



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIVISIÓN DE UROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

Título:

SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA EN
TRATAMIENTO CON BLOQUEO ANDROGÉNICO

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

UROLOGÍA

PRESENTA:
DR. VÍCTOR OSORNIO SÁNCHEZ

TUTOR:
DR. CARLOS PACHECO GAHLER

México D.F., a 1 Agosto del 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

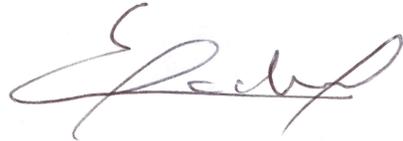
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, 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 donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en la División de Urología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, bajo la dirección del Dr. Carlos Pacheco Gahbler y con el investigador principal Dr. Víctor Osornio Sánchez como residente de cuarto año de Urología.

Este trabajo de Tesis con No. 28-67-2013, presentado por el alumno Víctor Osornio Sánchez, se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Carlos Pacheco Gahbler y la División de Investigación clínica a cargo de la Dra. María de Lourdes Suárez Roa y con fecha de Agosto del 2014 para su impresión final.



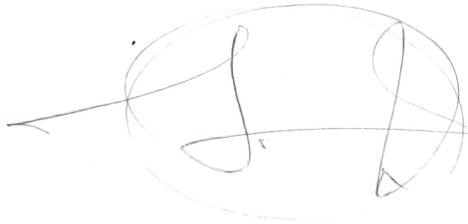
División de Investigación clínica

Tutor Principal

Dra. María de Lourdes Suárez Roa.

Dr. Carlos Pacheco Gahbler

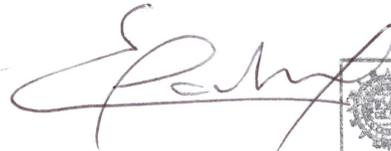
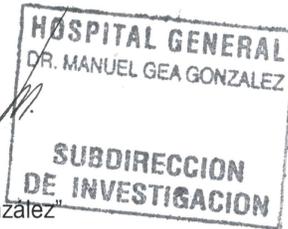
AUTORIZACIONES



Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirección de Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Carlos Pacheco Gahbler
Jefe de la División de Urología
Asesor de Tesis
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



INDICE

Resumen	6
Abstracto	7
Introducción	8
Objetivos	9
Material y Métodos	10
Resultados	10
Discusión	12
Conclusiones	13
Bibliografía	14
Tablas y Figuras	17

RESUMEN

El síndrome metabólico se presenta en 50% de pacientes con cáncer de próstata bajo bloqueo androgénico, incrementando tres veces el riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo la principal causa de muerte.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en tratamiento con bloqueo androgénico entre agosto de 2012 a enero de 2013. Se estableció la prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la AdultTreatment Panel (ATP) III.

RESULTADOS

De acuerdo al tratamiento se agruparon en: hormonal 77%, terapia trimodal 13% y terapia bimodal 10%. 69% recibieron análogo GnRH + antiandrogénico y 31% se manejaron con orquiectomía. 48% de los pacientes cumplieron con criterios diagnósticos de síndrome metabólico. No se encontró asociación entre el tiempo y el tipo de bloqueo con la presencia de síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

La información obtenida sugiere que cerca de la mitad de los pacientes con bloqueo androgénico tienen una predisposición mayor de riesgo cardiovascular. Los resultados nos dan la pauta para realizar un estudio prospectivo y poder delinear con mayor precisión las asociaciones reportadas y poder dar un mayor valor estadístico.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de próstata, bloqueo androgénico, hipogonadismo, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico.

ABSTRACT

The metabolic syndrome is present in 50% of patients who receive androgen deprivation therapy, increasing three times the risk of developing cardiovascular disease.

MATERIAL AND METHOD

We included all patients diagnosed with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy from August 2012 to January 2013. We established the prevalence of metabolic syndrome according to the criteria of the Adult Treatment Panel III.

RESULTS

According to the treatment were grouped in hormonal 77%, trimodal therapy 13% and bimodal therapy 10%. 69 % received GnRH analogue + antiandrogen and 31 % were managed with orchiectomy. 48 % meet criteria for metabolic syndrome.

CONCLUSIONS

The available information suggests that about half of patients with androgen deprivation therapy have a greater predisposition to cardiovascular risk. This results take us to realize a prospective study to give a higher statistical value.

