

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
CÁTEDRA SERVICIO DE UROLOGÍA

**EFICACIA DEL BLOQUEO ANDROGÉNICO TOTAL CONTINUO E
INTERMITENTE COMO TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
LOCALMENTE AVANZADO Y METASTÁSICO, EN LA CÁTEDRA – SERVICIO
DE UROLOGÍA DEL IAHULA, EN EL PERIODO JULIO 2017 – DICIEMBRE
2020.**

TUTOR:

Dr. José Enrique Machado

CO- TUTOR:

Dr. Jorge Díaz

AUTOR:

Dr. Irwin Araujo

Protocolo de Tesis presentado para optar al Título de **Médico Especialista en
Urología**

Mérida, marzo de 2021

**EFICACIA DEL BLOQUEO ANDROGÉNICO TOTAL CONTINUO E
INTERMITENTE COMO TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
LOCALMENTE AVANZADO Y METASTÁSICO, EN LA CÁTEDRA – SERVICIO
DE UROLOGÍA DEL IAHULA, EN EL PERIODO JULIO 2017 – DICIEMBRE
2020.**

www.bdigital.ula.ve

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR AL
TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

Autor: Dr. Irwin José Araujo Ramírez

Médico Cirujano de la Universidad de Los Andes. Residente de tercer año de la especialidad en Urología de la Universidad de los Andes.

Tutor: Dr. José Enrique Machado.

Médico Cirujano egresado de la Universidad de los Andes, Mérida – Venezuela. Cirujano Urólogo egresado de la Universidad de los Andes. Coordinador del postgrado en Urología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA).

Co-tutor: Dr. Jorge Díaz

Médico Cirujano egresado de la Universidad de los Andes, Mérida – Venezuela. Adjunto a la Cátedra – Servicio de Urología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA).

Asesor Estadístico: Yorman Paredes Márquez

Licenciado en Biología de la Universidad de Los Andes, Mérida – Venezuela. Profesor asistente de la Facultad de Medicina en el área de Bioestadística y Magister en Salud Pública de la Universidad de Los Andes.

Agradecimientos

En primer lugar, a Dios Todopoderoso, por acompañarme y dirigirme en cada momento. Gracias Padre.

A mi madre, por ser siempre un apoyo en cualquier momento y lugar, de verdad incondicional. Te amo.

A mi padre, por su colaboración y por dar ese consejo sabio cuando se necesitaba. Gracias Papá.

A mi hermano y colega, Henry Ramírez, por guiarme en este camino, por cada enseñanza desde el primer año en la Facultad, por estar siempre ahí cuando necesité un consejo, Gracias hermano.

A mi hermano, Edgar Araujo, porque, aunque tal vez él no lo entienda, siempre me ayuda desde la distancia, con cada enseñanza que recibí de él, cuando niño y adolescente. Gracias.

A mi hermanita, Maryely Araujo, por tanto apoyo, cada vez que lo necesité, por el amor que sentimos siempre de tu parte aún en la distancia. Gracias hermanita.

A ti, mi futura esposa, Yurleidy Otero Tunarosa, por acompañarme de la forma más incondicional, por siempre estar, por caminar conmigo, desde el primer hasta el último día, por compartir cada alegría y cada tristeza. Te amo.

A todos mis sobrinos, y a todos los niños de la familia: Yary, Bryan, Valentina, Mariangel, Elías y Matías, por ser la alegría de la familia en los momentos difíciles.

A la Cátedra-Servicio de Urología, a cada uno de mis maestros, y especialmente al Dr. José Enrique Machado, por cada consejo en el momento preciso.

Al Dr. Rafael Contreras por el apoyo brindado a lo largo del postgrado. Gracias Jefe.

Al Dr. Jorge Díaz, por apoyarnos sin más interés que enseñarnos, a mí, y a cada uno de mis compañeros, gracias por todo Doctor. Dios le pague y le recompense.

Al Profesor Yorman Paredes por su valiosa asesoría durante la elaboración de este trabajo.

A todos mis compañeros de postgrado, por el aprendizaje diario. Gracias.

A todo el personal del IAHULA.

EFICACIA DEL BLOQUEO ANDROGÉNICO TOTAL CONTINUO E INTERMITENTE COMO TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO Y METASTÁSICO, EN LA CÁTEDRA – SERVICIO DE UROLOGÍA DEL IAHULA, EN EL PERIODO JULIO 2017 – DICIEMBRE 2020.

Autor: Irwin Araujo

Fecha: marzo, 2021

Resumen

Objetivo: Determinar la eficacia del bloqueo androgénico total en los pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma Prostático Avanzado, sometidos a este tipo de tratamiento en la Cátedra - Servicio de Urología en el periodo enero 2018 – octubre 2020. **Método:** se realizó una investigación con enfoque cuantitativo, de tipo descriptivo y de corte retrospectivo. Se analizaron distintas variables: bloqueo realizado, medicamentos administrados, eficacia de cada tipo de bloqueo, comparando el bloqueo continuo con el bloqueo intermitente. La muestra estuvo constituida por todos los pacientes que acuden a nuestra Cátedra – Servicio de Urología, que cursaron con diagnóstico de Adenocarcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico, que hayan sido candidatos a bloqueo androgénico completo. La selección de la muestra se hizo mediante un muestreo no probabilístico a conveniencia del investigador. **Resultados:** No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en cuanto a edad, procedencia, score de gleason. Predominó el uso de goserelina + bicalutamida, sobre leuprolide + bicalutamida, en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en los valores de antígeno prostático al momento del diagnóstico, ni en el seguimiento hasta los 12 meses. Hubo diferencias en el valor de antígeno prostático en el seguimiento posterior de 18 a 30 meses. Fallecieron 7 pacientes en total, 5 de ellos por causa directa del cáncer de próstata, y 2 pacientes por otras causas. Todos los pacientes fallecidos pertenecían al grupo de bloqueo continuo, sin embargo, no se consideró estadísticamente significativo, por existir una diferencia importante en el número de individuos en cada uno de los grupos. La eficacia del bloqueo fue en el grupo continuo de 29% a los 30 meses y en el grupo intermitente fue del 100% para el mismo momento. **Conclusiones:** Demostró mayor eficacia en nuestra revisión, el bloqueo androgénico completo administrado bajo régimen intermitente, sobre aquel administrado de forma continua, evidenciada esta eficacia mediante la capacidad del bloqueo de mantener de forma más prolongada en el tiempo, el valor del antígeno prostático en valores por debajo de 4ng/ml.

Palabras clave: Cáncer de Próstata, bloqueo hormonal, bloqueo continuo, bloqueo intermitente.

Abstract

Objective: To determine the efficacy of total androgen blockade in patients with a diagnosis of advanced prostate adenocarcinoma, who underwent this type of treatment, in the urology service, in the period January 2018 - October 2020.

Method: an investigation with a quantitative approach was carried out, descriptive and retrospective. Different variables were analyzed: blockade performed, medications administered, efficacy of each type of blockade, comparing continuous blockade with intermittent blockade. The sample consisted of all the patients who attended the urology service, who had a diagnosis of locally advanced or metastatic prostatic adenocarcinoma, who had been candidates for complete androgen blockade. The selection of the sample was made by non-probabilistic sampling at the convenience of the researcher. **Results:** There were no statistically significant differences between groups, regarding age, origin, and gleason score. The use of goserelin + bicalutamide predominated, over leuprolide + bicalutamide, in both groups. There were no significant differences in prostate antigen values at the time of diagnosis, or at the 12-month follow-up. There were differences in the prostate antigen value at the 18 to 30-month subsequent follow-up. A total of 7 patients died, 5 of them directly due to prostate cancer, and 2 patients due to other causes. All the deceased patients belonged to a continuous block group, however, it is not considered statistically significant, as there is an important difference in the number of individuals in each of the groups. The efficacy of the block was 29% in the continuous group at 30 months and in the intermittent group it was 100% at the same time. **Conclusions:** In our review, complete androgen blockade administered under an intermittent regimen was shown to be more effective than that administered continuously. This efficacy was evidenced by the blockade's ability to maintain the prostate antigen value in values for a longer period of time. below 4ng / ml.

