



**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL «GRAL.
DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO»
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA**

**“SEGURIDAD Y EFICACIA DEL EMPLEO DE ANÁLOGO LHRH (ACETATO DE
LEUPRORELINA 45 MG) SEMESTRAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLES TRATADOS DEL 2017-
2021 EN HEP IMSS PUEBLA ”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
UROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. JESÚS DARÍO MORGAN TOLEDO**

**DIRECTORES DE TESIS:
DR. CARLOS ALBERTO LÓPEZ BERNAL
DR. ELIESER FERNÁNDEZ VIVAR**

REGISTRO DEL PROTOCOLO: R-2022-21-01-068



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

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

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

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.

Agradecimientos:

A Tute, mi todo.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.

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

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEY 002 2018073

FECHA Lunes, 07 de noviembre de 2022

Dr. CARLOS ALBERTO LOPEZ BERNAL

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SEGURIDAD Y EFICACIA DEL EMPLEO DE ANÁLOGO LHRH (ACETATO DE LEUPRORELINA 45 MG) SEMESTRAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLES TRATADOS DEL 2017-2021 EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES IMSS PUEBLA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-2101-068

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21018
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055

Registro CORBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Jueves, 03 de noviembre de 2022

Dr. CARLOS ALBERTO LOPEZ BERNAL

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SEGURIDAD Y EFICACIA DEL EMPLEO DE ANÁLOGO LHRH (ACETATO DE LEUPRORELINA 45 MG) SEMESTRAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLES TRATADOS DEL 2017-2021 EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES IMSS PUEBLA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional.
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidenta del Comité de Ética en Investigación No. 21018

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 20 de Enero del 2023

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. Eliseo Fernández Vivar
Dr. Carlos Alberto López Bernal

DE LA TESIS TITULADA: "Seguridad y eficacia del empleo de análogo LHRH (acetato de leuporelina 45mg) semestral en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensibles tratados del 2017-2021 en HEP IMSS Puebla".

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Dr. Jesús Darío Morgan Toledo

DE LA ESPECIALIDAD: Urología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2022-21-01-068

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Carlos Alberto López Bernal
Médico: 99285420, Ced. Prof. 8976686
Ced. Esp. 12211366
Ced. Sub. 12464922
Encargado del depto.
Clínico de Gastrocirugía
20/01/2023

Dr. Eliseo Fernández Vivar





CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 20 de enero de 20 23.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Jesús Darío Morgan Toledo, en mi
calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de
Urología de fecha 2019-2023
manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis
titulado Seguridad y eficacia del empleo de análogo
LHRH (acetato de leuprorelina 45mg) semestral en
el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata
hormonosensible, tratados del 2017-2021 en HEP
IMSS Puebla, el cual ha sido asesorado por el (los)
doctor
(es) Elisier Fernández Vivar, Carlos Alberto López
Bernal en las instalaciones del Instituto Mexicano del
Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología,
resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé
contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos
de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en
consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del
Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se
reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro
Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que
mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi
participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Jesús Darío Morgan Toledo
Nombre y firma

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Resumen: | 8 |
| 1.- Antecedentes | 10 |
| 1.1 Antecedentes generales | 10 |
| 1.1.1-Anatomía de la próstata | 10 |
| 1.1.2 Definición de cáncer de próstata | 10 |
| 1.1.3. Epidemiología del cáncer de próstata | 10 |
| 1.1.4. Factores de riesgo: | 11 |
| 1.1.5 Diagnóstico del cáncer de próstata. | 11 |
| 1.1.6 Estadificación | 12 |
| 1.1.7. Tratamiento del cáncer de próstata | 12 |
| 1.1.8. Uso de leuprorelina en el tratamiento de cáncer de próstata. | 13 |
| 1.1.9. Complicaciones y efectos adversos. | 13 |
| 1.2.- Antecedentes específicos | 14 |
| 2.- Planteamiento del problema | 15 |
| 3.- Justificación | 15 |
| 4.- Material y métodos: | 16 |
| 5. Resultados | 19 |
| 6. Discusión | 28 |
| 7. Conclusión | 31 |
| 8. Bibliografía | 32 |
| 9. Anexos | 34 |

Resumen:

Título: “SEGURIDAD Y EFICACIA DEL EMPLEO DE ANÁLOGO LHRH (ACETATO DE LEUPRORELINA 45 MG) SEMESTRAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLES TRATADOS DEL 2017-2021 EN HEP IMSS PUEBLA”

Autores: Dr. Carlos Alberto López Bernal, Dr. Elieser Fernández Vivar, Dr. Jesús Darío Morgan Toledo.

Introducción: El cáncer de próstata caracteriza por ser una enfermedad con periodo de latencia largo, condicionando que muchos pacientes sean asintomáticos, el espectro clínico amplio comprende síntomas del tracto urinario inferior de intensidad variable o hasta casos con linfedema de miembros pélvicos secundario a crecimiento ganglionar regional, dolor óseo por extensión tumoral e inclusive síndrome medular por compresión de medula espina

La introducción de terapia de deprivación androgénica en el cáncer de próstata indeoendientemente del estadio clínico en que se encuentre, se ha convertido en el pilar de tratamiento en aquellos pacientes hormonossensibles, con un tiempo prolongado para desarrollo de resistencia de la castración; permitiendo la reducción del tiempo de recurrencia.

Objetivo: Conocer la seguridad y eficacia del empleo de un agonista de LHRH semestral en pacientes con cáncer de próstata hormonossensible tratados en la UMAE Manuel Ávila Camacho del periodo 2017-2021.

Material y métodos: Estudio comparativo, de impacto, observacional, transversal, retrolectivo y homodémico, en el que se incluirán pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata hormonossensibles, tratados mediante análogo LHRH (leuprorelina 45 mg semestral) en el periodo 2017: 2021.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva. Se compararon valores de antígeno prostático específico obtenido en las diferentes evaluaciones, a los 6, 12, 24, 36, 48 meses con la prueba de Friedman para muestras relacionadas, obteniendo un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se estudiaron 75 pacientes, En cuanto a las modalidades terapéuticas reportadas en esta serie, 32 pacientes (42 %) fueron sometidos a radioterapia radical. Unicamente 6 pacientes (8 %) en esta serie fueron tratados con prostatectomía radical. 37 pacientes (49.3%) no se llevó terapia con intento curativo. 5 pacientes (6.7 %) presentaron resistencia a la castración durante el tratamiento, lo cual requirió escalar a segunda línea terapéutica.

Solo un paciente (1.3 %) presentó evento adverso cardiovascular con el desarrollo de cardiopatía isquémica.

Conclusión:

La administración de acetato de leuprorelina 45 mg semestral en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible, es eficaz en el control guiado con antígeno prostático específico. Consideramos se puede administrar de manera segura; sin embargo, se requiere ampliar la muestra de pacientes.

Palabras clave: Cáncer de próstata, hormonosensible, análogo LHRH, leuprorelina, efectos adversos cardiovasculares, resistencia a la castración.

