confusoras que pudieran o no afectar en los resultados del estudio de la eficacia y la seguridad de la TDAI en pacientes con cáncer de prostata, se incluyeron la escala de Gleason, la escala de riesgo de D'amico, tiempo de evolución del cáncer de prostata y el tiempo de tratamiento con TDA Continua.

a) *Escala de Gleason*

La escala de Gleason determina el patrón histológico de diferenciación del cáncer de próstata. De los 42 pacientes que finalizaron con TDAI al finalizar periodo de observación, se obtuvo que 16 pacientes tenían Gleason de 6, 16 pacientes con Gleason de 7, 10 pacientes con Gleason de 8 y no se obtuvieron pacientes con Gleason de 9 o 10.

GLEASON		
	#	%
6	16	38
7	16	38
8	10	24



Tabla 12 Y Gráfico 13: Porcentaje de pacientes y la relación entre el Gleason y el número de pacientes en terapia de deprivación androgénica intermitente.

b) Escala De riesgo de D'amico

De los 42 pacientes que finalizaron el periodo de observación con la TDAL, 13(30.9%) se situaban en una escala de riesgo leve, 18(42.8%) con riesgo moderado y 11(26.1%) con riesgo severo.

Escala de riesgo	#	%
Leve	13	30.9
Moderada	18	42.8
Severa	11	26.1

Tabla 13: Número y Porcentaje de pacientes en terapia de deprivación androgénica intermitente y el valor de la escala de Gleason asociado.

c) Tiempo de evolución del cancer

Aquí tomamos en cuenta desde que se realice el diagnostico por biopsia transrectal de próstata hasta que cumplieron los criterios para cambiar de modalidad de tratamiento de la Terapia de privación androgénica continua hasta su cambio por la TDAI. La media de evolución del cáncer de próstata de los pacientes que concluyeron el periodo de observación con terapia de privación androgénica intermitente fue de 25.5 meses, con un mínimo de 18 meses y un máximo de 45 meses, con una mediana de 24 meses y una desviación estándar de 6.09. Se muestran los resultados

N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	D. E.	Varianza
42	18	45	25.5	24	6.09	37.18

Tabla 14: Medidas de dispersión y tendencia central del tiempo de evolución del cáncer de próstata en los pacientes con terapia privación androgénica intermitente.

d) Tiempo de duración de la Terapia Deprivación Androgénica Continua

Debido a que la TDAI es un modalidad de tratamiento relativamente reciente, se evaluó la duración de la terapia deprivación androgenica continua, debido a que antes no se consideraba la suspensión de dicho tratamiento hasta que el paciente presentara datos clinicos o radiologicos de resistencia al tratamiento y aunque se encontrara con adecuado control, se continuaba esta modalidad de tratamiento. Es por ello que se evaluo el tiempo de TDA Continua previo a la instauracion de la TDAI, en los 42 pacientes que concluyeron el period de observacion, con una media de duracion de la TDAC de 11 meses, con un minimo de 9 meses y maximo de 15 meses, con una mediana de 9 meses, moda de 9 meses y una desviación estándar de 2.35. Se muestran los resultados a continuación.

N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	D. E.	Varianza
42	9	15	11	9	9	2.35	5.56

Tabla 14: Medidas de dispersion y tendencia central de la duración de la terapia deprivación androgénica continua previa a la instauracion de la terapia deprivacion androgénica intermitente.

11.- DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es el segundo cáncer en frecuencia a nivel mundial y el más frecuente en hombres en EUA y en Europa, es más prevalente en hombres ancianos y su incidencia aumenta conforme aumenta la edad (30,31).