Keywords: Prostate Cancer, hormonal block, continuous block, intermittent block.

Índice de Contenido

Introducción	8
CAPITULO I	11
Planteamiento del problema	11
Formulación del Problema	11
Justificación	12
Alcances y limitaciones	13
CAPITULO II	16
Antecedentes de la Investigación	16
Marco Teórico	20
CAPITULO III	24
Enfoque, tipo y diseño de la Investigación	24
Población y muestra	24
Criterios de Inclusión	24
Criterios de Exclusión	24
Materiales y métodos	25
CAPITULO IV	26
Resultados	26
Discusión	33
CAPITULO V	37
Conclusiones	37
Recomendaciones	38
Referencias Bibliográficas	39

Introducción

El Adenocarcinoma de Próstata, considerado actualmente como la patología oncológica de mayor prevalencia en la población masculina, y la segunda causa de muerte oncológica en hombres a nivel mundial, es una enfermedad realmente compleja, siendo así que es una de las enfermedades más estudiadas a nivel mundial, y sobre la cual diariamente son publicados artículos, revisiones, avances en cuanto a su diagnóstico, pronóstico, manejo médico y quirúrgico.

Dependiendo de múltiples factores, como el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, estado general del paciente y partiendo de la individualización necesaria de cada paciente, se ofrecerán diversas opciones de tratamiento a cada uno de ellos.

Existe actualmente una diversidad de tratamientos, algunos con intenciones curativas, como la Prostatectomía Radical o la Radioterapia, indicados en la mayoría de los casos en pacientes con Adenocarcinoma Prostático localizado, así como tratamientos adyuvantes o paliativos en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad, como el adenocarcinoma prostático metastásico. Además, se describen muchas otras opciones de tratamiento, con grado de evidencia aceptable, y otros de más reciente aparición, que podrían considerarse aún experimentales, sin embargo, ya utilizados por urólogos a nivel mundial, así también, se describen técnicas nuevas que en algunos casos no se encuentran disponibles, o que no son frecuentemente utilizadas en países como el nuestro.

A pesar de la aparición de múltiples tratamientos novedosos, destinados al manejo de la enfermedad avanzada, el bloqueo androgénico farmacológico o quirúrgico, sigue considerándose en la actualidad como una opción terapéutica útil y eficaz en pacientes con enfermedad avanzada. Descrito por primera vez en 1941 por Huggins y Hodges, cuando se reconoce y se entiende el papel de los andrógenos en el desarrollo y progresión del Adenocarcinoma Prostático.

A lo largo del tiempo, en la medida que se ha venido utilizando este tipo de tratamientos basados en el bloqueo hormonal, se ha entendido de mejor manera los beneficios y desventajas de los mismos, por lo que se han descrito distintas formas de administración. Desde bloqueos androgénicos parciales o completos, mediante la utilización en los bloqueos parciales de un medicamento de acción central, dirigido al eje hipotálamo – hipófisis, sin la utilización de un antiandrógeno periférico, o la utilización de ambos fármacos en los bloqueos completos, así también se describe la administración continua o intermitente de estos tratamientos. De igual manera, es importante recordar la existencia del bloqueo androgénico quirúrgico o castración quirúrgica, realizada en nuestra Institución mediante orquiectomía subalbugínea bilateral, reservada para aquellos casos donde la adquisición de los fármacos resulta de gran dificultad ya sea por su costo, o por periodos importantes de escasez de estos fármacos tanto en la medicina pública como en la medicina privada de nuestro país.

En el caso de nuestra Institución, por razones de disponibilidad de los fármacos, el bloqueo androgénico se realiza fundamentalmente mediante la utilización de leuprolide ampolla de 11.25 mg o goserelina ampolla de 10.8mg, ambas de administración trimestral, asociado a bicalutamida 50 mg vía oral orden diaria, como fármaco antiandrogénico periférico.

A lo largo de los últimos tres años, se ha evidenciado en nuestra Cátedra – Servicio, una disminución importante de realización de tratamientos con intenciones curativas, como las prostatectomías radicales, en muchos casos por rechazo del paciente a este tipo de procedimientos radicales y sus posibles complicaciones postoperatorias descritas en un porcentaje importante de casos, como la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria. En otros casos, podríamos asociarlo a un diagnóstico que podríamos considerar tardío, pacientes con enfermedad avanzada que probablemente no obtendrían mayor beneficio tras recibir algún procedimiento quirúrgico radical. Así como también por la escasa disponibilidad de unidades de radioterapia en nuestra región y en el país en general.

Impresiona en nuestra Cátedra – Servicio, a lo largo del tiempo, mediante la realización del trabajo diario, como el pase de consulta externa, un volumen muy importante de pacientes sometidos a tratamientos de tipo bloqueo hormonal, además de esto, impresiona una tasa de avance a la refractariedad al bloqueo hormonal por encima de lo descrito en otras series de casos, evidenciado por un tiempo más corto de lo normalmente descrito desde el inicio del bloqueo hasta la elevación posterior del antígeno prostático, que podría orientarnos hacia la aparición de una recidiva bioquímica u hormonorresistencia, sin embargo, sin tener a la mano algún dato o valor objetivo que nos permita aseverar lo anteriormente dicho.

Por esta razón, se decide realizar una revisión, en búsqueda de determinar cuál es la eficacia en nuestra Institución, del bloqueo androgénico total en pacientes con adenocarcinoma prostático avanzado, cuantificado mediante la determinación de valores de antígeno prostático específico en el inicio y posterior seguimiento, durante la realización del bloqueo hormonal, en aras de identificar el tiempo promedio desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la hormonorreductariedad, así como también en búsqueda de describir el tipo de bloqueo utilizado con mayor frecuencia en nuestra Cátedra – Servicio, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del problema

En nuestra Institución, se maneja un volumen importante de pacientes diagnosticados con Adenocarcinoma Prostático, mediante bloqueo androgénico completo. Pareciera ser uno de los tratamientos más utilizados en nuestra Cátedra – Servicio, en distintos estadios de la enfermedad, por encima de otros tratamientos existentes. Actualmente los fármacos utilizados en este tratamiento, son suministrados por el estado de forma gratuita a cada paciente que lo amerita. Se podría considerar que manejamos un volumen bajo de pacientes sometidos a otros tratamientos, como Prostatectomías Radicales, y lamentablemente, no contamos en nuestro estado, ni en la región, con equipos de radioterapia que nos permita ofrecer esta importante herramienta a nuestros pacientes, y por lo tanto evaluar los resultados al ofrecer este tipo de tratamientos.

De manera que tenemos a la mano de forma fácil y relativamente segura, los fármacos necesarios para la realización de bloqueos hormonales, por lo que resulta esta la opción que en la mayoría de los casos ofertamos a los pacientes en nuestra Cátedra – Servicio. Por tanto, resulta importante determinar la eficacia de esta alternativa de manejo, en particular en nuestra institución, con el fin de establecer, si este tipo de tratamiento, puede continuar siendo ofrecido a nuestros pacientes con seguridad y con eficacia similar a la descrita en otros centros urológicos, o deberíamos encaminarnos en la búsqueda de otras herramientas de manejo en pro del bienestar de nuestros pacientes.

Formulación del Problema

¿Se considera estadísticamente eficaz y seguro el bloqueo androgénico total realizado en nuestra Institución, al compararlo con los resultados obtenidos en otras series descritas?

¿Se debe continuar ofreciendo a nuestros pacientes de manera rutinaria el bloqueo androgénico total, de la forma en que se viene realizando actualmente?

Justificación

Desde hace ya muchos años, es conocido el importante papel que juegan los andrógenos en el desarrollo y progresión del Cáncer de Próstata, por tal razón, también desde hace tiempo considerable, se ha aceptado la eficacia del bloqueo androgénico total en el tratamiento del Adenocarcinoma de Próstata avanzado. Sin embargo, se ha evidenciado previamente, diferencias en cuanto a efectos secundarios, tiempo promedio desde el inicio del bloqueo hasta la aparición de la refractariedad al tratamiento, en relación al tipo de fármacos utilizados, la combinación de fármacos utilizada, incluso a la forma de administrar dicho bloqueo, ya sea de forma continua o intermitente.

En la revisión de la literatura, se encontró, que en distintas Instituciones se han practicado modificaciones, principalmente en cuanto al tipo de fármacos administrados, y a su forma de administración, como ya se describió previamente, ya sea realizando el bloqueo androgénico de forma continua o intermitente, en la búsqueda de una manera de prolongar los tiempos de eficacia de este tipo de tratamiento.

En nuestra Cátedra – Servicio, impresiona un tiempo promedio por debajo de la media descrita en distintas revisiones o series de casos, por lo que se propone en esta revisión determinar los tiempos de eficacia del bloqueo androgénico total en los pacientes que acuden a nuestra institución, y así establecer de forma objetiva si el bloqueo androgénico total, así también la forma en la que es sugerido en nuestra Cátedra – Servicio, presenta eficacia similar a la descrita en la mayoría de series a nivel mundial, de manera que se pueda seguir brindando este método como una medida segura para este tipo de pacientes, o por el contrario, determinar si debemos realizar algunas modificaciones al mismo, o incluso si deberíamos ir en búsqueda de tratamientos más novedosos.

Objetivo General

Determinar la eficacia del bloqueo androgénico total continuo e intermitente, en los pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma Prostático localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra - Servicio de Urología del IAHULA, en el periodo julio 2017 – Diciembre 2020.

Objetivos Específicos

Describir las características sociodemográficas de la población de estudio.

Clasificar a los pacientes de la población de estudio según el Score de Gleason.

Identificar el tipo de bloqueo realizado en el área de estudio.

Describir los medicamentos utilizados en el bloqueo hormonal en la población de estudio.

Determinar el valor de antígeno prostático específico al momento del diagnóstico.

Determinar el valor de antígeno prostático específico a los 3, 6, 12, 18, 24 y 30 meses de iniciado el tratamiento.

Determinar el momento y la frecuencia en la que se presenta la resistencia al bloqueo hormonal.

Determinar la efectividad del bloqueo androgénico completo en los pacientes sometidos al mismo.

Alcances y limitaciones

Alcances

Mediante la presente revisión se pretende definir de manera objetiva la eficacia y seguridad de someter a los pacientes diagnosticados en nuestra Institución con

adenocarcinoma prostático avanzado, a bloqueo androgénico total como primera línea de tratamiento.

Partiendo de los resultados de la presente revisión, se pudiera establecer, modificar o mejorar los protocolos actuales de tratamiento para los pacientes que acuden a nuestra Cátedra – Servicio de Urología, con diagnóstico de Adenocarcinoma Prostático avanzado, que sean candidatos a opciones terapéuticas médicas o quirúrgicas, tratando en lo posible de ofrecer siempre el tratamiento que ofrezca la mayor eficacia y seguridad, a su vez con las mínimas complicaciones, y buscando estar lo más acorde posible a los tratamientos que se ofrecen en los centros urológicos de referencia a nivel mundial.

Limitaciones

En nuestra Institución, contamos actualmente con la disponibilidad de los fármacos necesarios para la realización del bloqueo androgénico total, los cuales son solicitados y en la mayoría de los casos administrados en la unidad de oncología. Sin embargo, se ha evidenciado que, por épocas, de distinta duración (días o semanas), no hay disponibilidad del medicamento en la unidad de oncología, lo que conlleva a la falta de cumplimiento de los medicamentos dentro del tiempo sugerido, lo que podría suponer alteración en los resultados esperados tras la administración de este tratamiento.

Actualmente, las distintas naciones del mundo se ven afectadas por la pandemia del COVID19. Esta situación de pandemia supone mayores dificultades en la realización de revisiones como la presente, evidenciadas por una disminución del volumen de pacientes manejados en nuestra consulta externa durante el último año, así como también el retardo o abandono de los tratamientos por un número importante de pacientes, por múltiples motivos, como el cierre parcial de la consulta externa de nuestra Cátedra– Servicio, dificultad en la movilización hasta la institución, entre otras dificultades inherentes a la situación de pandemia.

En un gran volumen de pacientes de nuestra Cátedra – Servicio, el seguimiento es realizado primordialmente con medición del antígeno prostático, sin contar en todos los casos con valores de testosterona, tal vez secundario a la crisis general actualmente vivida en nuestro país, donde en oportunidades el paciente puede costear solo alguno de los paraclínicos que le son solicitados al momento de la consulta, por lo que debemos basarnos solo en mediciones del antígeno prostático para intentar determinar el avance de la enfermedad a la hormonorrefractariedad.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II

MARCO REFERENCIAL

Antecedentes de la Investigación

A lo largo del tiempo, en el campo urológico mundial, los avances van dirigidos al desarrollo de opciones terapéuticas más efectivas, y con menos efectos adversos o complicaciones.

El bloqueo androgénico, como ya se mencionó previamente, fue descrito hace ya varias décadas, pero sigue constituyendo una herramienta útil en el manejo del cáncer de próstata.

Se han realizado numerosas revisiones, buscando determinar la efectividad de este tipo de tratamiento, así como también los posibles beneficios o desventajas que se puedan obtener, modificando su forma de administración.

Como lo recuerdan Arroyo y cols, en su trabajo: Bloqueo androgénico en Cáncer de Próstata: revisión de la literatura, los pacientes con enfermedad avanzada están sujetos a terapia paliativa, cuyo objetivo es disminuir los síntomas y la progresión de la enfermedad. El bloqueo androgénico sea quirúrgico o farmacológico constituye la piedra angular de esta intervención terapéutica, aplicado en sus diferentes modalidades y esquemas.

En cuanto a la forma de administración de los fármacos, esta se puede hacer en esquemas continuos o intermitentes. Como también lo describe Arroyo en su trabajo, el bloqueo androgénico continuo es aquel que se administra sin interrupción desde el diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad, hasta que el paciente progresa a un estadio hormono refractario o fallece. Mientras que en el bloqueo intermitente, se implementan periodos de privación androgénica seguidos por fases sin tratamiento, en función de la progresión, medida periódicamente con PSA, testosterona sérica y las manifestaciones clínicas (cada tres a seis meses). El principal objetivo de esta modalidad es reducir la tasa de

efectos indeseables del bloqueo androgénico, mediante periodos sin tratamiento durante los cuales aumenta la testosterona, permitiendo mejorar temporalmente la calidad de vida, la disfunción eréctil, la masa y fuerza muscular, las alteraciones del estado de ánimo, disminuyendo la desmineralización ósea, consiguiendo con esto, un menor costo, mejor apego al tratamiento y reducción de la velocidad de transición a un estado hormono-refractario (apareciendo bajo bloqueo continuo en un promedio de 18 a 30 meses). Un aspecto importante en cuanto a sus beneficios es que la eficacia oncológica es similar a la terapia continua, de acuerdo con lo establecido en las guías de la Asociación Europea de Urología del 2010.

Cabe destacar, que el tiempo promedio descrito por Arroyo, para el desarrollo o aparición de la hormonorrefractoriedad en su serie de casos, fue de 10 – 30 meses en pacientes sometidos a bloqueo androgénico continuo.

Otero y cols, describen en su trabajo titulado: Seguridad y eficacia del bloqueo androgénico intermitente en el manejo del Cáncer de Próstata (2013), lo siguiente: El bloqueo hormonal genera cambios en las células madre llevándolas a un fenotipo no sensible a los andrógenos; esta progresión a la independencia androgénica inicia con el tratamiento y por ello la interrupción de la deprivación androgénica favorece la restauración del potencial apoptótico y permite que las células tumorales conserven su sensibilidad en el momento de reiniciar el tratamiento.

Tal vez por esta razón, algunos autores defienden la utilización del bloqueo androgénico intermitente.

Otero y cols, también describen en su trabajo: El Bloqueo Androgénico Intermitente (BAI) se constituye en alternativa al Bloqueo Androgénico Continuo (BAC) y un enfoque terapéutico con resultado oncológico equivalente, que mejora la calidad de vida disminuyendo los efectos adversos del bloqueo continuo y retrasando la progresión hacia enfermedad hormonorresistente.

En este mismo trabajo desarrollado por Otero y cols, se obtienen algunas conclusiones interesantes: Las series publicadas relacionadas con el BAI son difíciles de evaluar debido a su heterogeneidad en términos de criterios de inclusión. Es interesante que casi todos los estudios han mostrado tres hechos importantes: 1) que el BAI es, en términos de control oncológico, al menos similar al bloqueo androgénico continuo (BAC). 2) que aporta un beneficio individual para el paciente en términos de recuperación de la testosterona, y 3) que el BAI es menos costoso que el BAC por razones obvias.

Es importante hacer notar que, aunque la literatura describe series de casos en distintas latitudes del mundo, en nuestro medio, no se han validado los resultados encontrados en la literatura mundial; por lo tanto, surge la necesidad de analizar los factores que interfieren en una respuesta adecuada a esta opción terapéutica, siendo esta una de las razones por las cuales se decidió realizar la presente revisión.

En el estudio previamente mencionado, es destacable el volumen predominante de pacientes sometidos a BAI, lo que puede denotarse cuando realizan la descripción de su muestra: “En la población estudiada de 188 pacientes, en el 74% (139 pacientes) se encontró que habían sido sometidos a manejo con bloqueo androgénico intermitente (BAI) y el 26% (48 pacientes) en bloqueo androgénico continuo (BAC)”.

Como dato importante de este mismo estudio, se destaca lo siguiente: Se identificó hormonorresistencia con mayor frecuencia durante el seguimiento de los pacientes sometidos a BAC (7 individuos) con un tiempo promedio de 36 meses, un mínimo de 8 y un máximo de 60. En el grupo de BAI, 12 de 139 pacientes evolucionaron a hormonorresistencia con un periodo promedio de 36 meses luego del inicio del bloqueo hormonal, con un mínimo de 8 meses y un máximo de 36 meses.

Aunque muchas revisiones defienden y demuestran una eficacia superior del BAI sobre el BAC, existen también revisiones que no demuestran una superioridad de uno por encima del otro.

En un estudio publicado en la Revista Mexicana de Urología, por Vasquez – Niño y cols, denominado: Bloqueo androgénico intermitente y su asociación con la disminución de resistencia a la castración en pacientes con Cáncer de Próstata (2014), aunque en su discusión, mencionan lo siguiente: “El análisis de asociación de riesgos sugiere una tendencia, aunque no significativa, a una menor probabilidad de desarrollar resistencia a la castración, así como de un desenlace fatal cuando se utiliza BAI”. Sin embargo, en el mismo estudio, los autores concluyen: El BAI no mostró disminuir significativamente el riesgo de resistencia a la castración.

Otro estudio que debe ser mencionado, por la importante asociación que tiene con nuestro estudio, es el realizado por Morales David (2015), titulado: Comparación de los resultados del uso de bloqueo androgénico intermitente y el bloqueo continuo en el tratamiento del Cáncer de Próstata en relación con el desarrollo de resistencia a la castración, donde el autor concluye: “En base a nuestros resultados se tiene la oportunidad de poder cuestionar al bloqueo androgénico continuo frente a un nuevo estándar potencial representado por el bloqueo androgénico intermitente. Estamos al principio de un cambio en el tratamiento hormonal del Cáncer de Próstata en nuestro medio y nuestros pacientes deben convertirse en los beneficiarios naturales de esta evolución. Consideramos al Bloqueo Androgénico Intermitente como una opción viable, real y sostenida para los pacientes, y que presenta una similitud en resultados de supervivencia con la gran diferencia de ofrecer una mejora calidad de vida a los pacientes y disminuir los costos”.

Marco Teórico

Adenocarcinoma Prostático

Se define así al crecimiento neoplásico maligno de origen glandular en la próstata.

Adenocarcinoma Prostático localizado

Aquella neoplasia prostática originada en tejido glandular, que se encuentra limitada al interior de la cápsula de la glándula.

Adenocarcinoma Prostático localmente avanzado

Se conoce de esta manera a aquellos crecimientos tumorales malignos, de origen glandular, que invaden o sobrepasan la capsula prostática, pero sin evidenciar metástasis a distancia.

Adenocarcinoma Prostático avanzado o metastásico

Es definida así la enfermedad en la cual ya hay existencia de enfermedad metastásica a distancia demostrable mediante la realización de estudios de extensión.

Bloqueo androgénico

Tratamiento dirigido a disminuir total o parcialmente la cantidad de testosterona circulante, con la finalidad de suprimir la progresión o crecimiento tumoral, dependiente de andrógenos.

El bloqueo androgénico es la piedra angular en el tratamiento del Cáncer de Próstata metastásico, al incrementar la supervivencia global en los pacientes y retrasar la progresión de la enfermedad, así como la aparición de síntomas. Aunque también se emplea en forma coadyuvante a las terapias con intento curativo como la radioterapia externa y braquiterapia en la enfermedad localizada de alto riesgo y localmente avanzada, con el objetivo de hacer más susceptibles a las células neoplásicas, en algunas series se administra en forma preparatoria en

pacientes candidatos a Prostatectomía Radical, para tratar de disminuir el volumen tumoral e incrementar la posibilidad de márgenes negativos.

Bloqueo androgénico total

Tipo de bloqueo hormonal en el cual se utiliza un fármaco de acción central, dirigido al eje hipotálamo – hipófisis, asociado a un fármaco antiandrogénico periférico, con la finalidad de suprimir totalmente la acción de la testosterona.

Bloqueo androgénico parcial

Bloqueo androgénico en el cual se utiliza únicamente un fármaco destinado a suprimir una proporción de la testosterona, pero no el volumen total de andrógenos circulantes.

Bloqueo androgénico continuo

Forma de administración del bloqueo, en la cual los fármacos son administrados de forma continua desde el inicio del tratamiento, hasta la aparición de la hormonorrefractariedad, sin realizar pausas o periodos sin tratamiento. El tratamiento se administra de forma continua sin dependencia del valor del antígeno prostático específico (PSA) o de la testosterona.

Bloqueo androgénico intermitente

El bloqueo parcial, es aquel en el cual el tratamiento es dividido en periodos con tratamiento (on) y periodos sin tratamiento (off). Inicialmente se realiza una fase de inducción, que en promedio dura de 6 a 9 meses, y posteriormente, dependiendo del valor del antígeno prostático específico, se puede decidir iniciar la intermitencia con periodos sin tratamiento, generalmente mientras el PSA permanezca por debajo de 4 ng/dl, y se puede reiniciar posteriormente el bloqueo, en el momento que se evidencie una elevación significativa del PSA, cuyo valor varía en las distintas series desde un valor por encima de 10 ng/dl hasta 20 ng/dl.

Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico es una sustancia proteica sintetizada por células de la próstata. Su función es disolver el coágulo seminal. Es una glicoproteína cuya síntesis es exclusiva de la próstata. Por esta razón el antígeno prostático puede ser utilizado como un marcador tumoral confiable. Una pequeñísima parte de este PSA pasa a la circulación sanguínea de hombres enfermos. Precisamente este PSA que pasa a la sangre es el que se mide para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer, tanto localizado como metastásico y otros trastornos de la próstata, como la prostatitis. Los niveles normales en sangre de PSA en los varones sanos son muy bajos, del orden de millones de veces menos que en el semen, y se elevan en la enfermedad prostática. Los valores de referencia para el PSA sérico varían según los distintos laboratorios, aunque el valor normal aceptado actualmente es de hasta 2.5 ng/ml. Su producción depende de la presencia de andrógenos y del tamaño de la glándula prostática.

Prostatectomía Radical

Procedimiento quirúrgico generalmente realizado con intenciones curativas, sin embargo, también puede ser empleado con fines de citorreducción en adenocarcinomas localmente avanzados. En este procedimiento se busca la resección en bloque de la glándula prostática, conjuntamente con su capsula, segmento del cuello vesical, vesículas seminales, y una porción de la uretra distal.

Radioterapia

La radioterapia utiliza rayos de alta energía o partículas para destruir las células cancerosas. Dependiendo de la etapa del cáncer de próstata y de otros factores, se puede utilizar la radioterapia:

- Como tratamiento inicial para tratar el cáncer que aún está únicamente en la glándula prostática y que es de bajo grado. Las tasas de curación para

los hombres con estos tipos de cánceres son aproximadamente las mismas que para los hombres tratados con una prostatectomía radical.

- Como parte del tratamiento inicial (junto con terapia hormonal) para cánceres que han crecido fuera de la próstata y hacia tejidos cercanos.
- Si el cáncer no se extirpó por completo o regresa (recede) en el área de la próstata después de la cirugía.
- Si el cáncer es avanzado, para ayudar a mantener el cáncer bajo control por tanto tiempo como sea posible y para ayudar a prevenir o aliviar los síntomas.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Enfoque, tipo y diseño de la investigación

La presentación investigación tiene un enfoque cuantitativo, es de tipo descriptivo y de corte prospectivo. Será realizado a través de un estudio de campo, donde se obtendrán datos secundarios a la revisión de historias clínicas de los pacientes que acuden a nuestra consulta externa, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

Población y muestra

Todos los pacientes que acuden a nuestra Cátedra – Servicio de Urología, que cursen con diagnóstico de Adenocarcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico, que hayan sido candidatos a bloqueo androgénico completo. La selección de la muestra se hará mediante un muestreo no probabilístico a conveniencia del investigador.

Criterios de inclusión

- Pacientes masculinos que acuden a la Cátedra - Servicio de Urología, con diagnóstico de Adenocarcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico, sometidos a bloqueo androgénico completo en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.
- Pacientes quienes hayan recibido el bloqueo androgénico de forma regular.
- Pacientes en quienes se haya registrado en su historia clínica, al menos los datos correspondientes al antígeno prostático específico al inicio del bloqueo, a los 3 meses (nadir), y cada 6 meses hasta la presentación de la hormonorrefractoriedad.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no hayan recibido el bloqueo androgénico de forma regular, o que hayan abandonado el tratamiento.

- Pacientes con inadecuado registro de los valores del antígeno prostático específico al inicio y posteriormente en el seguimiento durante la realización del bloqueo.

Materiales y métodos

La recolección de datos se realizará mediante la técnica de observación directa. Se asentarán dichos datos en una ficha de recolección, la cual será utilizada como instrumento, el cual permitirá asentar la información obtenida de manera organizada.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO IV

Resultados

En la tabla 1, se puede observar que la distribución de las edades de los pacientes en estudio, en el caso del grupo continuo tiene un promedio de 68,45 años y se encuentra dispersa alrededor de la media de $\pm 8,3$ años, en el grupo intermitente la edad promedio es de 67,94 años con una desviación de 10,63 años. En relación a la procedencia (tabla 2) en el grupo continuo, la mayor representación, el 54,5% proviene del distrito sanitario de Mérida y en el grupo intermitente, la mayoría de la población proviene de Mérida 33,3% y Lagunillas 33,3%.

Tabla 1. Edad en años de los pacientes con tratamiento de BA como tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra – servicio de urología del IAHULA, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

Variable	Tipo de Bloqueo	N	Media	Desviación típ.	P-valor
Edad (Años)	Continuo	44	68,455	8,312	0,760
	Intermitente	18	67,944	10,630	

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 2. Procedencia de los pacientes con BA como tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra – Servicio de Urología del IAHULA, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

Localidad	Tipo de Bloqueo				Total		P-valor
	Continuo		Intermitente		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
Mérida	24	54,5	6	33,3	30	48,4	0,074
Lagunillas	4	9,1	6	33,3	10	16,1	
Tovar	5	11,4	2	11,1	7	11,3	
El Vigía	4	9,1	0	0,00	4	6,5	
Tucaní	2	4,5	0	0,00	2	3,2	
Mucuchíes	2	4,5	3	16,7	5	8,1	
Trujillo	1	2,3	0	0,00	1	1,6	
Zulia	0	0,00	1	5,6	1	1,6	
Barinas	2	4,5	0	0,00	2	3,2	
Total	44	100	18	100	62	100	

Fuente: ficha de recolección.

En cuanto a la clasificación ISUP (International Society of Urological Pathology), el Score de Gleason de la población de estudio (tabla 3), en el grupo de bloqueo continuo, se distribuye entre ISUP 1 (34,1%), ISUP 2 (13,6%), ISUP 3 (31,8%) e ISUP 4 (20,5%), en el grupo intermitente se encuentra distribuido de la siguiente manera: ISUP 1 (22,2%), ISUP 2 (22,2%), ISUP 3 (38,9%), ISUP 4 (16,7%).

En cuanto al uso de los medicamentos (tabla 4), se usaron goserelina 10.8mg + bicalutamida 50mg (Continuo= 52,3%, Intermitente= 55,6%) y leuprolide 11.25mg + bicalutamida 50mg (Continuo= 47,7%, Intermitente= 44,4%).

Tabla 3. Score de Gleason de los pacientes con tratamiento de bloqueo androgénico continuo e intermitente como tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra – Servicio de Urología del IAHULA, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

ISUP (Score Gleason)	Tipo de Bloqueo				Total		P-valor
	Continuo		Intermitente		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
ISUP 1	15	34,1	4	22,2	19	30,7	0,693
ISUP 2	6	13,6	4	22,2	10	16,1	
ISUP 3	14	31,8	7	38,9	21	33,9	
ISUP 4	9	20,5	3	16,7	12	19,4	
Total	44	100	18	100	62	100	

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 4. Medicamentos usados en los pacientes con tratamiento de bloqueo androgénico continuo e intermitente como tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra – Servicio de Urología del IAHULA, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

Medicamentos	Tipo de Bloqueo						P-valor
	Continuo		Intermitente		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Goserelina + Bicalutamida	23	52,3	10	55,6	33	53,2	0,519
Leuprolide + Bicalutamida	21	47,7	8	44,4	29	46,8	
Total	44	100	18	100	62	100	

Fuente: Ficha de recolección

En la tabla 5, se determina el antígeno prostático de los pacientes en los distintos periodos en estudio, donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de los grupos al momento del diagnóstico, P (0,072), 3 meses P (0,715), 6 meses P (0,870) y 12 meses P (0,235), es decir, que no existe diferencia entre los promedios del grupo continuo e intermitente, en estos momentos del estudio. Esto cambia para los siguientes meses, con resultados obtenidos, que indican diferencias significativas para la variable, en donde se observa que para 18 meses P (0,027), 24 meses P (0,006) y 30 meses P (0,000), es decir, que el promedio obtenido en cada grupo es distinto. En el gráfico 1, se observa la distribución de los antígenos prostáticos para los grupos de pacientes en estudio, donde la distribución al inicio se encuentra por encima de los 4 ng/ml, luego de aplicar el tratamiento en el 3, 6 y 12 meses disminuye por debajo 4 ng/ml y se mantiene para los grupos de continuo e intermitente. Esta distribución del valor del antígeno prostático, cambia para el tratamiento continuo, aumentando por encima de 4 ng/ml, este cambio no se observa en aquellos pacientes sometidos a bloqueo intermitente, grupo en el que se mantiene a lo largo de los siguientes momentos en estudio.

Tabla 5. Medidas descriptivas del valor de antígeno prostático en pacientes sometidos a bloqueo androgénico continuo e intermitente como tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra – Servicio de Urología del IAHULA, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

Antígeno prostático (ng/ml)	Tipo de Bloqueo	N	Media	Desviación típ.	P-Valor
Inicial	Continuo	44	25,257	19,566	0,072
	Intermitente	18	16,622	5,654	
3 meses	Continuo	44	1,873	1,692	0,715
	Intermitente	18	1,456	0,961	
6 meses	Continuo	44	1,095	0,965	0,870
	Intermitente	18	0,883	0,418	
12 meses	Continuo	44	3,195	5,464	0,235
	Intermitente	18	2,483	3,466	
18 meses	Continuo	43	9,800	11,724	0,027**
	Intermitente	18	3,461	2,441	
24 meses	Continuo	40	15,245	17,289	0,006**
	Intermitente	18	3,406	3,140	
30 meses	Continuo	37	17,422	12,504	0,000**
	Intermitente	18	2,700	1,760	

Nota: ** existen diferencias estadísticamente significativas entre los promedios según T- student (95% de significancia)

Fuente: Ficha de recolección

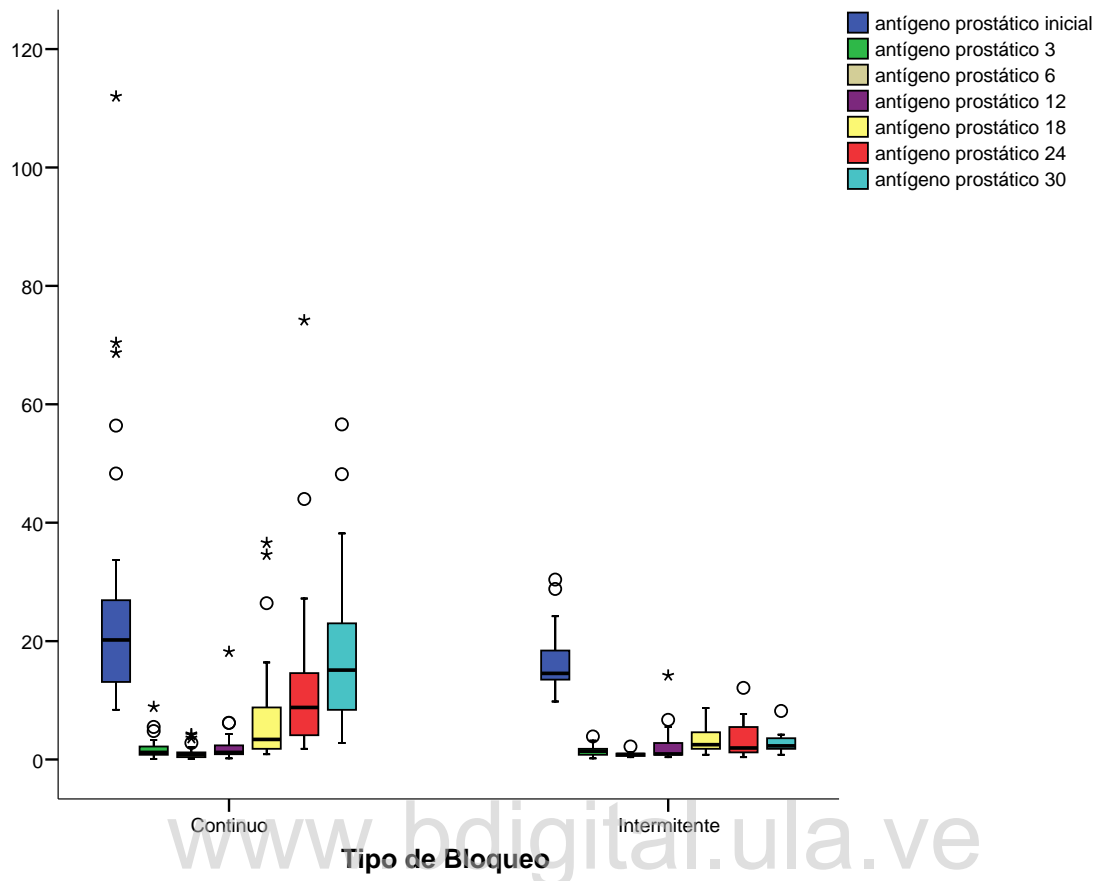


Gráfico 1. Antígeno prostático en los pacientes con tratamiento de bloqueo androgénico continuo e intermitente como tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra – Servicio de Urología del IAHULA, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

Fuente: Ficha de recolección

En relación a la clasificación en grupos de riesgo del antígeno prostático (tabla 6) al inicio, en el grupo continuo la distribución se encuentra entre riesgo intermedio (45,5%) y alto (47,7) y para el grupo intermitente el riesgo es intermedio (77,8%), luego de aplicar el tratamiento en los siguientes 3 y 6 meses el riesgo cambia a bajo (100%) y se mantiene a 12 meses en el grupo continuo, con un registro de riesgo bajo (95,5%), grupo intermitente, con riesgo bajo (94,4%) y a los 18 meses en el grupo continuo, registra riesgo bajo (67,45%), grupo intermitente, riesgo bajo

(100%), esta distribución se mantiene en los siguientes meses en estudio para este grupo y cambia para el grupo continuo.