1.- Antecedentes

1.1 Antecedentes generales.

1.1.1-Anatomía de la próstata

La próstata es la glándula sexual accesoria más grande en el hombre, siendo un órgano fibromuscular, en un 30% y glandular 70%, constituida por células epiteliales y secretoras cilíndricas, dividiéndose en zonas de acuerdo con McNealen en 1978 en: zona transicional, central, periférica y estroma fibromuscular anterior; siendo la zona periférica donde se presenta el 70-80 % y zona central de 1-2% de los adenocarcinomas (1).

1.1.2 Definición de cáncer de próstata.

El cáncer de próstata caracteriza por ser una enfermedad con un periodo de latencia largo generalmente condicionado por un crecimiento tumoral lento, con una traducción clínica de pacientes asintomáticos predominantemente en etapas tempranas, y en casos más avanzados llegando a presentar alteración del calibre del chorro de la micción, nocturia, tenesmo vesical o hasta casos con linfedema miembros pélvicos secundario a crecimiento ganglionar regional, dolor óseo por extensión tumoral e inclusive pérdida de la movilidad de extremidades por síndrome medular por compresión de medula espinal. (5)

1.1.3. Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en los hombres a nivel mundial, con una incidencia de 83.4% y una mortalidad del 13% hasta el año 2020 (2); siendo la neoplasia más común y la quinta más agresiva entre los hombres en todo el mundo. Observando tasas altas de incidencia en Norteamérica, Australia y Europa central (1). De acuerdo con las estadísticas de Globocan para México sobre la incidencia y mortalidad se reporta de 27.3 por 100,000 habitantes y 11.3 por cada 100,000 habitantes respectivamente; tendiendo así su mayor impacto sobre la salud pública al posicionarse como el cáncer de mayor prevalencia, llegando a superar el cáncer de pulmón. (1,3)

1.1.4. Factores de riesgo:

Actualmente, existen factores de riesgo para el desarrollo de cáncer prostático, siendo el principal la edad, tal como lo demuestra el estudio ERSPC donde define la edad de mayor riesgo entre 55 a 69 años, así mismo el estudio PIVOT que define 45 años como edad de aumento de riesgo de padecer cáncer de próstata siempre que exista un antecedente familiar; siendo la historia familiar un factor con mayor asociación para padecer la enfermedad: familiares de primer grado que el padre falleciera por cáncer de próstata representa un RR 2.0, hermano diagnosticado antes de los 60 años RR 3.3, dos hermanos diagnosticados RR 6.3, padre y hermanos diagnosticados el riesgo aumenta hasta 9.7(4,5). Genéticamente se ha observado variantes en la región 8q24 en el cromosoma 8 de diferentes poblaciones con cáncer de próstata; así mismo, poblaciones con mutaciones del BRCA-2 aumentan el riesgo de un cáncer más agresivo y desarrollo a una edad temprana. Entre los factores ambientales encontramos síndrome metabólico, factores dietéticos (alcohol y vitamina D; con una asociación en forma de U) y el tabaquismo activo ha mostrado un riesgo de RR 1.4. (4)

1.1.5 Diagnóstico del cáncer de próstata.

Con relación a su diagnóstico; encontramos el tacto rectal, determinación de niveles de antígeno prostático en sangre, biopsia y estudios de imagen; como se describió previamente el cáncer de próstata se diagnostica predominantemente en zonas periféricas, por lo que posible detectarlos mediante tacto rectal (aumento de consistencia, alteración de los bordes, irregularidades o presencia de nódulos en su superficie), dando hasta un diagnóstico en 18% de los casos con un tacto rectal independientemente del valor de antígeno prostático en sangre. (5,6)

El valor del antígeno prostático correlaciona con el riesgo de cáncer de próstata; en conjunto con volumen prostático, velocidad de aumento (>0.75 ng/ml por año con sensibilidad 72% y especificidad 95%), rangos específicos de edad-APE (Tabla 1) y porcentaje libre de APE (teniendo un mayor rango de predicción positiva,

cuando los valores de antígeno protático van de 4 a 10 ng/ml; Tabla 2.); esto en conjunto siendo un estándar en el diagnóstico temprano de cáncer de próstata (7)

1.1.6 Estadificación

La exploración digitorectal, antígeno prostático, además de la biopsia prostática, nos permitirá dar información patológica y por ende, su estratificación con base en la escala Gleason (Tabla 3) y la clasificación TNM (Tabla 4), los cuales determinarán estudios de extensión para una clasificación integral, así como el tratamiento que se ofrecerá (Tabla 5)

1.1.7. Tratamiento del cáncer de próstata

Esta patología es considerada como un modelo de enfermedad al entrelaza los factores ambientales, genéticos y hereditarios para su origen, considerando a los andrógenos como los principales reguladores del crecimiento y actividad del cáncer de próstata, evidenciándose por primera vez en la década de los 40s por las investigaciones llevadas a cabo por Dr. Charles Hugging y Dr Clarence Hodges, al demostrar el retraso de la progresión del cáncer de próstata al inhibir los andrógenos.

Es por ello, que la terapia supresora de andrógenos o terapia hormonal tiene como objetivo la reducción de hormonas androgénicas (principalmente testosterona y dihidrotestosterona); siendo la principal fuente a nivel de los testículos. Teniendo las indicaciones para la terapia de deprivación androgénica: en la enfermedad en estadios localizados, como tratamiento neoadyuvante concomitante y/o adyuvante junto a la prostactectomía radical en sus modalidades abierta, laparoscópica pura o asistida por robot o radioterapia. (6,8).

Teniendo que la terapia de deprivación androgénica adyuvante posterior a la administración de radioterapia, de acuerdo con los estudios RTOG 92-02 trial donde se administró 4 meses vs 28 meses, la supervivencia global fue de 81% vs 70.7% respectivamente, posteriormente en otro estudio se administró terapia de deprivación

ción androgénica 18 vs 36 meses en pacientes con cap de alto riesgo, donde la supervivencia global a 5 años fue de 86% vs 91% respectivamente. Convirtiéndose en el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de próstata hormonosensible (tanto pacientes en etapa local como metastásica).

1.1.8. Uso de leuprorelina en el tratamiento de cáncer de próstata.

En el tratamiento de cáncer prostático, encontramos los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina natural (LHRH), los cuales actúan inhibiendo la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprimiendo la esteroidogénesis testicular en el varón; por lo que en pacientes donde no se logra una adecuada supresión con hormonoterapia en monodroga (ej. Bicalutamida) se adicionará una terapia hormonal; observándose esto en un estudio fase III, donde se administró acetato de leuprolide 22.5m g trimestral; con el objetivo de analizar niveles de testosterona, donde se documentó la castración de niveles de testosterona (definida como niveles menores de 50 ng/dl) en el 96.8% de los pacientes (7). Otro estudio realizado en el 2021, se comparó leuprolide (3.75 mg, 7.5 mg) vs gosereline (3.6 mg) no encontrándose diferencias significativas entre ambos medicamentos, pero sí lográndose niveles de castración de testosterona; siendo los principales efectos secundarios observados fatiga hasta en un 9.8%, dolor en el sitio de aplicación 9.2% y bochornos hasta en 77%. (9)

La terapia de deprivación androgénica ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia, retrasar la progresión del cáncer, incluso mitigar los síntomas asociados. (10)

1.1.9. Complicaciones y efectos adversos.

Por otra parte, el empleo de agonistas LHRH conlleva un riesgo elevado de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria, incluso a los 4 meses del uso de la terapia de deprivación androgénica, dicho riesgo puede persistir incluso posterior al retiro farmacológico. (11)

Es por esta razón por lo que se recomienda una evaluación del riesgo cardiovascular al inicio del empleo de terapia de derivación androgénica y seguimiento adecuado de pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes (12).