La terapia de deprivación androgénica que se instauró en 1941 ha tenido avances significativos desde el uso de la orquiectomía hasta los nuevos medicamentos actualmente empleados para la depreviacion androgenica (32). Así mismo, con el uso de estas nuevas modalidades de tratamiento, han surgido variaciones en la presentacion y en la historia natural del cáncer de próstata, siendo de los principales efectos deleteros del uso de esta terapia de manera continua, la transición de celulas neoplasicas prostáticas sensibles o dependientes de andrógenos a unas con insensibilidad a los andrógenos o no dependientes de estos. Estos cambios se han observado, una vez ya instaurada la terapia deprivación androgénica, los que nos orienta a detener esta modalidad de terapia antes de que las células tumorales presenten esta resistencia a los androgenos ocasionada por el mismo tratamiento(34). Debido a esto es que se ha empezado a emplear esta modalidad de tratamiento, esto es, la terapia de deprivación androgénica intermitente, con el principio fisiopatologico de no llevar a que estas celulas tumorales desarrollen características de resistencia a los androgenos, la cual constituye el estandar de oro en pacientes que no son candidatos a tratamiento con intenciones curativas(35,36).

La estrategia de esta modalidad de tratamiento es mantener al paciente sin terapia antiandrógena, mientras se logre un adecuado control oncologico de acuerdo a la clínica y los resultados del antígeno prostático específico, y de presentar descontrol o un inadecuado control restaurar la terapia androgénica de forma continua.

Actualmente en la literatura mundial, debido a lo nuevo de esta modalidad de tratamiento, no han establecido puntos de corte estrictos para el reinicio de la terapia continua o el valor corte para el inicio de la terapia intermitente (37).

Nuestro estudio describe la eficacia de la terapia de deprivación androgénica continua en pacientes con cancer de próstata que no sean candidatos a tratamiento con finalidad curativa, como lo es prostatectomía radical o la radioterpia conformacional y comparar los resultados con lo publicado en la literatura nacional e internacional.

Dicho estudio se realizó de manera retrospectiva en el Hospital de Especialidades del CMN “Manuel Ávila Camacho” del IMSS en Puebla, se recolectaron pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que no eran candidatos a tratamiento con finalidad curativa, que se encontraban en la modalidad de manejo con terapia de deprivación androgénica intermitente durante el periodo de de Enero del 2009 a Agosto del 2014.

De los pacientes que se encontraban con TDAI, la media de APE previo al inicio de la terapia deprivación androgénica intermitente fue de 0.11 ng/ml, con rango con mínima de 0 ng/ml y máxima de 1.1 ng/ml. Todos los pacientes contaban con concentración de testosterona total menor de 50 mg/dl, esto nos indica que el paciente esta respondiendo adecuadamente a la terapia deprivación androgenica continua al tener valores de testosterona total en rangos de castración.

Al comparar los pacientes que iniciaron la TDAI y los 42 que llegaron con esta modalidad de tratamiento, al realizar la prueba de Wilcoxon se encontro que la p con valor de $p=0.0438$, nos mostró una diferencia estadisticamente significativa entre los pacientes con la TDAI y los que no continuaron con esta, lo que nos habla de que estos pacientes tuvieron un adecuado control oncológico aún al estar en esta modalidad de tratamiento y que existe una interrelación en las variables que permite a los pacientes que culminaron la terapia intermitente un mejor control oncológico sin estar con el tratamiento de deprivación androgénica continua. Esto concuerda con los dos principals estudios a nivel mundial, conducidos por el Dr. Goldenber y Dr. Groosfiel (38,39) donde comparan la eficacia de la TDAI en pacientes con cáncer de próstata, donde se obtienen resultados similares que lo consideran una práctica segura y eficaz para este tipo de pacientes. En los estudios de la literatura internacional, igualmente que en el nuestro, manejan una poblacion heterogénea tantos en los grupos de edad, el estadiaje del cáncer de próstata y los niveles o puntos de corte para la instauración de esta modalidad de manejo e igualmente para la suspension del mismo. Solamente la guía Europea para el manejo y control del Cáncer de próstata sugiere valores, pero los cuales aun no cuentan con un valor de evidencia alto para determinar o para instaurar dichos tipos de corte a nivel internacional.