KEYWORDS:

Prostate cancer, androgen deprivation therapy, secondary hypogonadism, cardiovascular disease, metabolic syndrome.

INTRODUCCION

El cáncer de próstata es la neoplasia que se diagnostica con mayor frecuencia en el hombre. En el año 2011 se reportaron en EUA 222,000 nuevos casos y 32,000 muertes.

(1)

El 86% de los casos son diagnosticados como enfermedad localizada o localmente avanzada, sin embargo en México y en países latinoamericanos esta cifra es menor, diagnosticando la mayoría de los casos con enfermedad metastásica. (2)

Recientemente se ha reportado en EUA una prevalencia general ajustada para la edad de 23.7%. Sin embargo, esta prevalencia es mayor en sujetos mexico-americanos en los que la prevalencia general es de 31.9%. (3)

El bloqueo androgénico es ampliamente utilizado como tratamiento en el cáncer de próstata en sus diversos estadios, ya sea en asociación con braquiterapia, radioterapia, prostatectomía radical o como manejo único en la enfermedad metastásica. (4)

Recientemente se han reportado diversos estudios, los cuales identifican una asociación entre el bloqueo androgénico y el incremento en el riesgo de presentar eventos cardiovasculares. Estos resultados han incrementado el interés y la discusión acerca de los efectos del bloqueo androgénico y su posible asociación con un mayor riesgo cardiovascular. (5)

Así mismo, se ha concluido en estudios observacionales la asociación independiente entre el hipogonadismo (menos de 350 ng/dl) provocado por el bloqueo androgénico y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. (6,7)

Se ha estimado que el síndrome metabólico se presenta en cerca del 50% de los pacientes que se someten a bloqueo androgénico (8)

Dentro de los efectos metabólicos del bloqueo androgénico que se han reportado, se encuentran: Incremento en la grasa corporal y su acúmulo principalmente a nivel del

tejido celular subcutáneo, incremento de triglicéridos, colesterol LDL, disminución del colesterol HDL, incremento de la insulina en ayuno y disminución en la sensibilidad a la insulina. (9,10)

El desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con bloqueo androgénico se ha visto asociado con un incremento de tres veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía isquémica), siendo esta la principal causa de muerte en pacientes con cáncer de próstata, excediendo la mortalidad cáncer específica. (11,12)

Desde su descripción en 1999, se han propuesto diversas definiciones de síndrome metabólico, siendo la de la ATP III (Adult Treatment Panel III criteria) y la IDF (International Diabetes Federation) (13)

Los criterios ATP III (2001) definen al síndrome metabólico cuando se presentan 3 de los siguientes 5 criterios:

1. Glucosa plasmática de ayuno igual o mayor a 110 mg/dl
2. Elevación de triglicéridos igual o mayor a 150 mg/dl
3. Reducción del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl
4. Medición de la circunferencia de la cintura mayor a 102 cm
5. Elevación de la presión sistólica igual o mayor a 130 mmHg y la presión diastólica igual o mayor 85 mmHg (14,15)

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es determinar la proporción de pacientes con síndrome metabólico y su relación con el tipo y el tiempo del bloqueo androgénico en el periodo comprendido entre agosto del 2012 y enero del 2013.

MATERIAL Y METODOS

Estudio transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo. El universo de estudio fueron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que acudieron a la consulta externa de urología de agosto de 2012 a enero de 2013, de donde se tomó una muestra convencional, integrada por aquellos expedientes que cumplan con los criterios de selección.

Se eliminaron los expedientes con datos insuficientes para los fines del estudio. Se pidió consentimiento bajo información de los pacientes.

Las variables estudiadas fueron: la edad, estadificación, tratamiento, peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial, la circunferencia de la cintura, glucosa en ayuno, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, testosterona, antígeno prostático, tipo y tiempo de bloqueo androgénico, con base en el análisis de estas variables se determinó según los criterios ATP III la existencia de síndrome metabólico.

RESULTADOS

Fueron analizados los datos de 75 expedientes que cumplieron con los criterios de selección.

Los pacientes se estadificarón en: localmente avanzados 43% y metastásicos 57%. De acuerdo al tratamiento recibido, el hormonal puro fue el más frecuentemente utilizado 77%, seguido por la terapia trimodal (prostatectomía radical + radioterapia + bloqueo androgénico) y el menos utilizado fue el tratamiento bimodal (radioterapia + bloqueo androgénico) en solo el 3% de los pacientes. El control bioquímico de los pacientes observado a partir de los niveles de antígeno prostático nos indica que el 87% de los pacientes tienen cifras por debajo de 4 ng/ml; sólo en 10 pacientes se observaron cifras superiores, pudiendo ser explicado por la resistencia hormonal de los pacientes.