De manera histórica, se ha definido un umbral de castración, cuando se alcanzan niveles menores de 50 ng/dl, en estudios contemporáneos se ha propuesto un umbral más bajo de 20 ng/dl, el cual ha mostrado una tasa de supervivencia cáncer específica, así como desarrollo de resistencia a la castración. (13)

1.2.- Antecedentes específicos

Se ha documentado ampliamente el papel importante del efecto hormonal en el desarrollo de la aparición del cáncer de próstata, es por eso que la comprensión de las vías moleculares de señalización propició el desarrollo de diversas dianas terapéuticas, como alternativa a la orquiectomía simple bilateral.(14)

En un estudio llevado a cabo por Suzuki y colaboradores, donde comparó presentaciones de leuprorelina de empleo trimestral y semestral (81 y 79 pacientes respectivamente), se observó la no inferioridad para mantener la supresión de testosterona en niveles de castración hasta por 48 semanas. (15)

En otro estudio, llevado a cabo por Spitz y colaboradores, donde analizó la seguridad y eficacia del empleo de acetato de leuprorelina de 45 mg en pacientes con cáncer de próstata, se documentó los niveles de castración en la semana 4, manteniendo su efecto hasta la semana 24, sin documentar aumento del valor de antígeno prostático. El efecto adverso más frecuente reportado fue la rubefacción en más de la mitad de los pacientes. (16).

El objetivo general del presente estudio es conocer la seguridad y eficacia del empleo de un agonista de LHRH semestral en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible tratados en la UMAE Manuel Ávila Camacho del periodo 2017-2021.

2.- Planteamiento del problema

El cáncer de próstata representa la neoplasia más común diagnosticada y tratada por el urólogo, el cual a lo largo del tiempo, han contado con diversas opciones de tratamiento, las cuales implican castración quirúrgica o terapia farmacológica siendo parte fundamental durante todos los estadios clínicos de la enfermedad el bloqueo androgénico con antagonista LHRH y agonistas LHRH, actualmente contamos con diversas presentaciones estos últimos que permiten administrarse de manera mensual, trimestral o semestral.

Es bien sabido que la edad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de próstata, lo mismo que para la aparición de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, cardiopatía isquémica, eventos vasculares cerebrales, lo cual podría limitar el empleo del bloqueo androgénico total.

Por este motivo nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la seguridad y eficacia del empleo de análogo LHRH (acetato de leuprorelina 45 mg) semestral en el tratamiento de cáncer de próstata hormonosensible tratados del 2017-2021 en UMAE IMSS Puebla?

3.- Justificación

De acuerdo con las estadísticas de GLOBOCAN 2020, el cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial, y de acuerdo a estudios PIVOTE, el empleo de tratamiento de deprivación androgénica ha permitido una supervivencia global mayor en estos pacientes.

Actualmente, la introducción de terapia de deprivación androgénica en el cáncer prostático, se ha convertido en el pilar de tratamiento en aquellos pacientes hormonosensibles, con un tiempo prolongado para desarrollo de resistencia de la cas-

tración; siendo así que la terapia combinada nos permite la reducción del tiempo de recurrencia.

Estudios previos han establecido un beneficio en la supervivencia global con el uso de ADT en aquellos pacientes con enfermedad de alto riesgo y/o enfermedad localmente avanzada, siendo unas SG a 10 años de 26 y 24%, respectivamente.

Es por ello, que en este estudio se pretende evaluar la eficacia y seguridad de un agonista de LHRH (Leuprorelina) en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible; el tiempo de desarrollo de resistencia a castración, tiempo de desarrollo de recurrencia y efectos adversos.

4.- Material y métodos:

Se realizó un estudio comparativo con las siguientes características: Observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo, homodémico. La información para este trabajo de investigación se obtuvo de expedientes clínicos de pacientes con cáncer de próstata hormonosensibles, tratados con análogo LHRH semestral (leuprorelina 45 mg) semestral.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes derechohabientes, mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata diagnosticados mediante biopsia transrectal de próstata, resección transuretral de próstata, prostatectomía simple, o en algún otro sitio metastásico extraóseo. Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata bioquímico, con antígeno prostático elevado, (sin reporte histopatológico, pero con evidencia en gammagrama óseo de lesiones líticas o blásticas. Pacientes que recibieron terapia de deprivación andro-

génica total con análogo de LHRH (acetato de leuprorelina 45 mg) semestral. Pacientes con expediente clínico completo.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con falta de apego al tratamiento o que hayan perdido seguimiento. Los criterios de eliminación fueron: Pacientes que hayan fallecido durante el tratamiento con análogo LHRH.

Las variables que se estudiaron fueron: Edad, estado funcional inicial, comorbilidades, antígeno prostático específico inicial, a los 6, 12, 24, 36, 48; método de diagnóstico, estadio clínico, asociación con antiandrógeno (bicalutamida), modalidad terapéutica (prostatectomía radical, radioterapia radical o paliación), resistencia a la castración, desarrollo de evento adverso cardiovascular.

Se consideró valor de antígeno prostático elevado de acuerdo a la terapéutica empleada o en ausencia de ella.

En pacientes que fueron sometidos a radioterapia como una determinación confirmatoria de APE > 2 ng/ml por encima del nadir obtenido posterior al inicio de la radioterapia radical.

Se consideró valor de antígeno prostático específico elevado en pacientes sometidos a prostatectomía radical como un valor de APE > 0.2 ng/ml al mes del procedimiento quirúrgico.

Se consideró valor de antígeno prostático específico elevado en pacientes metastásicos en contexto paliativo en aquellos pacientes con valor de APE > 10 ng/ml.

Resistencia a la castración: Tres elevaciones consecutivas de APE con una semana de diferencia que supone incremento > 50 % sobre el nadir.

Se llenó la hoja de recolección de datos mediante el expediente clínico del paciente.

1. Fue evaluado por el CLISS 2101, se obtuvo registro por el Comité de Ética e Investigación.
2. Se acudió al servicio de urología, donde se obtuvo de una base de datos, pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, se identificaron aquellos que se consideraron hormonosensibles y fueron tratados mediante análogo LHRH (leuprorelina 45 mg) semestral en el periodo comprendido de 2017-2021.
3. Se recopilaron las variables de estudio, y se vertieron en la hoja de recolección de datos. Posteriormente se agregaron al programa de Excel y fueron tabulados en el programa estadístico SPSS v. 24 para Windows.
4. Se clasificó cada variable para su análisis estadístico.
5. Se analizaron los resultados y se comentaron las conclusiones.