La justificación en nuestro estudio de incluir puntos de corte mas bajos para la suspensión de la TDAI, va de la mano, de que a menor elevación de APE mayor respuesta se espera al

momento de restaurar la terapia deprivación androgenica continua, como hace referencia Crook en sus multiples estudios de la TDAI (40).

Durante su seguimiento, 16 pacientes ya no continuaron con la TDAI por elevación del APE, por arriba del punto de corte establecido de 4 ng/ml; ninguno de estos pacientes se suspendió la terapia intermitente por dolor o por alteraciones óseas, todos fueron por elevación del APE. De estos pacientes presentaban APE medio de 7.9 ng/ml con un mínimo de 5 ng/ml y un máximo de 12 ng/ml. A todos estos pacientes se les reinicio su terapia de deprivacion androgénica continua.

El mayor tiempo de vigilancia en los pacientes con TDAI fue en promedio de 14.5 meses con un mínimo de 9 meses y un máximo de 36 meses, esto debido a una adecuada respuesta al uso de terapia de deprivación andrógenica previa a la instauración de la terapia intermitente, lo que concuerda con lo observado en la literatura internacional, especialmente con los resultados del Dr. Prapotnich, el cual tiene pacientes en su estudio hasta con una media de 92 meses de la TDAI, pero en promedio la mayoría de los pacientes en otros estudios tienen un promedio de duracion de esta terapia de 22-28 meses, como lo menciona el Dr. Youssef (41).

En cuanto a seguridad, evaluamos los efectos secundarios ocasionados por la terapia de deprivación androgénica continua, principalente la presencia de sofocos, mastalgia, ginecomastia, fracturas patologicas y variaciones en el peso, esto dado por el predominio de un ambiente hiperestrogénico, por la misma supresion de andrógenos, los que causan grandes cambios en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata en terapia deprivación androgénica continua. Como observamos en la literatura internacional, se espera que estos efectos, al suspender el agente causal, estos se modifiquen, ya sea que disminuyan o inclusive que hasta desaparezcan. En cuantos a la presencia de sofocos de los 42 pacientes, 9(21.4%) tuvieron mejoría, 30(71.49%) tuvieron desaparición de dicha sintomatología y solamente 3(7.2%) no tuvo cambios en cuanto a la presencia de sofocos. En cuanto a la presencia de mastalgia, 38(90.4%) ya no presentaron mastalgia y solo 4(9.6%) pacientes refirieron mastalgia leve al final de periodo evaluado.

De los 42 pacientes, ninguno presentó ginecomastia, ni fracturas patológicas.

En cuanto a las variaciones ponderales, 27(64.3%) no presentó cambios durante su tratamiento con terapia deprivación androgénica intermitente, 11(26.2%) disminuyeron su peso en comparación al peso al momento de instaurar la TDAI y solamente en 4(9.5%) pacientes presentaron aumento de peso, siendo la variación menor del 4% del peso total, ganado durante la TDAI. Esto va de acuerdo a lo establecido en la literatura, como en los estudios de Malone et al y de Bouchot(42) et al que indicaban que mas del 50% pacientes iban a tener modificaciones en los efectos secundarios por la TDAC, y de los principales eran las modificaciones en el peso y las modificaciones en los bochornos, igualmente refiriendo los pacientes desaparición de los bochornos o disminución de los mismos. En estos mismos estudios, describían que el tratamiento era bien tolerado y que tenía un efecto positivo la suspensión del tratamiento en la calidad de vida de estos pacientes. Igualmente, hacen referencia estos dos autores que hace falta un instrumento de evaluación mas específico para poder valorar de modo reproducible y no solo de forma subjetiva las variaciones definitivas entre estas dos modalidades de tratamiento, pero en general, destacan una mejoría significativa en la calidad de vida de los paciente.