El tipo de bloqueo androgénico más utilizado fue el bloqueo androgénico máximo en el 69% de los pacientes y en el 31% restante se utilizó orquiectomía simple bilateral.

El tiempo promedio del bloqueo androgénico fue de 24.5 meses, observándose tiempos que van desde 1 hasta 120 meses. Para determinar si el tiempo del bloqueo se asocia con la presencia o no del síndrome metabólico, fue realizado una prueba Chi cuadrada, tomando como punto de corte 24 meses de tratamiento; no se encontró asociación entre el tiempo y la presencia de síndrome metabólico. ($X^2=1.749$, $gl=1$, $p>0.05$)

El 7% de los pacientes se encontraban en intermitencia, y ya que teóricamente el periodo "off" se relaciona con un menor número de efectos adversos, se buscó la relación de la intermitencia con la presencia de síndrome metabólico mediante una prueba Chi cuadrada, no habiéndose encontrado asociación entre ambos. ($X^2=0.137$, $gl=1$, $p>0.05$)

Dado que los criterios ATP III define al síndrome metabólico como 3 o más criterios, encontramos 5 pacientes sin ningún criterio (7%) y al 48% con 3 o más criterios, siendo estos compatibles con el diagnóstico de síndrome metabólico.

La hipertrigliceridemia fue el criterio más frecuente, estando presente en el 71% de los pacientes, seguido por la hipertensión arterial sistémica y la reducción de las cifras de colesterol HDL en el 50% respectivamente. El criterio menos frecuente fue la obesidad central, el cual estuvo presente solo en el 27% de los pacientes.

En cuanto a los niveles de testosterona, considerando el punto de corte de castración 50ng/ml, tenemos que el 84% de los pacientes presentan cifras menores a este. Sin embargo, cambiando el punto de corte a 20 ng/ml, tenemos que el 65% de los pacientes se encuentran debajo de esta cifra.

Se ha concluido en estudios observacionales la asociación independiente entre el hipogonadismo (menos de 350 ng/dl) provocado por el bloqueo androgénico y el desarrollo de síndrome metabólico, en este estudio observamos que el 93% de los pacientes presentan cifras compatibles con hipogonadismo, por lo tanto se exploró una

posible asociación entre estas 2 entidades, observándose que estadísticamente no existe asociación entre ellas. ($X^2=0.309$, $gl=1$, $p>0.05$)

DISCUSION

El bloqueo androgénico es ampliamente utilizado como tratamiento en el cáncer de próstata en sus diversos estadios, ya sea en asociación con braquiterapia, radioterapia, prostatectomía radical o como manejo único en la enfermedad metastásica. El 86% de los casos son diagnosticados como enfermedad localizada o localmente avanzada, sin embargo en México y en países latinoamericanos esta cifra es menor, diagnosticando la mayoría de los casos con enfermedad metastásica. (2)

Coincidimos con lo referido por la secretaría de salud en el programa de acción contra el cáncer de próstata y por Jemal et al., en cuanto a un mayor número de casos de enfermedad metastásica en México y países de Latinoamérica, encontrando en nuestro estudio un mayor número de pacientes con enfermedad metastásica (57%).

Teóricamente el retiro de la terapia de deprivación androgénica debe de estar relacionado con la disminución en la frecuencia de presentación del síndrome metabólico, sin embargo en la búsqueda bibliográfica realizada no encontramos ninguna mención al respecto; una aportación importante de este trabajo es haber encontrado que el 7% de los pacientes tuvieron intermitencia, sin encontrar relación estadística entre estas 2 variables.

Braga-Basaria et al., en su artículo publicado en el JournalClinicalOncology en el año 2006, en donde reporta la frecuencia de los criterios de la ATP III, encontró que el criterio con mayor frecuencia fue la obesidad central, presente en el 75% de los casos, en nuestro estudio este criterio fue el menos frecuente, ya que solo se consignó en el 27%. La hipertrigliceridemia se encontró solo en el 55% de los casos en el mismo reporte, siendo en nuestro estudio el criterio más frecuente con 71%.

Se ha reportado que el uso de agonistas de la GnRH se asocia a un mayor riesgo de diabetes, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio de nueva aparición y muerte súbita

de origen cardíaco. Los varones tratados mediante orquiectomía simple bilateral tienen más probabilidades de manifestar diabetes, pero no cardiopatía coronaria, infarto de miocardio ni muerte súbita de origen cardíaco. (17)

Al momento no existe reportes en la literatura que nos hable de la asociación entre el tiempo y el tipo de bloqueo androgénico con la presencia de síndrome metabólico, por lo cual estos serían temas susceptibles de estudio en siguientes trabajos de investigación, así mismo, sería de gran interés realizar un estudio comparativo entre pacientes con y sin bloqueo androgénico y su relación con la presencia de síndrome metabólico.

Otro punto de gran interés sería la determinación previa al momento del bloqueo androgénico de la presencia de síndrome metabólico en los pacientes por otras causas no relacionadas con este tratamiento, a fin de poder atribuir con precisión el verdadero valor del bloqueo androgénico como factor de riesgo para la presencia de síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados anteriores podemos realizar las siguientes conclusiones:

1. De los pacientes estudiados el 57% se encontraban en un estadio metastásico y el 43% en localmente avanzado.
2. El control bioquímico de los pacientes en el 87% de los casos se encontró por debajo de 4 ng/ml
3. Fueron utilizados solo 2 tipos de bloqueo androgénico: el bloqueo androgénico máximo (69%) y la orquiectomía simple bilateral (31%)
4. El tiempo promedio del bloqueo androgénico de los pacientes estudiados fue de 24.5 meses, observándose tiempos que van desde 1 hasta 120 meses. No se encontró asociación estadística entre el tiempo y la presencia de síndrome metabólico. ($X^2=1.749$, $gl=1$, $p>0.05$)
5. Solo el 7% de los pacientes se encontraban en intermitencia. No encontrándose relación estadística entre esta y el síndrome metabólico. ($X^2=0.137$, $gl=1$, $p>0.05$)

6. Los criterios de la ATP III más frecuentes fueron en primer lugar la hipertrigliceridemia con un 71%, reducción del colesterol HDL y la hipertensión arterial sistémica con un 50% respectivamente; el menos afectado fue la obesidad central con un 27%.
7. El 84% de los pacientes presentaron niveles de testosterona menores a 50 ng/ml y estos no se asociaron a la presencia de síndrome metabólico. ($X^2=0.309$, $gl=1$, $p>0.05$)

CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancerstatistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60(5):277-300.
2. Gobierno Federal. Secretaría de Salud. Programa de acción: Cáncer de próstata, Secretaria de Salud, Enero 2001.
3. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003;163(4):427-436
4. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks G, Pilepich MV, et al. Cardiovascular MortalityAfterAndrogenDeprivationTherapyforLocallyAdvancedProstateCancer: RTOG 85-31. J ClinOncol 2009; 27(1); 27:92-99.
5. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder F, Sternberg CN, et al. Contemporary Role of AndrogenDeprivationTherapyforProstateCancer.

- EuropeanUrology 2012;61(1): 11-25.
6. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA. Changes in bodycompositionduringandrogendeprivationtherapyforprostatecancer. J ClinEndocrinolMetab 2002;87(2):599-603.
 7. Smith JC, Bennett S, Evans M, Kynaston G, Parmar M, Mason D, et al. TheEffects of InducedHypogonadism on Arterial Stiffness, BodyComposition, and MetabolicParameters in Males withProstateCancer. J ClinEndocrinolMetab 2001;86(9):4261-4267.
 8. Marin P, Holmäng S, Jönsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, et al. Theeffects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-agedobesemen. Int J ObesRelatMetabDisord 1992,16(12):991-997.
 9. Schulman C, Irani J, Morote J, Schalken JA, Montorsi F, Chlosta P, et al. Androgen-DeprivationTherapy in ProstateCancer: A EuropeanExpert Panel Review. EurUrol 2010;9(7): 675-691.
 10. Sharifi N, Gulley J, Dahut W. Anupdateonandrogendeprivationtherapyforprostatecancer, Endocrine-RelatedCancer2010;17(2): R305–R315.
 11. Saigal C, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgendeprivationtherapyincreases cardiovascular morbidity in menwithprostatecancer. Cancer 2007;110(7):1493–1500.
 12. Mols F, Aquarius A, Essink-Bot ML, Aaronson N, Kil P, Van de Poll-Franse V. Does diabetes mellitus as a comorbidconditionaffectthehealth-relatedquality of life in prostatecancersurvivors? Results of a population-basedobservationalstudy. BJU International 2008;102:1594-1600.
 13. Hakimian P, et al. Metabolic and cardiovascular effects of androgendeprivationtherapy. BJU International 2008;102 (4):1509-1514.