Se utilizó estadística descriptiva. Se compararon valores de antígeno prostático específico obtenido de las diferentes evaluaciones, a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses con la prueba de Friedman para muestras relacionadas, obteniendo un valor de p 0.000. Todos los análisis se realizaron con la ayuda del software SPSS, versión 24 para Windows.

Este estudio de Investigación fue aprobado por el comité de Investigación en salud y se llevó a cabo de acuerdo a los lineamientos estipulados en el Reglamento de la Ley General de Salud, Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Reglamento Federal (Título 45, Sección 46), y Declaración de Helsinki.

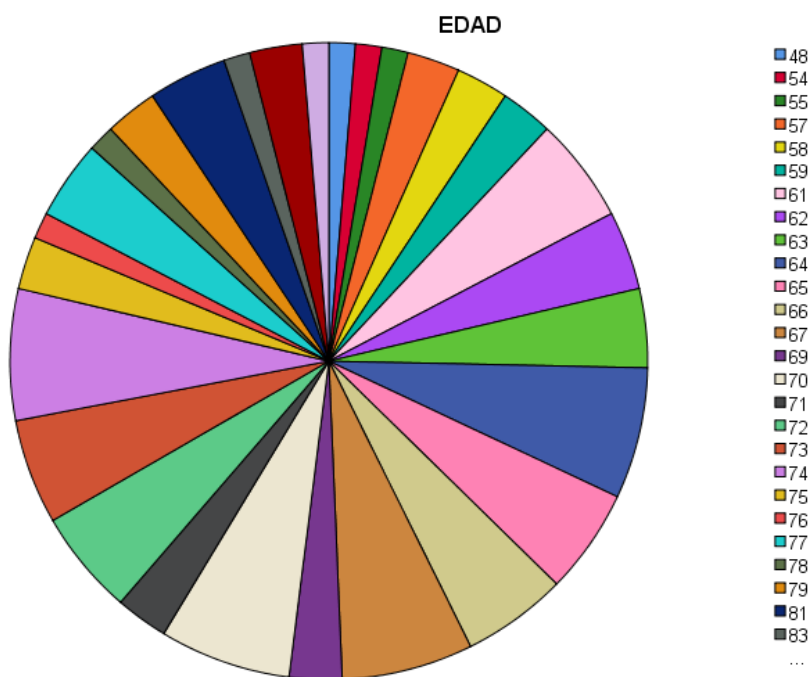
En este estudio se realizó intervención sobre los pacientes, por lo cual se considera un estudio de “Riesgo mínimo” para el paciente.

5. Resultados

En el presente estudio, se analizaron 75 pacientes masculinos con diagnóstico de cáncer de próstata hormonosensible.

Se analizaron variables demográficas, histopatológicas y bioquímicas, así como desenlace cardiovascular para la seguridad y efectividad por los niveles de APE y esto arrojando los siguientes datos:

Demográficamente, las edades de diagnósticos la mínima reportada fue de 48 años, la máxima de 89 años, la edad más común reportada de diagnóstico fue de 74 y 64 años (con 5 pacientes cada uno).



Gráfica 1. Edad.

El 32 % de los pacientes analizados no presentaban comorbilidades. Hipertensión arterial sistémica fue la más reportada en el 41.3 % de los pacientes.

COMORBILIDADES

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|---|------------|------------|----------------------|-------------------------|
| Válido | HIPERTENSIÓN ARTERIAL | 21 | 28.0 | 28.0 | 28.0 |
| | DIABETES MELLITUS,HIPERTENSIÓN ARTERIAL | 8 | 10.7 | 10.7 | 38.7 |
| | DIABETES MELLITUS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL, CARDIOPATÍA | 1 | 1.3 | 1.3 | 40.0 |
| | HIPERTENSIÓN ARTERIAL,CARDIOPATÍA | 1 | 1.3 | 1.3 | 41.3 |
| | DIABETES MELLITUS | 9 | 12.0 | 12.0 | 53.3 |
| | DIABETES MELLITUS, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA | 2 | 2.7 | 2.7 | 56.0 |
| | CARDIOPATÍA | 2 | 2.7 | 2.7 | 58.7 |
| | ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA | 4 | 5.3 | 5.3 | 64.0 |
| | SIN COMORBILIDADES | 24 | 32.0 | 32.0 | 96.0 |
| | NO REPORTADO | 3 | 4.0 | 4.0 | 100.0 |
| | Total | 75 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla de comorbilidades.

En relación al antígeno prostático específico inicial, en 25 de los pacientes (33.3 %) en esta serie fue mayor de 20- 99. Seguido de 21 pacientes (28 %) con valor inicial mayor de 100. Catorce pacientes (18.6 %) con valor entre 10 y 20. Siete pacientes (9.3%) presentaron valores iniciales de entre 4-10. Únicamente 3 pacientes (4%) en esta serie presentaron valor de APE inicial < 4 ng/ml.

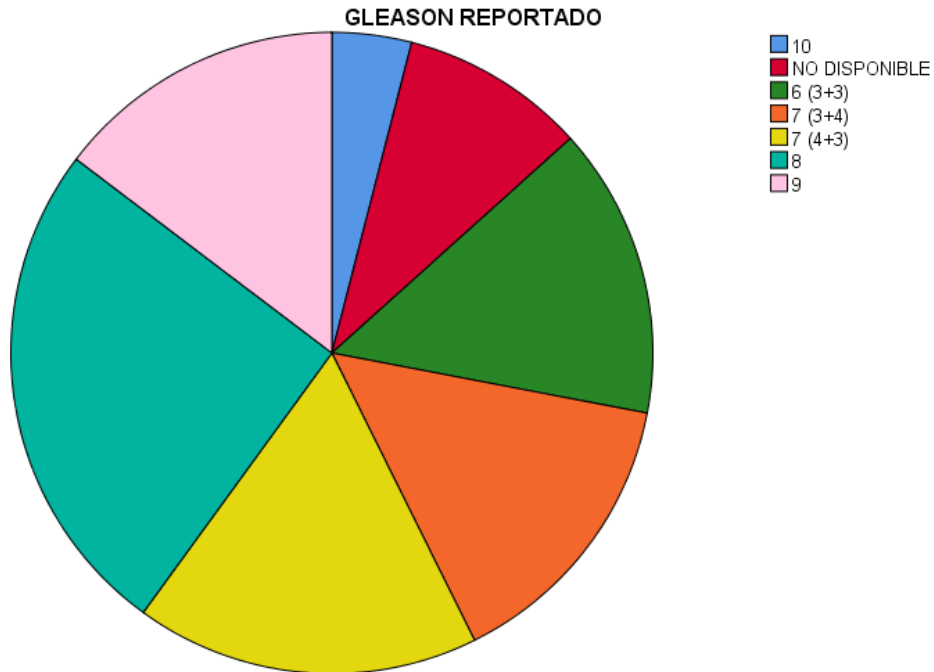
El método de diagnóstico más reportado fue a través de biopsia transrectal de próstata en 53 pacientes (70.7 %) de la muestra analizada, seguido de la resección transuretral de próstata en 14 pacientes (18.7 %). Un paciente de esta muestra fue diagnosticado a través del producto de prostatectomía simple. Cinco pacientes (6.7 %) debutaron en un contexto bioquímico, es decir, antígeno prostático específico elevado aunado a gammagrama óseo positivo, dos de estos pacientes presentaron síndrome medular. Dos pacientes debutaron con metástasis (extra ósea) a ganglios cervicales e inguinal.

DIAGNÓSTICO

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-----------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | BTRP | 53 | 70.7 | 70.7 | 70.7 |
| | RTUP | 14 | 18.7 | 18.7 | 89.3 |
| | PROSTATECTOMÍA SIMPLE | 1 | 1.3 | 1.3 | 90.7 |
| | BIOQUÍMICO | 5 | 6.7 | 6.7 | 97.3 |
| | METASTÁSICA | 2 | 2.7 | 2.7 | 100.0 |
| | Total | 75 | 100.0 | 100.0 | |

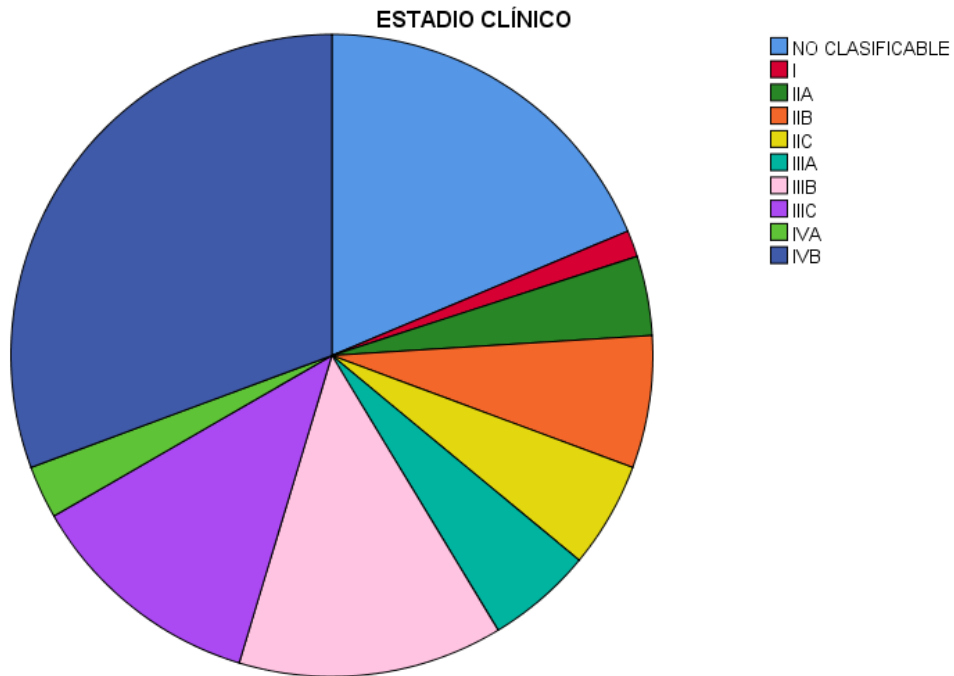
Tabla de método diagnóstico.

El puntaje de Gleason más reportado fue 8 (4+4, 5+3), en 19 pacientes (25.3 %), seguido de Gleason 7 (4+3) en 13 pacientes (17.3 %), Gleason 6 (3+3), Gleason 7 (3+4) y Gleason 9 (5+4) con 11 pacientes (14.7 %) cada uno. En esta serie únicamente 3 pacientes (4 %) obtuvo una puntuación de Gleason 10.



Gráfica 2 Gleason reportado.

Respecto al estadio clínico, 23 de los pacientes (30.7 %) se encontraban en un estadio clínico IVB, seguido por 10 pacientes (13.3%) en estadio clínico IIIB y 9 pacientes (12%) en estadio clínico IIIC. Catorce pacientes (18.6 %) no estaban clasificados durante el momento del estudio.



Gráfica 3. Estadio clínico.

En cuanto a las modalidades terapéuticas reportadas en esta serie, 37 pacientes (49.3 %) fueron sometidos a radioterapia radical. Únicamente 6 pacientes (8 %) en esta serie fueron tratados con prostatectomía radical. En 32 pacientes (42.7%) no se llevó terapia con intento curativo.

Solo en uno de los pacientes no se realizó la asociación del bloqueo androgénico con bicalutamida.

Cinco pacientes (6.7 %) presentaron resistencia a la castración durante el tratamiento, lo cual requirió escalar a segunda línea terapéutica y valoración por oncología médica.

TERAPÉUTICA

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | PROSTATECTOMÍA RADICAL | 6 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| | RADIOTERAPIA RADICAL | 37 | 49.3 | 49.3 | 57.3 |
| | PALIATIVO | 32 | 42.7 | 42.7 | 100.0 |
| | Total | 75 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla de terapéutica empleada.

De los pacientes analizados a los 6 meses del inicio de la terapia de bloqueo androgénico total, solo un paciente (1.3 %) reportó valor de APE elevado, considerando resistente a la castración, constatado con valor de testosterona < 50 ng/dl.

RESISTENTE

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | SI | 5 | 6.7 | 6.7 | 6.7 |
| | NO | 70 | 93.3 | 93.3 | 100.0 |
| | Total | 75 | 100.0 | 100.0 | |

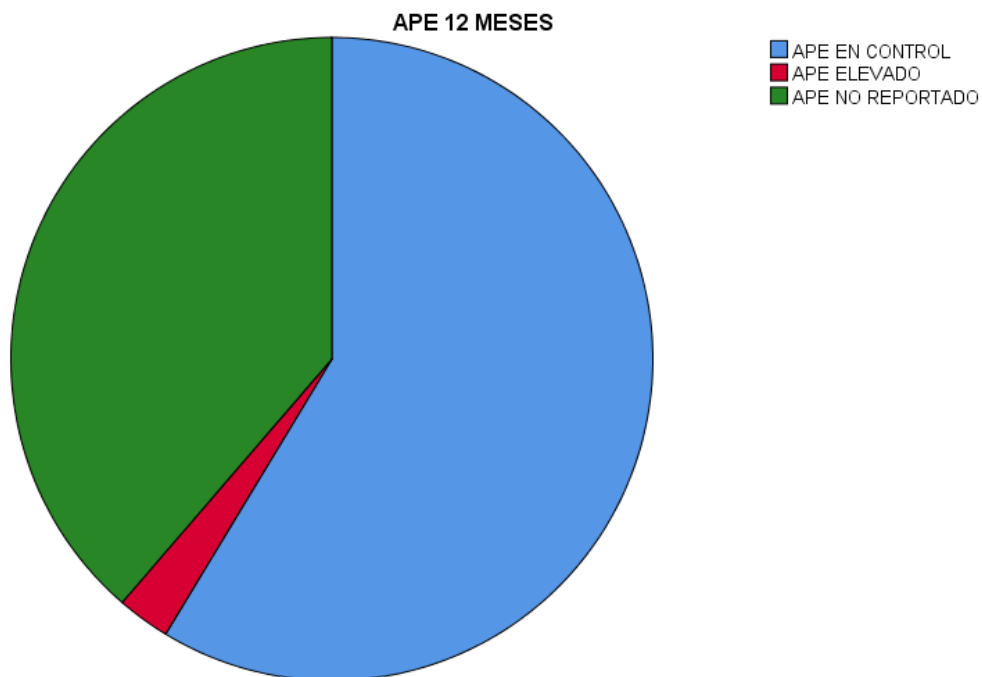
Tabla de resistencia a la castración.

Dos pacientes (2.7 %) obtuvo registrado un valor de APE elevado a los 12 meses, considerando resistencia a la castración, constatado con valor de testosterona < 50 ng/dl.

APE A LOS 12 MESES

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | APE EN CONTROL | 44 | 58.7 | 58.7 | 58.7 |
| | APE ELEVADO | 2 | 2.7 | 2.7 | 61.3 |
| | APE NO REPORTADO | 29 | 38.7 | 38.7 | 100.0 |
| | Total | 75 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla de pacientes con valor de APE registrado a los 12 meses.



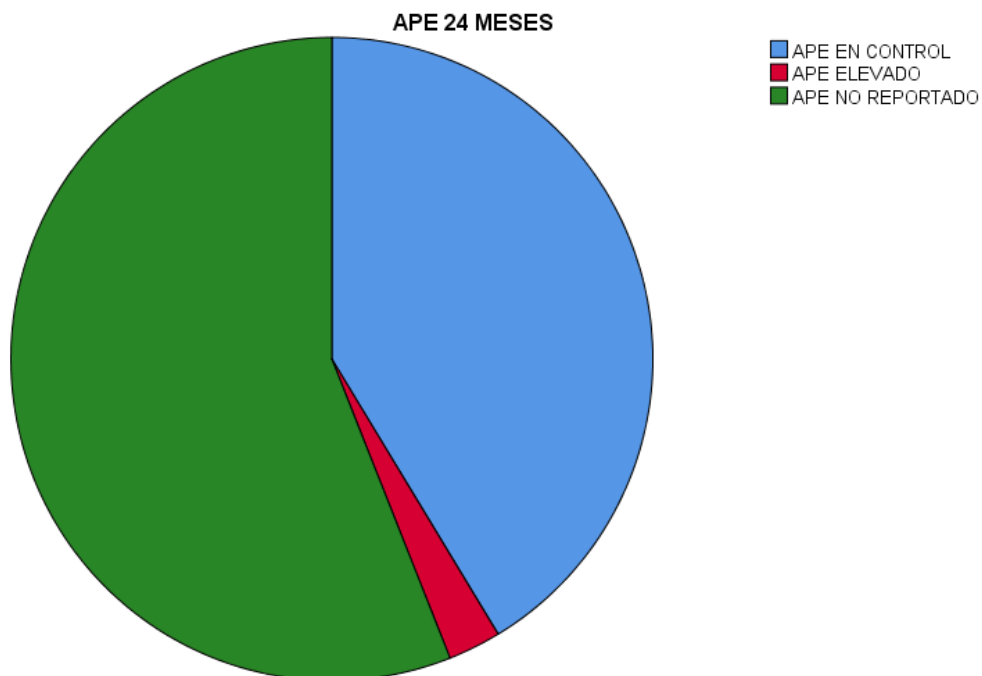
Gráfica 4. APE a los 12 meses.

Dos pacientes (2.7 %) obtuvieron registrado un valor de APE elevado a los 24 meses considerando resistencia a la castración, constatado con valor de testosterona < 50 ng/dl.

APE A LOS 24 MESES

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | APE EN CONTROL | 31 | 41.3 | 41.3 | 41.3 |
| | APE ELEVADO | 2 | 2.7 | 2.7 | 44.0 |
| | APE NO REPORTADO | 42 | 56.0 | 56.0 | 100.0 |
| Total | | 75 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla de pacientes con valor de APE registrado a los 24 meses.



Gráfica 5. APE a los 24 meses.

Ninguno paciente de los analizados en esta serie (salvo aquellos con resistencia a la castración demostrado en determinaciones previas), registró valor de APE elevado a los 36 y 48 meses.

Solo uno de los pacientes analizados mostró evento cardiovascular, con cardiopatía isquémica que requirió cambio a antagonista LHRH.

Para la estadística inferencial se compararon valores de APE obtenidos en las diferentes evaluaciones (inicial, a los 6, 12, 24, 36, y 48 meses) con la prueba de Friedman para muestras relacionadas, obteniendo un valor de $p < 0.05$. Comparando los valores de APE inicial y a los 6 meses se tuvo una $p 0.05$; entre los 6 y 12 meses el valor de $p 0.527$; entre el APE a los 12 y a los 24 meses se obtuvo una $p 1.000$; entre los 24 y 36 meses se tuvo $p 0.046$ y entre los 36 y 48 meses el valor de $p 0.317$.

Con ello se infiere mediante el análisis de las varianzas que existe diferencia estadísticamente significativa en la reducción del APE a los 6 a los 12 y a los 36 meses con el uso de la leuprelina que demuestran la eficacia del uso del mismo, el resto de diferencias entre las varianzas mediante la prueba de Friedman no muestran significado estadístico; sin embargo, estos valores se mantienen aun en el rango de los niveles de estabilidad bioquímica de la enfermedad.

6. Discusión.

El cáncer de próstata representa la entidad oncológica más común en el varón en el mundo occidental, a través de diversos estudios epidemiológicos a nivel mundial se ha demostrado el incremento en la detección, presumiblemente por la disposición herramientas diagnósticas, tanto estudios en suero (índice de salud prostática), orina (PCA 3), biopsia líquida (Confirm MDX), así como estudios de gabinete como la resonancia magnética multiparamétrica; que amplían aún las modalidades de diagnóstico y por ende al tratamiento oportuno, y supervivencia (1,3)

En México, desafortunadamente, existe escasa evidencia sobre estudios epidemiológicos que orienten hacia las características de nuestros pacientes, tratamientos y desenlaces oncológicos.

El cáncer de próstata es reconocida como una enfermedad hormonodependiente, desde los estudios clásicos de la década de los cuarentas, del siglo pasado, donde fue documentada la influencia de la testosterona en el desarrollo del cáncer de próstata, mismos estudios que sentaron las bases fisiopatológicas para la supresión hormonal, es por eso que el bloqueo androgénico total está recomendado en todas las etapas del cáncer de próstata (localizado, localmente avanzado o metastásico), mientras este sea hormonosensible. (14)

Los análogos LHRH, han sido empleados para diversas condiciones médicas tanto de hombres como en mujeres.

Específicamente en cáncer de próstata el empleo crónico de análogos LHRH, condiciona estimulación y regulación a la baja de los receptores GNRH, con posterior supresión de la hormona luteinizante (la cual se encarga de estimular a las células de Leydig para la producción de testosterona), con este mecanismo se propicia alcanzar valores de testosterona similares a la castración quirúrgica a las 4 semanas del empleo de los fármacos análogos LHRH. Desde la introducción al mercado farmacéutico, han existido diversas presentaciones de análogos LHRH,

y se han evaluado en términos de seguridad y eficacia del empleo de la presentación de empleo semestral, comparada con presentaciones trimestrales, como en el estudio llevado a cabo por Spitz y colaboradores donde estudiaron a 148 pacientes con cáncer de próstata hormonosensible alcanzando supresión de testosterona a partir de las 4 semanas y manteniendo un valor de supresión hasta las 48 semanas, independiente del estadio clínico, índice de masa corporal o la raza. En esta serie, el 4.6 % de los pacientes presentaron resistencia a la castración, la cual es menor comparado al 6.7 % reportada en nuestra serie, sin embargo, en la serie de Spitz, 101 pacientes se encontraban clasificados como estadio clínico II, comparados con nuestra población que el 30.7 % se encontraba en estadio clínico IVB. Otro dato muy importante, en la serie de Spitz fue que los patrones de Gleason más reportados fueron 6 y 7 en el 69 % de los pacientes, mientras, que en nuestra serie el patrón más reportado fue de 8. (16).

En esta misma serie de Spitz, no fueron documentados desenlaces cardiovasculares, únicamente descontrol glucémico significativo en un paciente con antecedente de DM 2, lo cual es sumamente importante ya que en nuestra serie fue la segunda comorbilidad más reportada en al menos 26.6 % de nuestros pacientes (16).

En la serie de Susuzki, en la cual analizaron 162 pacientes, distribuyendo 80 pacientes en el grupo de formulación trimestral vs 82 pacientes en el grupo de formulación semestral, documentando progresión de la enfermedad en 7.5 % de la población analizada. También se compararon desenlaces cardiovasculares, en la formulación de aplicación semestral documentando diabetes mellitus tipo 2 en el 7.4 %. (15).

En nuestra unidad se otorga atención mayoritaria a patologías oncológicas genitourinarias, siendo la más prevalente el cáncer de próstata. El bloqueo androgénico total se lleva a cabo con leuprorelina 45 mg administrado de manera semestral, aunado a el empleo de antiandrogénos de segunda generación con bicalutamida. Cabe mencionar que la administración del fármaco es realizada por personal de enfermería y residentes del servicio, lo cual asegura la adecuada disposición del

fármaco, evitando errores en la administración por parte del paciente, familiares o personal no habituado con el fármaco.

La presente investigación tuvo la intención de comparar la seguridad (en relación a la aparición de eventos cardiovasculares) , además la eficacia (en relación para mantener antígeno prostático en control) del empleo de análogo LHRH (leuprorelina 45 mg) semestral.

Con respecto a los resultados, el administrar análogo LHRH (leuprorelina 45 mg) semestral, posterior al diagnóstico de cáncer de próstata, obtuvo un adecuado control del valor de antígeno prostático específico medido a los 6,12,24,36 y 48 meses de tratamiento.

Se observó únicamente en 5 pacientes (6.7 %) desarrollo de resistencia a la castración durante el tratamiento, lo cual requirió valoración por oncología médica y escalar a segunda línea terapéutica con superantiandrógenos o inhibidor de CYP17.

Pese a que las guías internacionales recomiendan no administrar análogos LHRH en pacientes en contexto de cardiopatías, la gran población añosa, posee alguna comorbilidad, (hipertensión, DM2, ERC) que aumenta el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares; sin embargo, 2.6 % de los pacientes analizados presentaban ya cardiopatía isquémica y no mostraron empeoro de la condición clínica, solo un paciente en la serie, (sin comorbilidades) mostró cardiopatía isquémica 2 años posterior al inicio del tratamiento; por lo que fue necesario a cambio a antagonista LHRH (Degarelix).

Pese a los datos reportados en esta serie, la información debe usarse con cautela, por el sesgo condicionado por el tamaño del universo estudiado y proponemos que la muestra se aumente para ofrecer cambios estadísticos, así mismo selección adecuada de pacientes, su monitorización estricta de los efectos adversos y valoraciones pertinentes por equipos multidisciplinarios como medicina interna, cardiología, y oncología médica ya que es un fármaco disponible, de empleo se-

mestral, que logra mantener estabilidad bioquímica de la enfermedad sin aumentar considerablemente los efectos cardiovasculares.

7. Conclusión

La administración de acetato de leuprorelina 45 mg semestral en pacientes con cáncer de próstata hormosensible es eficaz en el control guiado con antígeno prostático específico hasta por 48 meses, posterior al inicio del tratamiento con un margen de seguridad aceptable, en pacientes incluso con antecedentes de enfermedades cardiovasculares se demuestra seguridad; esta información debe usarse con juicio por el sesgo condicionado por el tamaño de la muestra.

8. Bibliografía

1. Benavides P B YRA. Actualización en cáncer de próstata: generalidades y diagnóstico. *Medicina&Laboratorios*. 2012;18(7–8):333–54.
2. Global cancer observatory. Prostate Cancer fact sheet Globocan 2020. *Cancer today* [Internet]. 2020;419:119–20. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
3. Castillejos-molina RA, Gabilondo-navarro FB. *Mexico Zubiran*. 2016;58(2):279–84.
4. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. *Med Sci*. 2020;8(3):28.
5. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bergh RCN van den, Bolla M, Casteren NJ van, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update [Internet]. 2015;53(February):31–45. Available from: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2005/Pocket/Prostate_Cancer.pdf
6. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(9):1119–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
7. Shore ND, Guerrero S, Sanahuja RM, Gambús G, Parente A. A New Sustained-release, 3-Month Leuprolide Acetate Formulation Achieves and Maintains Castrate Concentrations of Testosterone in Patients With Prostate Cancer. *Clin Ther* [Internet]. 2019;41(3):412–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.01.004>
8. Aslam N, Nadeem K, Noreen R JAC. Prostate Cancer Prostate Cancer. *Abeloff's Clin Oncol 5/e* [Internet]. 2015;8(2):938–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9>
9. Silva ÉD, Ferreira U, Matheus W, Faria EF, Silva GD, Saito M, et al. Gosere-
lin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(4):1039–44.

10. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev* 2021 May 25;42(3):354-373.
11. Agarwal M, Canan T, Glover G, Thareja N, Akhondi A, Rosenberg J. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019 Aug 24;21(10):91.
12. Melloni C, Roe MT. Androgen deprivation therapy and cardiovascular disease. *Urol Oncol*. 2020 Feb;38(2):45-52. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.02.010. Epub 2019 Mar 14.
13. Saad F, Fleshner N, Pickles T, Niazi T, Lukka H, Pouliot F, Martins I, Klotz L. Testosterone Breakthrough Rates during Androgen Deprivation Therapy for Castration Sensitive Prostate Cancer. *J Urol*. 2020 Sep;204(3):416-426.
14. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, Miller K, Debruyne FMJ, Klotz L. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019 Mar;22(1):24-38. doi: 10.1038/s41391-018-0079-0. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30131604; PMCID: PMC6370592.
15. Suzuki, K., Namiki, M., Fujimoto, T., Takabayashi, N., Kudou, K., & Akaza, H. (2015). Efficacy and safety of leuprorelin acetate 6-month depot in prostate cancer patients: a Phase III, randomized, open-label, parallel-group, comparative study in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, *hyv149*. doi:10.1093/jjco/hyv149
16. Spitz A, Young JM, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Donnelly J, Chwalisz K. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Mar;15(1):93-9. doi: 10.1038/pcan.2011.50. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22025196; PMCID: PMC3278745.

9. Anexos.

Tabla 1.

| Age-specific reference ranges for serum PSA | | | |
|---|-------------------------|------------------|---------|
| Age range | Reference range (ng/ml) | | |
| | Caucasian | African American | Asian |
| 40–49 | 0.0–2.5 | 0.0–2.0 | 0.0–2.0 |
| 50–59 | 0.0–3.5 | 0.0–4.0 | 0.0–3.0 |
| 60–69 | 0.0–4.5 | 0.0–4.5 | 0.0–4.0 |
| 70–79 | 0.0–6.5 | 0.0–5.5 | 0.0–5.0 |

Reprinted with permission from Oesterling et al. [31].

Tabla 2. Probabilidad de cáncer prostático basado en PSA y porcentaje de PSA libre.

| PSA (ng/mL) | Probability of Cancer (%) | % free PSA | Probability of Cancer (%) |
|-------------|---------------------------|------------|---------------------------|
| 1.0 - 3.0 | | < 20 | 11 |
| 4.0 - 10.0 | 25 | 0-10 | 56 |
| | | 10-15 | 28 |
| | | 15-20 | 20 |
| | | 20-25 | 16 |
| | | > 25 | 8 |

PSA = prostate-specific antigen; % free PSA = percentage of free PSA.

Tabla 3. Escala Gleason

| Grade Group | Gleason Score | Gleason Pattern |
|--------------------|----------------------|------------------------|
| 1 | ≤6 | ≤3+3 |
| 2 | 7 | 3+4 |
| 3 | 7 | 4+3 |
| 4 | 8 | 4+4, 3+5, 5+3 |
| 5 | 9 or 10 | 4+5, 5+4, 5+5 |

Tabla 4. Estadificación TNM

| TUMOR (Clínico) | |
|------------------------|--|
| Tx | No se puede evaluar tumor primario |
| T0 | No hay evidencia de cáncer en la próstata |
| T1 | T1a: tumor se encuentra en el 5% del tejido prostático extirpado T1b: en mas del 5% del tejido prostático T1c: el tumor de encontró durante la biopsia, PSA elevado |
| T2 | T2a: tumor comprende la mitad de un lado de la próstata T2b: comprende mas de la mitad de un lado de la próstata pero no ambos lados T2c: el tumor ha crecido a ambos lados de la próstata |
| T3 | T3a: ha crecido a través de la próstata, ya sea en uno o ambos lados de la próstata (Extensión extraprostática) T3b: el tumor invadió vesículas seminales, conductos seminales |
| T4 | Tumor fijo o creciendo al interior de estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores o pared pélvica. |

| GANGLIO | |
|-------------------|--|
| NX | No se puede evaluar ganglios regionales |
| NO | No se disemino a los ganglios regionales |
| N1 | Se disemino a uno o varios ganglios regionales |
| METASTASIS | |
| MX | No se puede evaluar metástasis |
| M0 | Sin evidencia de metástasis |
| M1 | M1a: se diseminó a uno o varios ganglios no regionales o distantes M1b: se diseminó a huesos M1c: se diseminó a otra parte del organismo, con o sin afección ósea. |

Tabla 5. Estratificación de acuerdo a riesgo.

| GRUPO DE RIESGO | CARACTERISTICAS CLINICAS Y PATOLÓGICAS |
|------------------------|--|
| Muy bajo | T1c, Grupo Gleason 1. PSA < 10 ng/ml, menos de 3 fragmentos positivos en la biopsia o menos 50% cáncer en cada fragmento, densidad de PSA < 0.15 ng/ml/g |
| Bajo | T1-T2a. Gleason 1. PSA < 10 ng/ml |
| Intermedio | Favorable: 1 Factor de riesgo intermedio. Gleason 1 o 2, < 50% biopsias positivas Desfavorable: 2 o 3 factores de riesgo intermedio, Gleason 3, mas > 50% de biopsias positivas |
| Alto | T3a o grupo 4 o 5; o PSA mayor 20 ng/ml |
| Muy alto | T3b o 4. Gleason primario 5, dos o 3 características de alto riesgo, > 4 biopsias con grado 4 o 5. |

Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado

Fecha: 25 OCT 2022_



GOBIERNO DE
MÉXICO



SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACION DE UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL GENERAL DE DIVISIÓN "MANUEL ÁVILA CAMACHO" que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **SEGURIDAD Y EFICACIA DEL EMPLEO DE ANÁLOGO LHRH (ACETATO DE LEUPRORELINA 45 MG) SEMESTRAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLES TRATADOS DEL 2017-2021 EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES IMSS PUEBLA**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) (enlistar todos los que serán recolectados)

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **SEGURIDAD Y EFICACIA DEL EMPLEO DE ANÁLOGO LHRH (ACETATO DE LEUPRORELINA 45 MG) SEMESTRAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLES TRATADOS DEL 2017-2021 EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES IMSS PUEBLA** cuyo propósito es producto **tesis**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Jesús Darío Morgan Toledo
Categoría contractual: Residente de urología del 5to año.
Investigador(a) responsable Dr. Felises Fernández Vivar 99232405



10. Hoja de recolección de datos.

Folio: _____ Afiliación: _____

| | | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--|---|--------------------|
| Edad de diagnóstico | Menor de 50 años | 50 a 60 años | 60 a 70 años | 70 a 80 años | Mayor de 80 años |
| Estado funcional Inicial | 0-1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Estado funcional actual | 0-1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Comorbilidades | | | | | |
| APE inicial | Menor 4 ng/ml | 4-10 ng/ml | Mayor de 10 menor 20 ng/ml | Mayor de 20 menor a 100 ng/ml | Mayor de 100 ng/ml |
| Diagnóstico | Biopsia transrectal de próstata | Resección transuretral de próstata | Metastásico (sin APE previo, extra óseo) | Bioquímico (APE elevado con metástasis óseas) | |
| Gleason | 6 3+3 | 7 3+4 | 7 4+3 | 8 | 9 o 10 |
| Estadio clínico | I | II | III | IV | No clasificable |
| Fecha de inicio de leuprorelina | | | | | |
| Asociación con bicalutamida | | | | | |

| Terapia radical | Radioterapia | Prostatectomía radical | | | |
|-----------------------------|--------------|------------------------|--|--|--|
| APE a los 6 meses | | | | | |
| APE a los 12 meses | | | | | |
| APE a los 24 meses | | | | | |
| APE a los 48 meses | | | | | |
| Resistencia a la castración | | | | | |
| Eventos cardiovasculares | | | | | |