En cuanto a la presentación histopatológica de estos pacientes, esto evaluado con la escala de Gleason , que determina el grado de diferenciación de las células neoplásicas prostáticas, se obtuvo que de los 42 pacientes, 16(38%) con Gleason de 6, 16(38%) con gleason de 7 y solo 10(24%) pacientes con gleason de 8. Esto también nos ayuda a estadificar a los paciente en grupos de riesgo, según la escala de D'amico, obteniendo que 13(30.9%) se situaban en una escala de riesgo baja, 18(42.8%) moderada y solo 11(26.1%) en una escala severa.

También tomamos como variable la duración de la terapia deprivación androgénica continua previo a la instauración de la modalidad intermitente, obteniendo una media de 11 meses, con un mínimo de 9 meses y un máximo de 15 meses.

Debido a lo heterogéneo de los grupos de selección en los diversos estudios en los pacientes con cáncer de próstata, una de las intenciones, es buscar o poder homogeneizar a este grupo de pacientes para una aplicación universal de este tipo de modalidad de tratamiento.

12.- CONCLUSIONES

1. La terapia de deprivación androgénica intermitente es eficaz y segura para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata no candidatos a radioterapia o tratamiento quirúrgico.
2. El tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de próstata que no son candidatos a terapia con intenciones curativas como lo es la Prostatectomía Radical o la Radioterapia conformacional continua siendo de primera intención la terapia de deprivación androgénica.
3. Los pacientes que iniciaron su tratamiento con terapia deprivación androgénica intermitente, tenían antígeno prostático específico menor de 4 ng/ml y una media de 0.1 ng/ml.
4. Los pacientes con modalidad de tratamiento terapia deprivación androgénica se encuentran con testosterona total en rangos de castración, menor de 50 ng/ml, con una media de 30 mg/dl.
5. Los pacientes a los cuales se les suspendió la terapia deprivación androgénica intermitente, fue por elevación del antígeno prostático específico, con una media de 7.9 ng/ml, ninguno fue por presentar sintomatología álgica.
6. Se debe de considerar instaurar esta modalidad de tratamiento en cuanto el paciente este en adecuado control, de acuerdo a los resultados de los valores de antígeno prostático específico, debido a que es una modalidad eficaz y segura para el tratamiento de cáncer de próstata.

13.- BIBLIOGRAFIA

1. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004;22:2141-2149.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
3. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* 1987;138:804- 806.
4. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144:934-941.
5. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491-1498.
6. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-376.
7. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008;300:173-181.
8. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006019.
9. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-1605.
10. Wong YN, Freedland S, Egleston B, et al. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:100-105.
11. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97:247-254.
12. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-164

13. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:136-139
14. Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005
15. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:181-186.
16. Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer* 1998;83:1561-1566
17. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161:1219-1222.
18. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948-955.
19. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-2012.
20. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456
21. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516-1524
22. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x- ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002;167:2361-2367
23. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, et al. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:195-201
24. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.

- 25.- Evan Y. Yu, Roman Gulati, Donatello Telesca, et al. Duration of First Off-Treatment interval is Prognostic for Time to Castration Resistance and Death in Men With Biochemical Relapse of Prostate Cancer Treated on a Prospective Trial of Intermittent Androgen Deprivation. *J Clin Urol* 2010; 28(16):2668-2673.
- 26.-Shore Neal D., Crawford E. David. Intermittent Androgen Deprivation Therapy: Redefining the Standard of Care. *Reviews in Urology*; 12: 1077-1-11.
- 27.-G.D. Grossfeld, E.J. Small, P. R. Carroll. Intermittent Androgen Deprivation for Clinically Localized Prostate Cancer: Initial Experience. *Urology* 1998, 51: 137-144.
- 28.-Arto J. Salonen, Jouko Viitanen, Seppo Lundstedt, et al. Finnish Multicenter Study Comparing Intermittent to Continuous Androgen Deprivation for Advanced Prostate Cancer: Interim Analysis of Prognostic Markers Affecting Initial Response to Androgen Deprivation. *J Urol* 2008;180:915-920.
- 29.-Smith R. Matthew. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(3):247-254.
- 30.- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
- 31.- Nelen V. Epidemiology of prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007;175:1–8.
- 32.- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293–7.
- 33.- Huggins C, Stevens R, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209–23.
- 34.- Chengalvala MV, Pelletier JC, Kopf GS. GnRH agonists and antagonists in cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003;3:399–410.
- 35.- Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178:1290–5.
- 36.- Bhandari MS, Crook J, Hussain M. Should intermittent androgen deprivation be used in routine clinical practice? *J Clin Oncol* 2005;23:8212–8.
- 37.- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* 2007;1–114.