Tabla 6. Clasificación del riesgo del valor de antígeno prostático en los pacientes con tratamiento de bloqueo androgénico continuo e intermitente como tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra – Servicio de Urología del IAHULA, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

Antígeno prostático		Tipo de Bloqueo				Total		P-valor
		Continuo		Intermitente		N	%	
		N	%	N	%			
Inicial	Menor a 10	3	6,8	1	5,6	4	6,5	0,059
	10 – 20	20	45,5	14	77,8	34	54,8	
	Mayor a 20	21	47,7	3	16,7	24	38,7	
3 meses	Menor a 10	44	100,0	18	100,0	62	100,0	-
6 meses	Menor a 10	44	100,0	18	100,0	62	100,0	-
12 meses	Menor a 10	42	95,5	17	94,4	59	95,2	0,658
	10 – 20	1	2,3	1	5,6	2	3,2	
	Mayor a 20	1	2,3	0	0,0	1	1,6	
18 meses	Menor a 10	29	67,4	18	100,0	47	77,1	0,022**
	10 – 20	8	18,6	0	0,00	8	13,1	
	Mayor a 20	6	14,0	0	0,00	6	9,8	
24 meses	Menor a 10	19	47,5	17	94,4	36	62,1	0,003**
	10 – 20	14	35,0	1	5,6	15	25,9	
	Mayor a 20	7	17,5	0	0,0	7	12,1	
30 meses	Menor a 10	11	29,7	18	100,0	29	52,7	0,000**
	10 – 20	15	40,5	0	0,0	15	27,3	
	Mayor a 20	11	29,7	0	0,0	11	20,0	
Total		37	100	18	100	55	100	

Nota: ** existen diferencias estadísticamente significativas entre los promedios según Chi-cuadrado (95% de significancia)

Fuente: Ficha de recolección

En la tabla 7, se registran el fallecimiento de los pacientes, inicia a los 18 meses (2,3%), 24 meses (4,7%) y 30 meses (4,9%) en el grupo continuo y un 0% de fallecimientos en el grupo intermitente.

Se observa en la tabla 8, la eficacia de los dos tratamientos, en el grupo intermedio de mantiene en los distintos meses entre 94,4% y 100% y en el grupo continuo registra una disminución del 29,7% a los 30 meses.

Tabla 7. Fallecimiento de los pacientes con tratamiento de bloqueo androgénico continuo e intermitente como tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra – Servicio de Urología del IAHULA, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

Fallecimiento		Tipo de Bloqueo				Total		P-valor
		Continuo		Intermitente		N	%	
		N	%	N	%			
18 meses	Si	1	2,3	0	0,00	1	1,6	0,519
	No	43	97,8	18	100,0	61	98,4	
24 meses	Si	2	4,7	0	0,00	3	4,8	0,352
	No	41	95,3	18	100,0	59	95,2	
30 meses	Si	2	4,9	0	0,00	5	8	0,340
	No	39	95,1	18	100,0	57	91,9	

Fuente: Ficha de recolección

Tabla 8. Eficacia del bloqueo androgénico continuo e intermitente como tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, en la Cátedra – Servicio de Urología del IAHULA, en el periodo Julio 2017 – Diciembre 2020.

	Eficacia					
	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses
Continuo	100%	100%	95,5%	67,4%	47,5%	29,7%
Intermitente	100%	100%	94,4%	94,4%	83,3%	88,8%

Fuente: Ficha de recolección

Discusión

La población de estudio estuvo constituida por 62 pacientes masculinos, diagnosticados con Cáncer de Próstata localmente avanzado y metastásico, sometidos a bloqueo hormonal continuo, bajo régimen continuo o intermitente, que acudieron a la Cátedra – Servicio de Urología, del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

En cuanto a las variables sociodemográficas de la población de estudio, en cuanto a la edad de los pacientes, se observó que la distribución de las edades de los pacientes en estudio, en ambos grupos, tuvo un promedio de edad similar, por lo que no se considera que haya diferencias estadísticamente significativas en cuanto a esta variable de estudio.

En relación a la procedencia de los pacientes, en el grupo continuo, la mayor representación provenía del distrito sanitario Mérida y en el grupo intermitente, la mayor representación fue de Mérida y Lagunillas, sin embargo, se evidenció en ambos grupos, una muestra heterogénea, conformada por individuos provenientes primordialmente del estado Mérida, pero también provenientes de otros municipios de nuestro estado, e incluso provenientes de otros Estados del país, como Trujillo, Barinas y Zulia.

En cuanto a la clasificación ISUP (International Society of Urological Pathology), el Score de Gleason de la población de estudio, en el grupo de bloqueo continuo, el mayor porcentaje de pacientes fueron clasificados como ISUP 1, es decir Gleason menor o igual a 6 ng/ml e ISUP 3, siendo este representado por un Score de Gleason de 7 (4 + 3). En el grupo sometido a bloqueo intermitente, se evidenció un predominio de pacientes clasificados como ISUP 3, Score de Gleason 7 (4 + 3). De esta manera, se pudo observar que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la clasificación ISUP y Score de Gleason, entre los grupos sometidos a bloqueo hormonal continuo o intermitente. No hubo dentro de la población, ningún paciente clasificado como ISUP 5, o Score de Gleason 10.

Se considera que no fue determinante el valor del antígeno prostático al momento del diagnóstico, como un valor único que haya sido tomado en cuenta, que condicionara en ese momento, si el paciente iba a ser sometido a bloqueo hormonal de tipo continuo o intermitente.

En cuanto a los distintos esquemas de uso de medicamentos al realizar el bloqueo hormonal completo o total en nuestra Cátedra – Servicio, se registró un leve predominio del uso de goserelina sobre el uso de leuprolide, sin embargo, sin observar diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de uno u otro medicamento, entre ambos grupos. En cuanto al medicamento utilizado como antiandrogénico periférico, se evidenció un predominio absoluto de bicalutamida en tabletas de 50 mg.

En cuanto al tipo de bloqueo realizado en la población de estudio, se evidenció un predominio de pacientes sometidos a bloqueo hormonal completo de forma continua: 44 pacientes (70,9%) sobre aquellos sometidos a bloqueo intermitente: 18 pacientes (29%).

Podríamos inferir que a pesar de no evidenciar una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al Score de Gleason al momento del diagnóstico, y de iniciar el bloqueo hormonal, siendo este uno de los valores a tomar en cuenta al momento de decidir someter a un paciente a bloqueo continuo o intermitente, de igual forma, se registró un mayor porcentaje de pacientes sometidos a bloqueo de tipo continuo.

Si se analiza detenidamente la determinación del antígeno prostático de los pacientes en los distintos periodos en estudio, como se describió en los resultados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de los grupos al momento del diagnóstico, a los 3 meses, 6 meses, y 12 meses, es decir, que en cuanto al valor del antígeno al momento del diagnóstico, y su posterior seguimiento hasta un año, no se evidenció diferencia entre el valor promedio del antígeno prostático, entre el grupo continuo e intermitente. Revisando nuestra base de datos, podemos ver que, aunque en

nuestro análisis, no se evidenció una variabilidad significativa entre el valor promedio del antígeno en el tiempo de seguimiento, hasta los 12 meses, si hubo un descenso continuo del antígeno prostático en ambos grupos durante el primer año, por lo que se considera, que el bloqueo hormonal haya sido administrado de forma continua o intermitente, fue efectivo en ambos grupos, durante el primer año de seguimiento.

Sin embargo, esto cambió para los siguientes meses, los resultados obtenidos muestran diferencias significativas para esta variable, se observó que para los momentos de estudio: 18 meses, 24 meses y 30 meses, hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al valor promedio entre ambos grupos, se observó, un valor de antígeno prostático, que en el grupo de pacientes sometidos a bloqueo hormonal continuo, se elevó de forma continua en el tiempo, o en algunos casos, permaneció estacionario, es decir, con un valor similar al control previo, pero en ninguno de los casos, este valor descendió de forma importante, y mucho menos existió un descenso hasta un valor por debajo de 4ng/ml. Mientras que en el grupo de pacientes sometidos a bloqueo hormonal intermitente, aunque se registró, que el avance o elevación del antígeno prostático, se presentó en porcentajes similares a los observados en el grupo de bloque hormonal continuo, en este grupo, al existir la posibilidad de reiniciar el bloqueo, posterior al reinicio del mismo, se registró una respuesta satisfactoria, evidenciada por un descenso del valor de antígeno prostático en porcentajes muy elevados de la población, incluso alcanzando un 100% de respuesta o efectividad al mes 30 del seguimiento.

Por lo que pudo entonces registrarse, como en general, el valor de antígeno prostático se mantuvo más estable en el tiempo, en aquellos pacientes sometidos a bloqueo intermitente.

Se registraron siete fallecimientos durante el tiempo de seguimiento. De estas muertes, cinco fueron por causa directa del Cáncer de Próstata, y dos fueron asociadas a otras causas, en un caso asociado a neumonía complicada, y en el

otro caso estuvo asociada a un accidente cerebrovascular. De las muertes asociadas directamente al Cáncer de Próstata, hubo un fallecido a los 18 meses, dos a los 24 meses y dos a los 30 meses, todos estos incluidos dentro del grupo de pacientes sometidos a bloqueo continuo, mientras que hubo un 0% de fallecimientos en el grupo de bloqueo intermitente. Sin embargo, estos valores no fueron absolutamente comparables, por contar ambos grupos con una diferencia importante en cuanto al número de pacientes en cada uno de ellos.

Ahora bien, se registró la eficacia de los dos tipos de bloqueo hormonal, medida esta eficacia, como la capacidad del bloqueo de lograr y mantener en el paciente, un valor de antígeno prostático por debajo de 4ng/ml. Se evidenció en el grupo de bloqueo intermitente se mantuvo de forma importante esta eficacia en los distintos meses entre 94,4% y 100%, mientras que, en el grupo de bloqueo continuo, esta eficacia fue disminuyendo, hasta alcanzar una eficacia del 29,7% a los 30 meses del seguimiento.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- No hubo significancia estadística importante en cuanto a las variables sociodemográficas de edad y procedencia de nuestros pacientes.
- El mayor porcentaje de nuestros pacientes son sometidos a bloqueos hormonales completos, bajo régimen de administración continua.
- Los fármacos más utilizados en el bloqueo hormonal en nuestra Institución, fue la combinación de goserelina + bicalutamida en el tiempo de estudio, sin embargo sin significancia estadística sobre la combinación leuprolide + bicalutamida.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de antígeno prostático al momento del diagnóstico, considerando este primer antígeno, como el valor con significado real, al momento de decidir qué tipo de tratamiento iniciar, así tampoco en cuanto al Score de Gleason y la clasificación ISUP, entre ambos grupos de estudio.
- Se registró un mayor número de fallecidos en el grupo de bloqueo continuo, sin embargo, sin ser esto estadísticamente significativo, por la diferencia importante existente entre el número de pacientes de ambos grupos.
- Demostró mayor eficacia en nuestra revisión, el bloqueo androgénico completo administrado bajo régimen intermitente, sobre aquel administrado de forma continua, evidenciada esta eficacia mediante la capacidad del bloqueo de mantener de forma más prolongada en el tiempo, el valor del antígeno prostático en valores por debajo de 4ng/ml.

Recomendaciones

- Realizar seguimiento más prolongado en el tiempo, de estos pacientes, que nos permita determinar la eficacia de este tipo de tratamientos a cinco años.
- Estandarizar el uso de una ficha de registro de los medicamentos utilizados, así también de los valores de antígeno prostático, y del valor de testosterona en la medida de lo posible, en pacientes con cáncer de próstata, sometidos a bloqueo hormonal, dentro de las historias en nuestra Cátedra – Servicio de Urología.
- Individualizar cada caso en nuestra consulta, y decidir en conjunto el tipo de bloqueo más adecuado para cada paciente.
- Indicar bloqueo hormonal de tipo intermitente, a aquellos pacientes candidatos al bloqueo hormonal, siempre y cuando no existan contraindicaciones para la aplicación de este tipo de bloqueo.
- Aunque no fue uno de los objetivos del estudio, sería interesante determinar que parámetros son tomados en cuenta por cada uno de los médicos que laboran en nuestra Cátedra – Servicio de Urología, para decidir qué tipo de bloqueo iniciar en cada paciente, y buscar la estandarización en esta toma de decisiones.

Referencias Bibliográficas

1. Abrahamsson, Per – Anders. Intermittent androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: connecting the dots. Asian Journal of Urology. [Internet]. 2017 [citado 18 Febrero 2021]; 4 (4):p. 208 – 222. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387553/>
2. Citarella D, Quiroga W, Cajigas J, Agresott W, Estrada A. Seguridad y eficacia del bloqueo androgénico intermitente en el manejo del cáncer de próstata. Revista Urología Colombiana. [Internet]. 2013 [citado 18 Octubre 2020]; 22 (1):p. 11 – 17. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149127483002>.
3. De Conti P, Atallah A, Arruda H, Soares B, El Dib R, Wilt T. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Internet]. 2007. [citado 20 Octubre 2020]; Issue 4. Art. No: CD005009. Disponible en: [DOI: 10.1002/14651858.CD005009.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005009.pub2)
4. Hernández David. Comparación de los resultados del uso de bloqueo androgénico intermitente y el bloqueo continuo en el tratamiento del cáncer de próstata en relación con el desarrollo de resistencia a la castración. Universidad Autónoma del estado de México. 2015. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11799/105585>
5. Hussain Maja, et al. Intermittent versus Continuous androgen deprivation in prostate cancer. The New England Journal of Medicine. [Internet]. 2013 [citado 14 Octubre 2020]; 368 (14):p. 14 – 17. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149127483002>
6. Kratiras Zisis, et al. A review of continuous vs intermittent androgen deprivation therapy: redefining the gold standard in the treatment of advanced prostate cancer. Myths, facts and new data on a “perpetual dispute”. British Journal of Urology. [Internet]. 2014 [citado 18 Enero 2021]; 40 (1):p. 3 – 15. Disponible en: http://www.brazjurol.com.br/march_april_2014/Letter_Mearini_287_288.pdf

7. Nelson J. Hormone therapy for prostate cancer. En: Campbell – Walsh. Urology. 10ª ed. USA. Editorial médica panamericana; 2015. p. 2922-2961.
8. Perera, Marlon. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer. Nature. [Internet]. 2020 [citado 14 Enero 2021]; 4 (4):p. 469 - 481. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41585-020-0335-7?proof=t>
9. Uroweb [Internet]. European Association of Urology. Europa 2021. [actualizado 2021; citado Enero 2021]. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
10. Vázquez-Niño L, Rojas M, Martínez L, Bernal R, Valdez N, García J. Bloqueo androgénico intermitente y su asociación con la disminución de resistencia a la castración en pacientes con cáncer de próstata. Rev Mex Urol. [Internet]. 2014. [citado 18 Septiembre 2020];74(3):165-168. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2007408515300318>

www.bdigital.ula.ve