14. Keating NL, O'Malley J, Smith MR. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer, *J Clin Oncol* 2006; 24(27):4448–4456.
15. Alberti SG, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome, International Diabetes Federation, 2006.
16. Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. What Do Prostate Cancer Patients Die Of? *The Oncologist* 2011;16(2):175–181.
17. Keating N, O'Malley J, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: Observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):39-46.
18. Keating N, O'Malley J, Freedland SJ, Smith MR. Does Comorbidity Influence the Risk of Myocardial Infarction or Diabetes During Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer? *Eur Urol* 2012;61(2): 1-8.
19. Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, Ingelsson E, Bratt O, Bill-Axelsson A, et al. Absolute and Relative Risk of Cardiovascular Disease in Men With Prostate Cancer: Results From the Population-Based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3448-3456.
20. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark P, Eckel R, Keating NL, et al. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2010;121(4):833-84.
21. Braga-Basaria M, Dobs A, Muller DC, Carducci MA, John M., Egan J, et al. Metabolic Syndrome in Men With Prostate Cancer Undergoing Long-Term Androgen-Deprivation Therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3979-3983.

EDAD (años)	45-92 (promedio 72)	
ESTADIFICACION	32	42.7%
Localmente avanzado	43	57.3%
Metastásico		
TRATAMIENTO	5	6.7%
PR + BA	2	2.7%
RT + BA	10	13.3%
PR + RT + BA	58	77.3%
BA		
APE (ng/ml)	0.0-150 (promedio 6.7) 87% presentaron cifras menores a 4.0	
TESTOSTERONA (ng/dl)	0.0-520 (promedio 49.9)	
TIPO DE BLOQUEO		
Orquiectomía	23	30.7%
Análogo GnRH + antiandrógeno	52	69.3%
TIEMPO DE BLOQUEO (meses)	Promedio 24.5	
0 a 10	22	29.3%
11 a 20	18	24.0%
21 a 30	19	25.3%
31 a 40	6	8.0%
41 a 50	3	4.0%
más de 50	7	9.3%
INTERMITENCIA		
Sí	5	6.7%
No	70	93.3%
PESO (kg)	49-95 (promedio 70.5)	
TALLA (m)	1.5-1.9 (promedio 1.6)	
IMC (Kg/m ²)	19.2-35.5 (promedio 26.4)	
CIRCUNFERENCIA CINTURA (cm)	66-113 (promedio 95.3)	
TAS (mmHg)	90-160 (promedio 124.4)	
TAD (mmHg)	60-100 (promedio 75.9)	
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	79-534 (promedio 200.2)	
GLUCOSA EN AYUNO (mg/dl)	71-227 (promedio 107.9)	
COLESTEROL HDL (mg/dl)	22-76 (promedio 42.3)	

Tabla 1. Perfil demográfico y hormonal del grupo estudiado

SINDROME METABOLICO		
Sí	36	48.0%
No	39	52.0%

Tabla 2. Prevalencia del síndrome metabólico

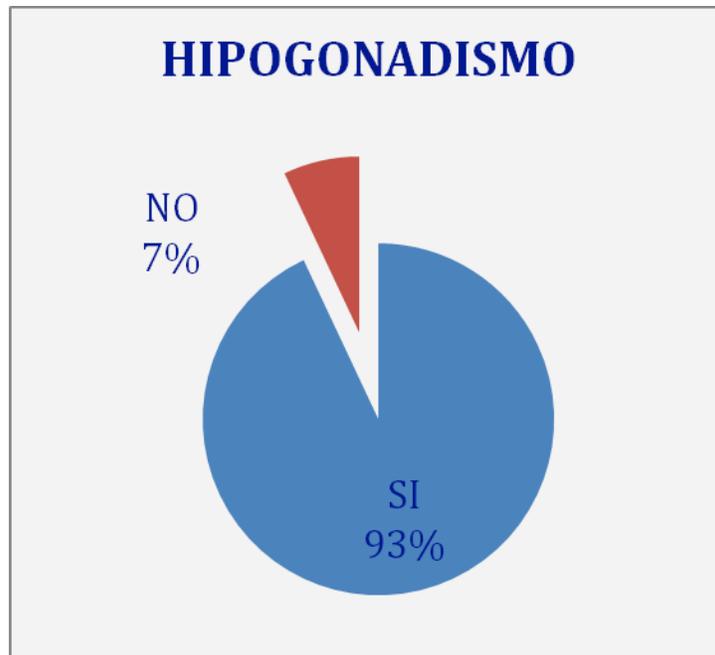


Figura 1. Prevalencia de hipogonadismo

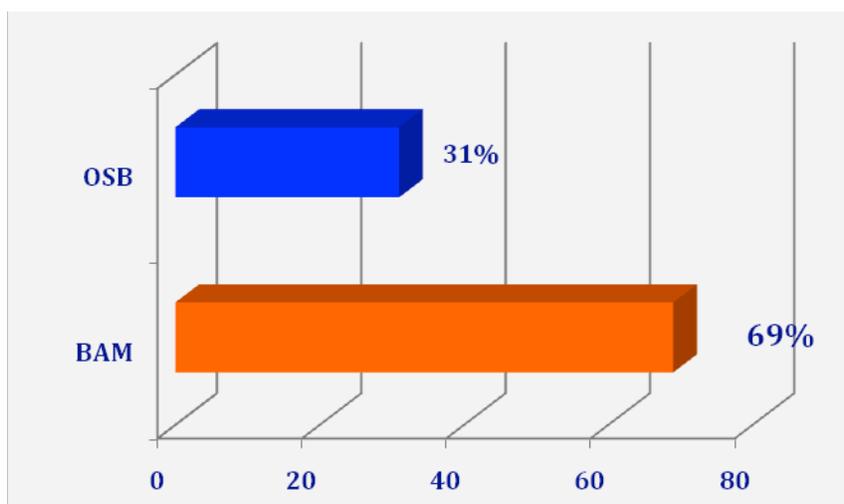


Figura 2 Tipo de bloqueo androgénico

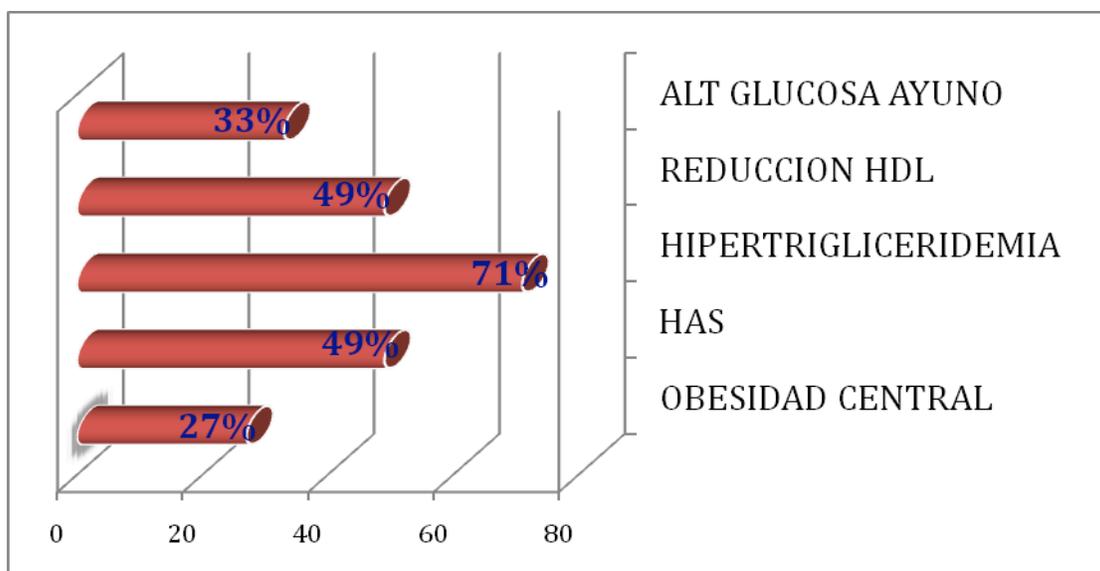


Figura 3. Componentes del síndrome metabólico