- 38.- Bhandari MS, Crook J, Hussain M. Should intermittent androgen deprivation be used in routine clinical practice? *J Clin Oncol* 2005;23:8212–8.
- 39.- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* 2007;1–114.
- 40.- Malone S, Perry G, Segal R, Dahrouge S, Crook J. Long-term side- effects of intermittent androgen suppression therapy in prostate cancer: results of a phase II study. *BJU Int* 2005;96:514–20.
- 41.- Youssef E, Tekyi-Mensah S, Hart K, Bolton S, Forman J. Intermittent androgen deprivation for patients with recurrent/metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:e119–23.
- 42.- Calais da Silva FE, Goncales F, Santos A, et al. Evaluation of quality of life, side effects and duration of therapy in a phase 3 study of intermittent monotherapy versus continuous androgen deprivation [abstract 540]. Presented at: 23rd Annual Congress of the European Association of Urology; March 26–29, 2008; Milan, Italy.

14. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE H. E. CMN "MANUEL ÁVILA CAMACHO" PUEBLA
SERVICIO DE UROLOGÍA



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"TERAPIA DEPRIVACION ANDROGÉNICA INTERMITENTE EN PACIENTES
CON CÁNCER DE PRÓSTATA"

NOMBRE: _____ EDAD: _____

AFILIACIÓN: _____

TIEMPO DE EVOLUCIÓN: _____

TIEMPO ADMINISTRACION TERAPIA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA
CONTINUA _____

PARACLÍNICOS

APE INICIAL _____

APE PREVIO INICIO TDA INTERMITENTE _____

APE AL SUSPENDER LA PREVIO A REINICIO DE TERAPIA ANDROGÉNICA
CONTINUA _____

TIEMPO DURACIÓN TDA INTERMITENTE _____

TESTOSTERONA PREVIO INICIO TDA INTERMITENTE _____

TESTOSTERONA AL SUSPENDER TDA INTERMITENTE _____

REPORTE HISTOPATOLÓGICO

FECHA: _____ FOLIO: _____

GLEASON: _____

TIEMPO ADMINISTRACION TERAPIA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA

CONTINUA _____

SEGUIMIENTO

FECHA	APE

LOS SOFOCOS HAN MEJORADO _____ EMPEORADO _____

DESAPARECIERON _____ IGUAL _____

GINECOMASTIA SI _____ NO _____

MASTALGIA _____ SI _____ NO _____

HA TENIDO FRACTURAS(PATOLOGICAS) DURANTE EL TRATAMIENTO

CON TERAPIA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA SI _____ NO _____

DURANTE EL TRATAMIENTO, SE MANTUVO MISMO PESO _____

AUMENTO _____ DISMINUYO _____

15. CONSENTIMIENTO INFORMADO

No aplica por tratarse de un estudio descriptivo.

MÉXICO

GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas

Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octubre Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA 05/05/2014

DR. ALEJANDRO PRIEGO NIÑO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

DESCRIPCIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA INTERMITENTE EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2014-2101-73

ATENTAMENTE

DR.(A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL