

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



Detección y control de comorbilidades cardiovasculares en pacientes con cáncer de próstata que inician terapia de deprivación androgénica

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título en la especialidad en
Oncología Médica

PRESENTA

Francisco Javier Castro Alonso

TUTOR DE TESIS

Dra. María Teresa Bournalon De los Ríos

COTUTOR DE TESIS

Dr. Eucario León Rodríguez

Ciudad de México, julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Título de la tesis: "Detección y control de comorbilidades cardiovasculares en pacientes con cáncer de próstata que inician terapia deprivativa androgénica"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Eucario León Rodríguez
Profesor titular del curso del Especialización de Oncología Médica
Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Yanin Chávarri Guerra
Profesor adjunto del curso del Especialización de Oncología Médica
Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. María Teresa Bourlon De los Ríos
Tutor de tesis
Médico adscrito del departamento de Oncología Médica
Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS.....	4
II. RESUMEN.....	5
III. MARCO TEÓRICO.....	6
IIIa. Cáncer de próstata, andrógenos y terapia de privación androgénica.....	6
IIIb. Efectos adversos de la terapia de privación androgénica.....	8
IIIc. Terapia de privación androgénica y riesgo cardiovascular.....	9
IIId. Estrategias para disminuir el riesgo cardiovascular.....	10
IIIe. Detección de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular.....	11
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
V. JUSTIFICACIÓN.....	14
VI. OBJETIVOS.....	15
VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
VIII. RESULTADOS.....	20
IX. DISCUSIÓN.....	22
X. CONCLUSIONES.....	24
XI. CUADROS Y FIGURAS.....	25
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	32

I. ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico.

ACC: American College of Cardiology.

ADA: American Diabetes Association.

AHA: American Heart Association.

BAT: Bloqueo androgénico total.

CaP: Cáncer de Próstata.

DES: Dietilestilbestrol.

DLP: Dislipidemia.

DM: Diabetes mellitus.

FSH: Hormona folículo estimulante.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas.

HAS: Hipertensión arterial sistémica.

Hb1ac: Hemoglobina glucosilada

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

LH: Hormona luteinizante.

LHRH: Hormona liberadora de hormona luteinizante.

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results.

TDA: Terapia de privación androgénica.

II. RESUMEN

Introducción. La terapia de deprivación androgénica (TDA) es la piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata (CaP) en etapas avanzadas; sin embargo, se asocia a un incremento en eventos cardiovasculares (CV) adversos. Se recomienda tamizar y tratar oportunamente las comorbilidades CV de acuerdo a guías internacionales (American Heart Association/American College of Cardiology y American Diabetes Association). Carecemos de estudios que evalúen el cumplimiento de dichas detecciones en población mexicana.

Objetivo. Determinar la frecuencia de detección de factores de riesgo y comorbilidades CV, además de la implementación de medidas terapéuticas, en pacientes con CaP que inician TDA en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Métodos. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que iniciaron TDA en el INCMNSZ entre enero 2013 y enero 2018. Se obtuvieron todos los datos clínico-sociodemográficos a partir de dichos registros. Se obtuvo la frecuencia de detección de diversas comorbilidades y factores de riesgo CV y los tratamientos implementados con base en dichas detecciones.

Resultados. Se incluyeron 100 pacientes con una mediana de edad de 69.1 años. El 68% tenían al menos una comorbilidad CV previo al inicio de TDA, siendo hipertensión arterial sistémica la más frecuente (40%). La frecuencia de detección de comorbilidades CV fue la siguiente: diabetes mellitus 100%, hipertensión arterial sistémica 96%, dislipidemia 89% y sobrepeso/obesidad 57%. El 64% de los pacientes tenían electrocardiograma y en 76% se interrogó el hábito tabáquico. Respecto a las intervenciones terapéuticas, el apego a guías de tratamiento fue del 100% para diabetes mellitus, 90% para hipertensión arterial sistémica, 44% para dislipidemia, 42% para el uso de ácido acetilsalicílico, 45% para estrategias de cesación de tabaco, 51% para dieta y 45% para ejercicio. No hubo cambios en el número de detecciones entre los diferentes años del estudio.

Conclusión. La detección de comorbilidades y factores de riesgo CV es subóptima, especialmente en las áreas de sobrepeso/obesidad, electrocardiograma y tabaquismo. Requerimos implementar medidas para mejorar el diagnóstico y tratamiento de comorbilidades CV en esta población.

III. MARCO TEÓRICO

A nivel mundial el cáncer de próstata (CaP) es la segunda neoplasia maligna más frecuente en hombres, con 1,094,916 nuevos casos registrados en 2012.¹ En México, de acuerdo a datos del INEGI, el CaP es la principal causa de muerte por neoplasias malignas, con 6,447 defunciones en 2015, lo que corresponde a un 15.4% del total de muertes por cáncer en ambos sexos.² Esta neoplasia se considera un padecimiento de pacientes en edad avanzada, con el 57.8% de los casos ocurriendo en varones de 65 años o más.³ El CaP es frecuentemente una enfermedad hormono sensible, por lo que la terapia de deprivación androgénica (TDA) es la piedra angular del tratamiento en etapas avanzadas.⁴

IIIa. Cáncer de próstata, andrógenos y TDA.

El andrógeno testosterona y su metabolito 5- α dihidrotestosterona (DHT) son un potente estimulante de la proliferación celular del tejido prostático. Una disminución del 80% de la concentración celular de DHT induce la apoptosis de células prostáticas benignas y malignas.⁵ Los efectos benéficos de la TDA en CaP metastásico se conocen desde 1941.⁶ En la actualidad contamos con diversas modalidades de TDA, que actúan en distintas fases de síntesis y/o acción de andrógenos.⁷

El 95% de la producción de testosterona sucede en en los testículos y es regulada por el eje hipotalámico-pituitario-gonadal (el restante 5% se produce en la corteza adrenal). La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, también llamada hormona liberadora de hormona luteinizante, LHRH) se secreta de forma pulsátil en el hipotálamo, y estimula a la pituitaria anterior para secretar hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH). La LH, por su parte, estimula a las células de Leydig en los testículos para producir testosterona. En las células prostáticas, la enzima 5- α reductasa convierte testosterona en DHT, biológicamente más activa. Los andrógenos se unen a sus receptores en el citoplasma de las células epiteliales prostáticas, de donde se traslocan al núcleo, activando diversas

vías de proliferación celular.^{8,9}

De acuerdo a la vía previamente descrita, podemos clasificar a las diferentes TDA en los siguientes grupos:^{7,8,9,10.}

- a) Castración quirúrgica: fácil de realizar, costo efectiva y preferida cuando no se garantiza el apego a otros tratamientos. Al remover los testículos, se elimina el sitio de producción de la mayoría de los andrógenos séricos.
- b) Agonistas de GnRH: Actualmente el estándar de TDA. Son análogos sintéticos de la LHRH endógena, administrados de forma intramuscular o subcutánea en diferentes intervalos. La sobreestimulación sin la pulsatilidad que ocurre fisiológicamente, regula a la baja los receptores de LHRH en la hipófisis, disminuyendo la producción de testosterona. Ejemplos de este grupo incluyen leuprolide, goserelina y triptorelina.
- c) Antagonistas de GnRH: Son inhibidores competitivos de la GnRH endógena, evitando la unión de esta última con sus receptores en la hipófisis, lo que disminuye la producción de testosterona. Se administran de forma subcutánea a diferentes intervalos. Ejemplos de este grupo incluyen degarelix y abarelix.
- d) Antiandrógenos: Son antagonistas competitivos de los andrógenos naturales, evitando su unión con el receptor de andrógenos en el citoplasma celular. Existen dos subtipos: esteroideos (como acetato de ciproterona) y no esteroideos. (bicalutamida, flutamida y nilutamida). Los antiandrógenos esteroideos tienen un mecanismo de acción agregado, como retroalimentación negativa de la secreción de LH en la hipófisis. Se administran de forma oral como monoterapia, o en combinación con agonistas de GnRH (para evitar el síndrome de llamarada o lograr bloqueo androgénico total, BAT). Existen nuevos compuestos como enzalutamida y apalutamida, con mayor potencia antiandrogénica, generalmente reservados en resistencia a la castración.
- e) Estrógenos: Antagonizan la acción de andrógenos por diversas vías, como disminución en la secreción de GnRH, LH y FSH por retroalimentación negativa;

supresión de función de las células de Leydig, además de efectos citotóxicos en células tumorales. Actualmente son poco utilizados debido a efectos adversos trombóticos. Ejemplo de este grupo es el dietilestilbestrol (DES).

- f) Otros: los inhibidores de la esteroidogénesis (como el ketoconazol y aminoglutetimida) inhiben el citocromo p450, interfiriendo con la síntesis de andrógenos. Abiraterona es un inhibidor de la enzima CYP17A1, que bloquea la síntesis de andrógenos (vía inhibición de 17- α hidroxilasa). Estos compuestos se reservan para la resistencia a la castración.

La TDA se ha asociado a incremento en la supervivencia de los pacientes con CaP; se estima que un 30-50% de todos los pacientes con este diagnóstico recibirá TDA en algún momento de su vida¹¹, ya sea en escenarios con intención curativa (neoadyuvante/adyuvante a radioterapia en CaP localizado de riesgo intermedio/alto o localmente avanzado) o paliativa (CaP con recurrencia bioquímica ó metástasis ganglionares/a distancia).¹²

IIIb. Efectos adversos de la TDA.

Los efectos benéficos de la TDA se ven acompañados de una plétora de efectos secundarios resultado de la depleción de andrógenos circulantes.¹¹ Dichos efectos pueden catalogarse en los siguientes rubros:¹²

- a) Calidad de vida: fatiga, disfunción sexual, bochornos, ginecomastia, anemia y deterioro cognitivo.
- b) Óseos/Metabólicos: aumento de peso, sarcopenia, resistencia a la insulina, incremento de riesgo de osteoporosis y fracturas.
- c) Cardiovasculares: agravamiento y/o incremento de dislipidemia, hipertensión y eventos vasculares trombóticos (arteriales o venosos).

La frecuencia de estas complicaciones es muy variable, según la duración de la TDA (4 meses a 3 años en tratamientos curativos; indefinida en intención paliativa) y el tipo de TDA utilizada (p. ej. disfunción sexual en un 3-5% de pacientes con antiandrógenos, versus

95% con análogos de GnRH).¹³

La supervivencia global de los pacientes con CaP es mejor que la de muchas neoplasias sólidas, aún en etapas localmente avanzada (mediana de 7.3-9.5 años) y metastásica (mediana de 2.5-5.8 años).¹⁴ Con el paso del tiempo, la mortalidad cáncer-específica ha disminuido en una mayor proporción que la CV.¹⁵ Actualmente, según datos del registro poblacional estadounidense Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), la mortalidad cáncer-específica prácticamente se ha visto igualada por la CV (29.8% versus 27.6% del total de muertes);¹⁶ en casos con mejor pronóstico oncológico, las muertes por etiología CV duplican a las causadas por CaP (11.0% vs 5.3% del total de muertes, respectivamente).¹⁷ Por todo lo anterior, la atención de los efectos adversos, particularmente los cardiovasculares, cobra vital importancia en estos pacientes.

IIIc. TDA y riesgo CV.

Son numerosos los mecanismos por los cuales la TDA incrementa el riesgo CV. La disminución en testosterona provoca obesidad sarcopénica (disminución en masa muscular e incremento de adiposidad) en un 70% de los casos.¹⁸ La obesidad central desemboca en un aumento en resistencia a la insulina: un estudio de 73,196 hombres con CaP demostró un incremento del 44% en incidencia de diabetes en pacientes con TDA, al compararlos con controles sin este tratamiento.¹⁹

La ausencia de andrógenos favorece también numerosas alteraciones en el perfil de lípidos desde los primeros 3 meses de manejo con TDA: se ha medido incremento en 25% en niveles de triglicéridos, un 7-10% de aumento en colesterol total, incremento de 8-20% en HDL y cambios variables en LDL (aumento de 0 a 7%).¹¹ La incidencia del síndrome metabólico (de acuerdo a definiciones por NCEP-ATPIII)²⁰ en pacientes con TDA es de un 55% (versus 22% en aquellos con CaP sin TDA).²¹

La asociación entre TDA y eventos CV adversos (fatales y no fatales) fue confirmada hace algunos años en un gran meta-análisis de estudios retrospectivos (414,257 pacientes): el riesgo relativo para cualquier evento adverso cardiovascular se incrementó en un 39% en

aquellos pacientes con TDA. Separando infarto al miocardio o accidente cerebrovascular, los incrementos en el riesgo relativo fueron del 57% y 51%, respectivamente.²² Lo eventos anteriores se tradujeron en un incremento en mortalidad CV en otro meta-análisis de datos retrospectivos (HR=1.19).²³ El aumento en mortalidad CV no ha podido ser confirmado en meta-análisis de estudios prospectivos aleatorizados;^{24,25} razones que expliquen lo anterior incluyen la selección de pacientes mas sanos en ensayos clínicos, poco seguimiento y falta de poder estadístico para este tipo de análisis post-hoc.²⁶

El tipo de TDA también puede influir en la magnitud del riesgo. En un registro poblacional de Suecia,²⁷ el riesgo de eventos CV se vio incrementado en aquellos pacientes con agonistas de GnRH y orquiectomía; hubo menor riesgo con antiandrógenos. En el meta-análisis de Zhao y colaboradores se demostró incremento en enfermedad CV con agonistas GnRH y BAT, pero no con orquiectomía o antiandrógenos.²³ En el meta-análisis de Bosco y colaboradores hubo un incremento en eventos CV con análogos de GnRH, orquiectomía y antiandrógenos.²² Respecto a los antagonistas de GnRH la información es aún más controvertida,^{28,29} aunque parece que se asocian a menor riesgo de eventos CV.

El riesgo CV también cambia respecto al tiempo de inicio de TDA. En el estudio poblacional sueco, el riesgo de eventos CV fue particularmente mayor durante los primeros 6-12 meses del inicio de la TDA; posteriormente este riesgo descendió (aunque permaneció mayor que aquellos sin TDA) y se mantuvo constante.²⁷ Lo anterior sugiere que la aterosclerosis acelerada no es el único mecanismo implicado en los eventos trombóticos. Existen varias potenciales explicaciones que incluyen efectos antitrombóticos de la testosterona (estimulación de óxido nítrico, reducción en liberación de tromboxano A2 por las plaquetas e incremento del factor activador del plasminógeno tisular), efectos antiarrítmicos de andrógenos (acortamiento del intervalo QT) e incremento de la inestabilidad y ruptura de la placa ateromatosa con TDA (debido a incremento en IFN- γ por linfocitos T).¹⁸

IIIId. Estrategias para disminuir el riesgo CV.

Todo paciente que vaya a iniciar TDA debe ser tamizado respecto a sus comorbilidades CV (diagnosticadas previamente y no detectadas), para sopesar la magnitud del beneficio que agregue la TDA versus el potencial riesgo CV.³⁰ En algunos subgrupos de pacientes con alto riesgo CV (como aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva o historia de infarto agudo al miocardio), la magnitud del incremento en mortalidad CV parece superar cualquier beneficio, con un incremento en la mortalidad por cualquier causa.^{31,32} Sin embargo, no hay contraindicaciones absolutas para el inicio de TDA, por lo que cada caso deberá individualizarse.

No existen recomendaciones específicas globalmente aceptadas sobre el manejo de comorbilidades CV en pacientes con CaP que inician TDA, aunque ha habido esfuerzos al respecto.³³ La American Heart Association (AHA), en conjunto con la American Cancer Society, American Urological Association y American Society for Radiation Oncology, emitieron en 2010 una declaración conjunta en la que reconocen los efectos adversos CV y recomiendan una evaluación del riesgo CV en los primeros 3-6 meses del inicio de TDA, con seguimiento a los 6-12 meses. La evaluación incluye glucosa (sic), perfil de lípidos y presión arterial³⁴

En 2016 se presentó la mnemotecnica “ABCDE” para recordar los elementos de prevención y manejo de enfermedad CV en pacientes que inician TDA: Awareness/Aspirin, Blood pressure, Cholesterol/Cigarettes, Diabetes/Diet, Exercise.³⁵ Si bien no se especificaron recomendaciones específicas de tamizaje o tratamiento, se enfatizó en la importancia del apego a las guías de tratamiento vigentes de factores del estilo de vida,^{36,37} colesterol,³⁸ hipertensión³⁹, diabetes⁴⁰ y uso de aspirina.⁴¹ Respecto a los estudios para las diversas detecciones, agregaron realizar electrocardiograma (EKG) y detección de hemoglobina glucosilada (Hb1ac) a las recomendaciones de AHA de 2010.³⁴

IIIe. Detección de comorbilidades y factores de riesgo CV.

Tenemos información acerca de los cambios en diversos parámetros metabólicos

monitorizados clínicas de cardio-oncología diseñadas ex profeso para detección precoz de estas alteraciones,⁴² pero los datos sobre detección y control de comorbilidades en pacientes con CaP que inician TDA en el mundo real son escasos.

Sabemos que los supervivientes de cáncer (entre los cuales existen pacientes con CaP con supervivencia libre de recurrencia de al menos 2 años) tienen mayor tasa de enfermedades CV y menor supervivencia global que controles sin cáncer (con y sin enfermedad CV).⁴³ En algunas neoplasias, los supervivientes de cáncer reciben menos recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida, comparado con personas sin cáncer del mismo grupo etario.⁴⁴ Explicaciones de lo anterior incluyen las numerosas necesidades del superviviente de cáncer, la concentración de la atención hacia la vigilancia oncológica y la incertidumbre de la eficacia de estas recomendaciones en el pronóstico de los pacientes.^{43,44}

Carecemos de datos sobre pacientes con enfermedad oncológica activa o menor supervivencia libre de recurrencia, pero en estos pacientes las decisiones terapéuticas del cáncer pueden acaparar la mayoría del tiempo de atención, con menor calidad de atención hacia las comorbilidades.⁴⁵ El diagnóstico de una neoplasia maligna activa podría sesgar a los interconsultantes a ser más laxos en tamizajes y tratamientos.

El único estudio que ha reportado frecuencias de detección de comorbilidades en el mundo real es un estudio retrospectivo canadiense de 100 pacientes.⁴⁶ En este registraron los datos clínicos para calcular el riesgo CV en un rango de un año previo a la primera visita a oncología. Se completaron datos para calcular riesgo CV en sólo el 17% de los pacientes: 62% no tenían perfil de lípidos y 58% no tenían TA registrada. Sólo el 35% de los pacientes tenían EKG previo. De los pacientes con datos completos, 69% tenían riesgo CV alto por Framingham.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Son escasos los estudios en los que se investigue la frecuencia de detección de factores de riesgo y comorbilidades CV en pacientes con CaP que inician TDA, así como las medidas terapéuticas resultantes de dichos tamizajes.⁴⁶ Contamos con mayor información por parte de clínicas de cardio-oncología diseñadas ex profeso para el control CV y metabólico en esta población;⁴² además de datos en estudios controlados.^{21,47,48} Sin embargo, el seguimiento estrecho y manejo estricto de ese tipo de instituciones no necesariamente refleja la práctica diaria del oncólogo médico en México.

En nuestro país, los hospitales que atienden pacientes con CaP que además cuenten con clínicas de cardio-oncología son escasos, por lo que muchas veces la responsabilidad de la atención de comorbilidades CV recae sobre el oncólogo médico. En el poco tiempo asignado para una consulta de primera vez, el tratante debe interrogar síntomas, interpretar estudios de laboratorio y gabinete, decidir el tratamiento óptimo para la patología oncológica y explicar lo anterior al paciente y familiares. Las actividades antes mencionadas potencialmente podrían disminuir la calidad de atención hacia las comorbilidades CV. No hay datos de esta infra-atención en pacientes con enfermedad oncológica activa, pero ya se han confirmado en supervivientes de cáncer.^{43,44} En el caso de contar con especialistas interconsultantes, también es posible que el diagnóstico de malignidad los sesgue a ser más laxos en metas, conducta errónea en CaP.

V. JUSTIFICACIÓN

No existen estudios en México que evalúen la frecuencia de detección de factores de riesgo y comorbilidades CV en pacientes con cáncer de próstata que inician TDA, así como las medidas terapéuticas resultantes de esos tamizajes.

En México, el CaP es la segunda neoplasia maligna más frecuente en ambos sexos y la más común en varones, con una incidencia en 2015 de 14,016 casos.¹ Nuestro país tiene una de las frecuencias más altas de componentes del síndrome metabólico en el mundo: según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2016 71.2% de los adultos mexicanos tiene sobrepeso u obesidad. En el grupo etario de 60 a 79 años (la edad media de presentación del CaP está dentro de este rango) el 24.9%-30.3% tiene diabetes mellitus (DM); 33.2%-36.1% dislipidemia (DLP), y 36.3-42.4 hipertensión arterial sistémica (HAS).⁴⁹ Debido a los tratamientos oncológicos actuales, la principal causa de muerte en pacientes con CaP es CV: infartos, accidentes cerebrovasculares, complicaciones de DM, entre otras.^{16,17} Toda la información antes mencionada nos sugiere que la detección y control de comorbilidades CV puede tener un gran impacto en la salud pública de México.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) tradicionalmente ha sido un referente de calidad de atención en medicina interna y sus subespecialidades: nuestro hospital cuenta con servicios bien desarrollados de nutriología, medicina interna, cardiología, endocrinología, etcétera. Lo anterior lo hace el lugar ideal para este tipo de estudio, ya que se puede investigar el control CV de pacientes con CaP en un ambiente con suficientes recursos humanos e infraestructura

Finalmente, conocer la frecuencia de detección de comorbilidades y factores de riesgo CV, además de las medidas terapéuticas implementadas, nos permitirá definir las áreas de deficiencia y establecer en qué puntos de la atención del paciente se pueden implementar estrategias de mejora a futuro.

VI. OBJETIVOS

Objetivo principal.

- Determinar la frecuencia de detección de comorbilidades CV en pacientes con CaP que inician TDA.

Objetivos secundarios.

- Identificar las comorbilidades CV con menor frecuencia de detección.
- Comparar la frecuencia de detecciones según el año de atención.
- Determinar la frecuencia de implementación de medidas terapéuticas en caso de tamizajes alterados.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

- Se trata de un estudio observacional, longitudinal y retrolectivo.

Universo de estudio.

- Personas ≥ 18 años con diagnóstico de CaP en el INCMNSZ entre enero 2013 y enero 2018.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 18 años.
- Con o sin comorbilidades previas.
- Inicio de TDA por cualquier causa.
- Seguimiento por al menos 6 meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que perdieron seguimiento.
- Control de comorbilidades CV fuera del INCMNSZ.
- Seguimiento menor a 6 meses.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con datos incompletos en el expediente.

Materiales y procedimientos para la obtención de datos.

- Se identificaron todos los pacientes con diagnóstico de CaP en el archivo del INCMNSZ en el período de enero 2013 a enero 2018.
- Se seleccionaron aquellos que hayan iniciado TDA y tuvieron seguimiento por al menos seis meses.
- Se obtuvieron los datos demográficos y variables clínicas del expediente y los archivos médicos correspondientes.
- Se revisaron todas las notas médicas: para detecciones y e intervenciones se tomó un intervalo desde 6 meses antes hasta 12 meses después del inicio de TDA. Para eventos CV adversos se tomó todo el seguimiento disponible.
- Se registraron las variables de interés para el estudio en la base de datos ya diseñada.

Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación en humanos

- Es un estudio de mínimo riesgo, dado que es observacional retrospectivo, y se mantiene la confidencialidad de los datos.
- No hay ninguna clase de intervención terapéutica que influyera en el pronóstico de las pacientes ya que se trató de un estudio retrolectivo observacional.
- Se cuidó que la información obtenida de este estudio fuera utilizada con fines de que este conocimiento sirviera para encontrar mejores estrategias atención de comorbilidades CV en nuestros pacientes.
- No hubo manipulación de la información para beneficio de alguien en particular, sea individuo, el propio Instituto o farmacéutica.
- Se llevó a cabo este estudio bajo los lineamientos de la declaración de principios éticos para a investigación médica en seres humanos de Helsinki.

Variables

a) Características demográficas:

Variable	Tipo de variable	Definición
Edad	Numérica	Medida en años al momento del diagnóstico
Etapa clínica	Nominal	Localizado, localmente avanzado ó metastásico
Riesgo (si aplica)	Nominal	Bajo, intermedio ó alto
Sensible/Resistente a la castración (si aplica)	Dicotómica	Sensible a castración ó resistente a castración
Tipo de TDA	Nominal	Orquiectomía, agonista GnRH, antagonista GnRH ó antiandrógeno

b) Detecciones:

Variable	Tipo de variable	Definición
Diabetes mellitus	Nominal	Diagnóstico por médico especialista <u>ó</u> Dos determinaciones: glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL, glucosa al azar ≥ 200 mg/dL ó Hb1ac $\geq 6.5\%$.
Hipertensión arterial	Nominal	Diagnóstico por médico especialista <u>ó</u> Dos determinaciones: TA sistólica ≥ 140 mmHg ó TA diastólica ≥ 90 mmHg.
Dislipidemia	Nominal	Diagnóstico por médico especialista <u>ó</u> Una determinación LDL ≥ 190 mg/dL ó LDL 70-190mg/dL con edad de 40-75 años y diabetes ó LDL 70-190mg/dL con edad 40-75 años y riesgo CV a 10 años $\geq 7.5\%$.
Sobrepeso-Obesidad	Nominal	Diagnóstico por médico especialista <u>ó</u> Una determinación de IMC ≥ 25 kg/m ² .
Tabaquismo	Nominal	Consumo activo de cigarrillos.
Electrocardiograma	Nominal	Trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones (I, II, III, aVL, aVR, aVF, V1-6).

c) Tratamientos implementados:

Variable	Tipo de variable	Definición
Dieta	Dicotómica	Recomendaciones de tipo y porción de alimentos deseables y no deseables, de acuerdo a recomendaciones para comorbilidades del paciente.
Ejercicio	Dicotómica	Recomendaciones de tipo e intensidad de ejercicio, de acuerdo a recomendaciones para comorbilidades del paciente.
Estrategias de cesación de tabaco	Dicotómica	Recomendaciones y recursos disponibles en el hospital y fuera de él para cesar el consumo de tabaco.
Inicio / Ajuste de fármacos para dislipidemia	Dicotómica	Estatina en pacientes con edad de 40-75 años con uno de los siguientes: DM <u>ó</u> LDL ≥ 190 mg/dL <u>ó</u> LDL 70-190mg/dL con edad de 40-75 años riesgo CV a 10 años $\geq 7.5\%$.*
Inicio / Ajuste de fármacos para diabetes mellitus	Dicotómica	Inicio de hipoglucemiantes en aquellos pacientes sin DM con al menos 2 determinaciones de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL, glucosa posprandial ≥ 200 mg/dL y/o Hb1ac $\geq 6.5\%$ rango de DM <u>ó</u> ajuste de hipoglucemiantes en aquellos pacientes con DM y glucosa en ayuno ≥ 130 mg/dL, glucosa posprandial ≥ 180 mg/dL y/o Hb1ac $\geq 7\%$
Inicio / Ajuste de fármacos para hipertensión arterial sistémica	Dicotómica	Inicio de antihipertensivos en aquellos pacientes sin HAS con al menos 2 determinaciones de T/A $\geq 140/90$ mmHg <u>ó</u> ajuste de antihipertensivos en aquellos pacientes con HAS y determinaciones de T/A $\geq 140/90$ mmHg
Inicio / Continuación de ácido acetilsalicílico	Dicotómica	Uso de AAS en pacientes 50-69 años con riesgo CV a 10 años $\geq 10\%$.*

*Según calculadora de riesgo de AHA/ACC, disponible en <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/>

Análisis estadístico

- Realizamos un análisis descriptivo reportado con frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Como medidas de tendencia central y dispersión utilizamos media con desviación estándar o mediana con valor mínimo y máximo de acuerdo a la distribución de normalidad de la variable.
- En el análisis comparativo entre años de evaluación utilizamos la prueba prueba de igualdad de rangos de poblaciones de Kruskal-Wallis.
- Se utilizó el programa Stata® v13.0.

VIII. RESULTADOS

De enero 2013 a enero 2018, hubo 204 nuevos diagnósticos de cáncer de próstata en el INCMNSZ. 100 pacientes (49%) cumplieron los criterios de inclusión del estudio y fueron analizados según los intervalos establecidos en los métodos. Se excluyeron 91 pacientes por los siguientes motivos: 91 nunca recibieron TDA, 8 tuvieron un tiempo de seguimiento <6 meses, 3 tuvieron control de comorbilidades y 2 tuvieron datos incompletos (**Figura 1**).

Las características de los pacientes se pueden resumir en la **Tabla 1**: la mediana de edad al inicio de la TDA fue de 69.1 años y la mediana de seguimiento fue de 23 meses (Rango 6 a 63 meses). La mayor parte de los pacientes se encontraban en etapa metastásica (68%); 28% localmente avanzados y 4% localizados (estos correspondían a pacientes de riesgo intermedio que optaron por hormonorradioterapia). La TDA más utilizada fue análogos de GnRH (83%).

Acerca de las comorbilidades CV previas, el 40% tenían HAS, 28% DLP, 25% DM y 10% cardiopatía isquémica. Únicamente el 42% de los pacientes no tenían comorbilidades previamente diagnosticadas. De aquellos pacientes con datos suficientes para calcular el riesgo CV a 10 años, 50 (N=74) la mediana de riesgo fue 16.05% (Rango 2.5% a 54.1%).

La frecuencia de cada una de las seis detecciones de factores de riesgo y comorbilidades CV (de mayor a menor frecuencia) se ilustra en la **Figura 2**: DM 100%, HAS 96%, DLP 89%, tabaquismo 76%, EKG 64% y sobrepeso/obesidad 57%. El número de detecciones por paciente se resumen en la **Tabla 2**: La mediana de número de detecciones fue de 5 (Rango 3 a 6). Posteriormente se comparó el número de detecciones en cada año de evaluación (**Figura 3**): si bien pareciera que la proporción de pacientes con 3 detecciones o menos disminuye a lo largo del tiempo, al hacer una prueba de igualdad de rangos de poblaciones de Kruskal-Wallis, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.6053$), **Figura 4**.

No todos los pacientes pudieron ser incluidos para la parte de análisis de tratamientos implementados (descrito en tabla “c” de variables en material y métodos). Según el desenlace analizado se excluyeron pacientes por no haber sido tamizados, por no cumplir criterios diagnósticos o por tener diagnóstico previo y estar en metas terapéuticas, entre otras causas (Descrito a detalle en **Figura 5**). De los pacientes analizados el grado de apego a recomendaciones de medidas higiénico-dietéticas fue de 51% para dieta, 45% para ejercicio y 45% para estrategias de cesación de tabaco (**Figura 6**). Respecto a tratamientos farmacológicos hubo un apego a guías de tratamiento en el 100% para DM, 90% para HAS, 44% para DLP y 42% para uso de ácido acetilsalicílico (AAS), **Figura 7**.

Posteriormente se analizó el número de interconsultantes involucrados en el manejo de comorbilidades CV, además del tratante del CaP (**Figura 8**). En el 41% de los casos no hubo otros especialistas implicados; en 30% de las ocasiones hubo uno, en 23% dos, y en sólo 6% hubo tres o más. En 59 pacientes con interconsultas generadas, hubo 43 a medicina interna, 21 a nutriología, 12 a cardiología, 8 a geriatría, 6 a endocrinología y 5 a nefrología (**Figura 9**).

En todo el seguimiento de los pacientes hubo únicamente 6 eventos adversos (**Tabla 3**): 3 trombosis venosas profundas/tromboembolias pulmonares, un evento vascular cerebral isquémico, un ataque isquémico transitorio y un síndrome isquémico coronario agudo.

IX. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en nuestro país que describe la frecuencia de detección de comorbilidades e implementación de medidas terapéuticas en pacientes con CaP que inician TDA. Al compararlo con los pocos estudios publicados sobre el tema,^{42,46} surgen varios aspectos a resaltar: en primer lugar la frecuencia de comorbilidades previas en nuestros pacientes es menor a la reportada. En el estudio de Cheung y cols. la frecuencia de HAS, DLP y cardiopatía isquémica de 61%, 56% y 27%, respectivamente. En nuestro trabajo las frecuencias para esos rubros fueron de 40%, 28% y 10%. Para DM esta tendencia se invierte: En el trabajo de Davis y cols. la frecuencia reportada fue del 17%, que contrasta con el 25% en nuestra población.

Los datos anteriores no necesariamente indican que nuestros pacientes sean una población más sana, sino quizá que hay una mayor proporción de enfermos sin diagnóstico. Respecto a las cifras de DM, sabemos que nuestro país tiene una de las mayores tasas de esta enfermedad a nivel mundial, lo que podría explicar esta discrepancia. La frecuencia de comorbilidades reportada en nuestros pacientes es similar a la de población mexicana general en edad de 60 a 69 años, según datos de la reportada en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.⁴⁹

En cuanto a nuestro objetivo primario, las comparaciones son más difíciles de hacer, puesto que en todos los estudios publicados no se reportan las detecciones no realizadas,^{42,46} y muchos sólo incluyen pacientes con todas las detecciones realizadas.²¹ En el estudio de Davis y cols., sin embargo, se reporta que al inicio del estudio 62% no tenían perfil de lípidos y 65% no contaban con EKG. En el presente trabajo los porcentajes correspondientes fueron 11% y 36%, respectivamente.

El número de detecciones por paciente permaneció estable a lo largo de los años de estudio; esto también fue cierto para las áreas menos detectadas: sobrepeso/obesidad, EKG y tabaquismo. En 2016 se unificaron todos los pacientes con CaP del INCMNSZ en una sola clínica de uro-oncología, esto para mejorar la atención en estos enfermos. Para

detecciones CV esta medida no ha logrado los cambios deseados; requerimos diseñar estrategias para mejorar lo anterior. Con los resultados obtenidos en este estudio, hemos diseñado un sistema para asegurar que en las primeras dos consultas con oncología médica se valoren los factores de riesgo CV, con lo que esperamos una mayor calidad de atención a nuestros pacientes.

Finalmente, en cuanto a tratamientos ante tamizajes alterados, el apego a guías de tratamiento fue subóptimo. No contamos con datos de este tipo en pacientes con CaP que inician TDA, por lo que únicamente podemos hacer comparaciones con estudios de apego a guías de manejo en población general (**Tabla 4**): Para recomendaciones de dieta y cesación de tabaco, nuestra frecuencia de apego fue similar a la reportada,⁵¹⁻⁵³ no así para ejercicio.⁵¹ Quizá lo anterior se explique por la mayor proporción de pacientes con CaP metastásico, donde la fatiga por la enfermedad y el tratamiento dificultan la actividad física. En cuanto a tratamientos farmacológicos, el apego en general fue mayor a lo reportado en la literatura,⁵⁴⁻⁶⁰ particularmente para DM e HAS. El bajo apego a recomendaciones para DLP y AAS podría explicarse porque para emitir una recomendación de su uso, se requieren datos y laboratorios no siempre presentes en el expediente; además de un cálculo de riesgo CV a 10 años, no necesario para decisiones terapéuticas oncológicas.⁵⁰

Este estudio tiene varias limitaciones, en primer lugar la naturaleza retrolectiva del mismo. La información fue recolectada únicamente de los registros electrónicos, en donde no siempre se plasman las recomendaciones emitidas y las bases para esas decisiones, particularmente aquellas no relacionadas directamente con el tratamiento oncológico. El calificar el apego a guías de forma dicotómica no refleja todas las aristas en la atención de un paciente en particular, sin embargo, es la única forma que tenemos para calificarla. El seguimiento por una mediana de 23 meses puede ser corto para una neoplasia con supervivencias reportadas de 2.5 a 9.5 años.¹⁴ Si bien el mayor riesgo para eventos CV es en el primer año de tratamiento, se requiere mayor seguimiento para conocer la dimensión real de estas complicaciones.²⁶

X. CONCLUSIONES

La detección de comorbilidades y factores de riesgo CV es subóptima, especialmente en aquellas áreas que implican realizar cuestionamientos y cálculos alejados a la rutina del manejo oncológico del CaP. A pesar de la disponibilidad de recursos humanos e infraestructura para el control metabólico y CV, una proporción significativa de los pacientes no fue referido para el manejo conjunto. Nuestra población de pacientes con CaP tiene un riesgo CV a 10 años elevado, por lo que requerimos implementar medidas para incrementar la conciencia sobre el riesgo CV en esta población, además de diseñar estrategias para mejorar el diagnóstico y tratamiento de comorbilidades y factores de riesgo en nuestros pacientes.

XI. CUADROS Y FIGURAS

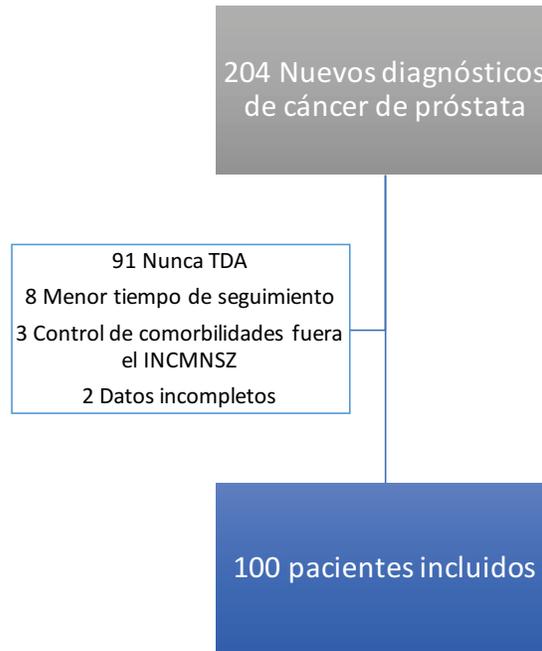


Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el análisis primario.

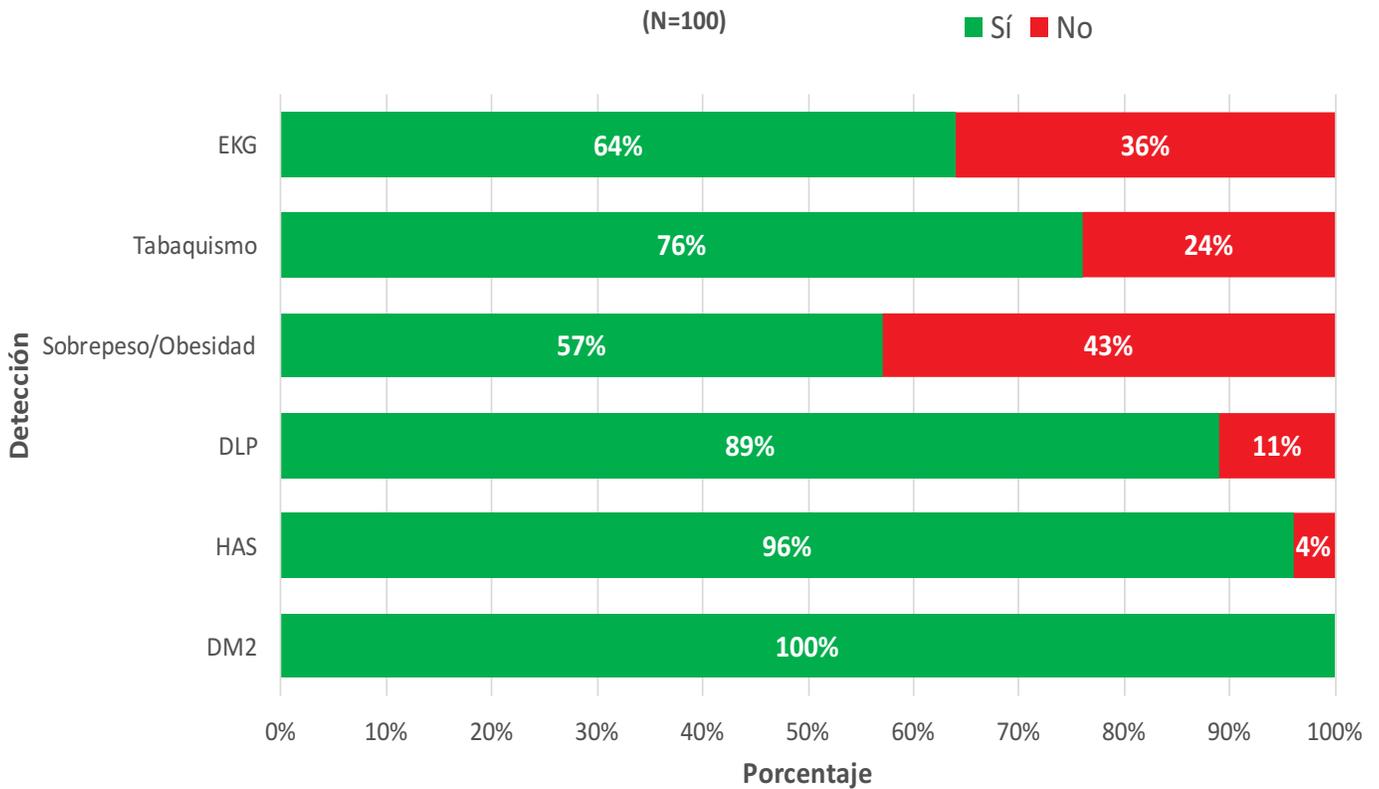


Figura 2. Frecuencia de detección de factores de riesgo y comorbilidades.

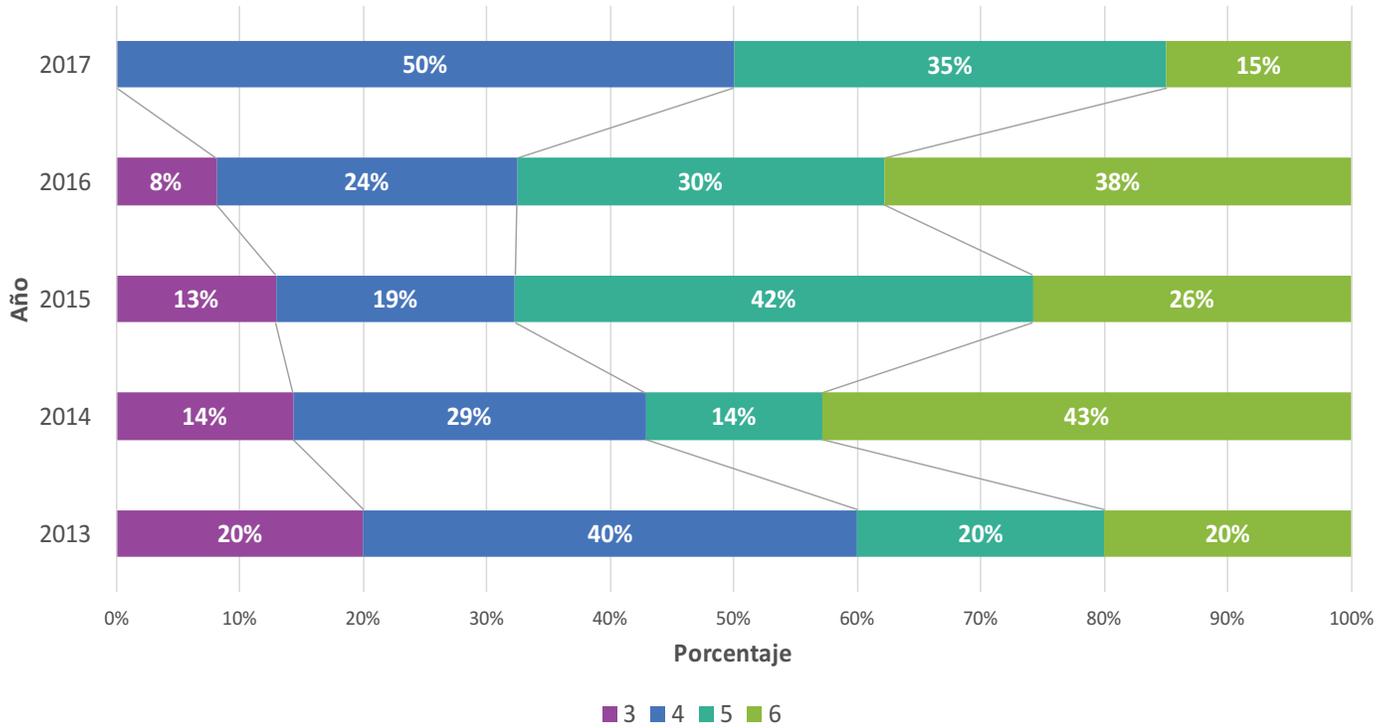
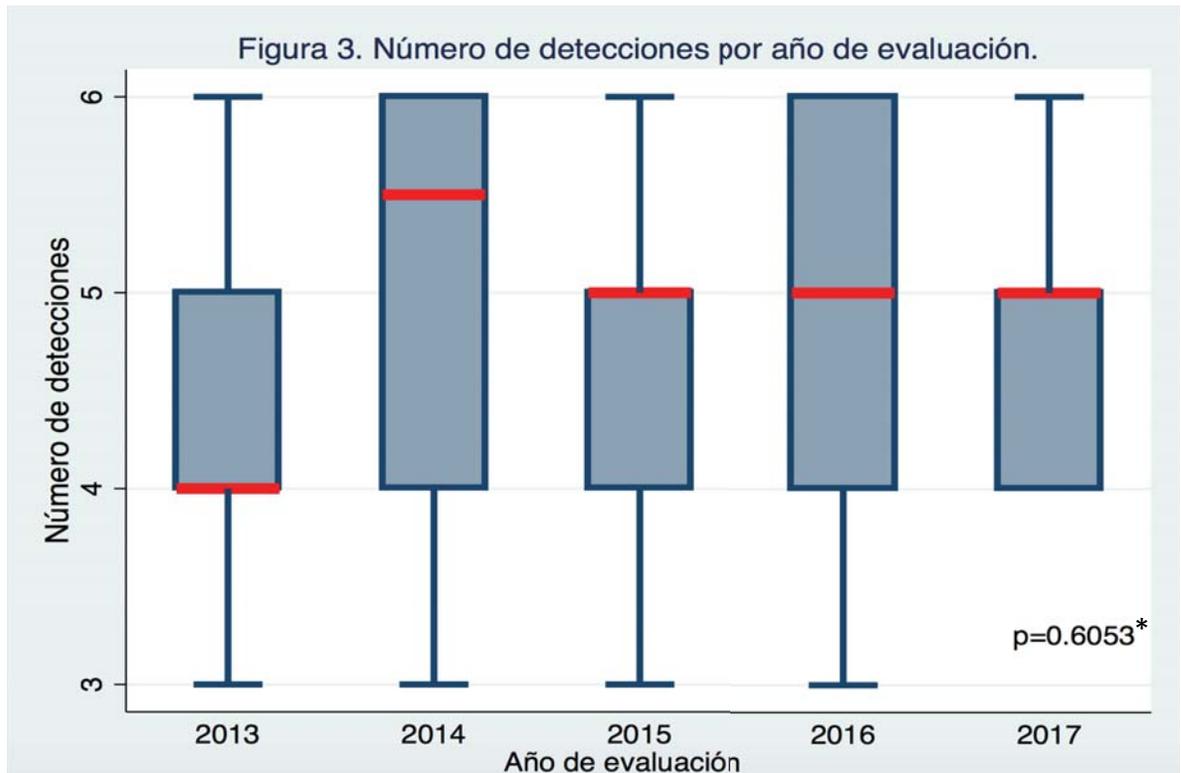


Figura 3. Número de detecciones por año de evaluación.



*Prueba de igualdad de rangos de poblaciones de Kruskal-Wallis, χ^2 2.490, a 4 grados de libertad

Figura 4. Distribución de detecciones por año de evaluación.

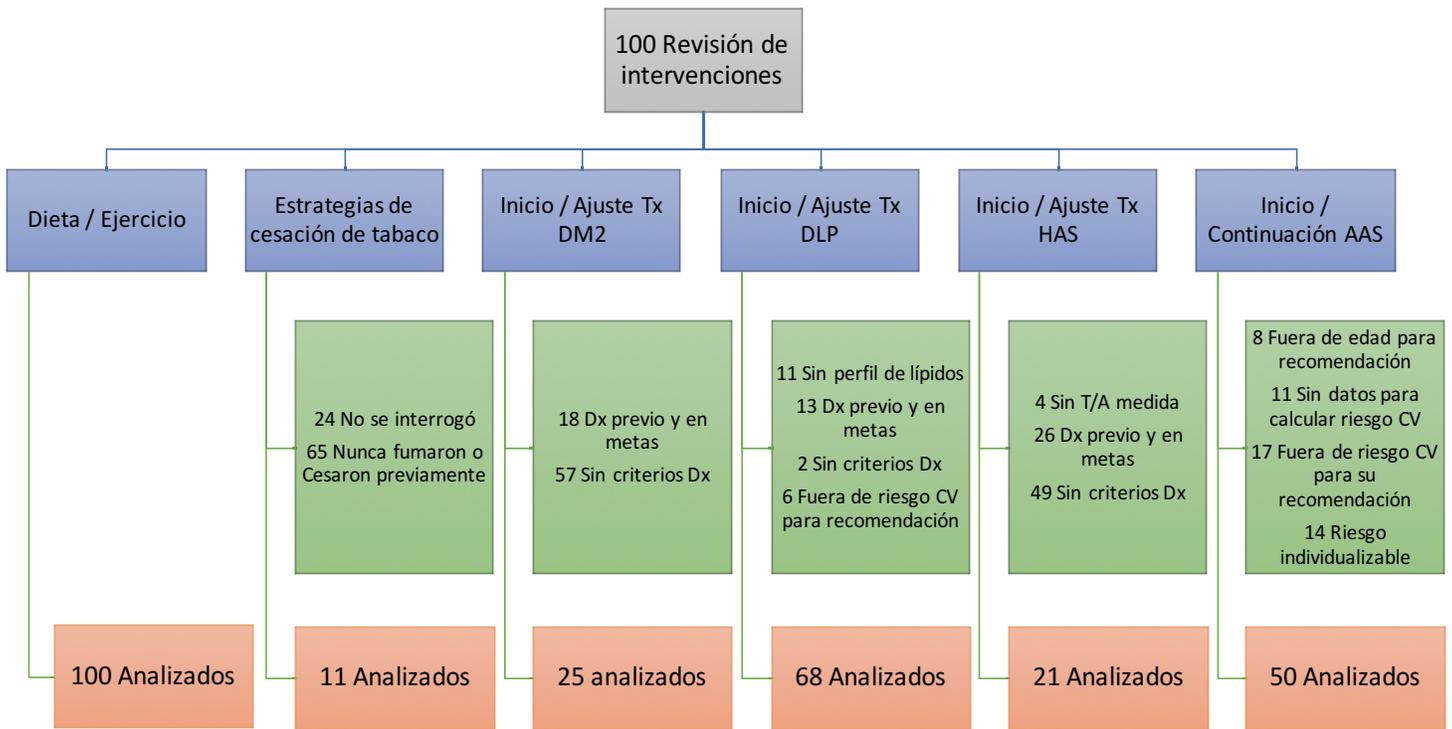


Figura 5. Flujograma para análisis de tratamientos implementados.

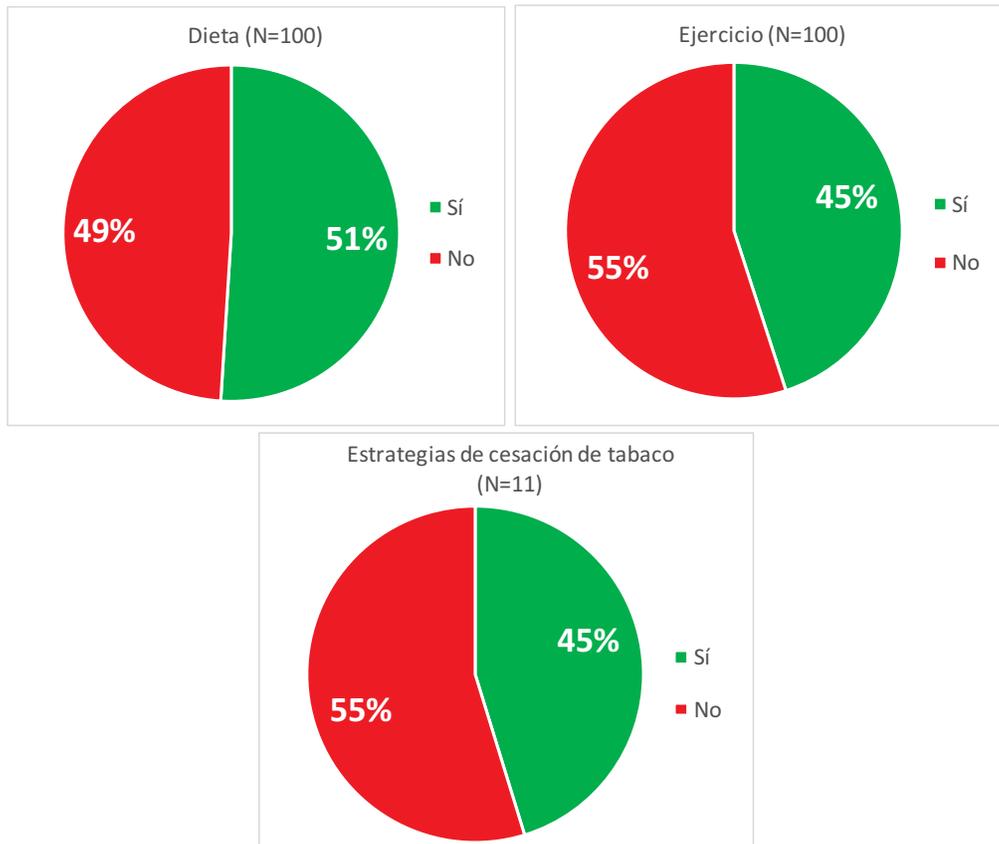


Figura 6. Medidas higiénico-dietéticas

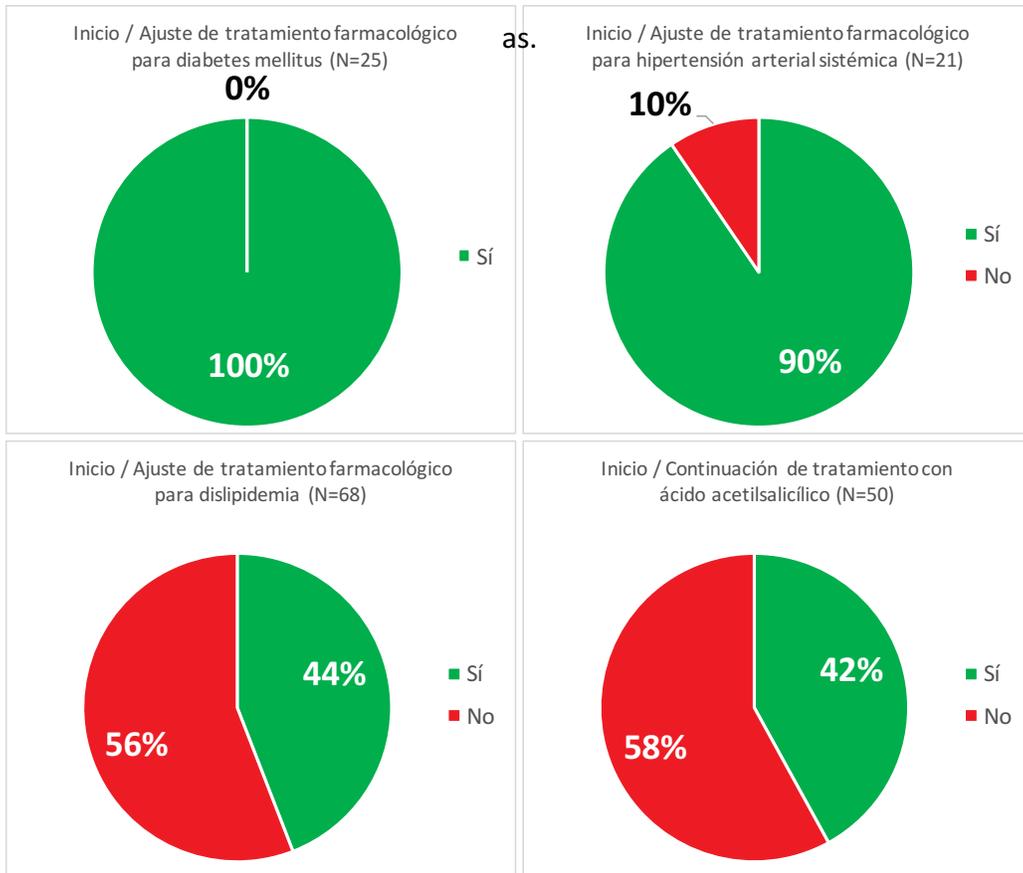


Figura 7. Tratamientos farmacológicos.

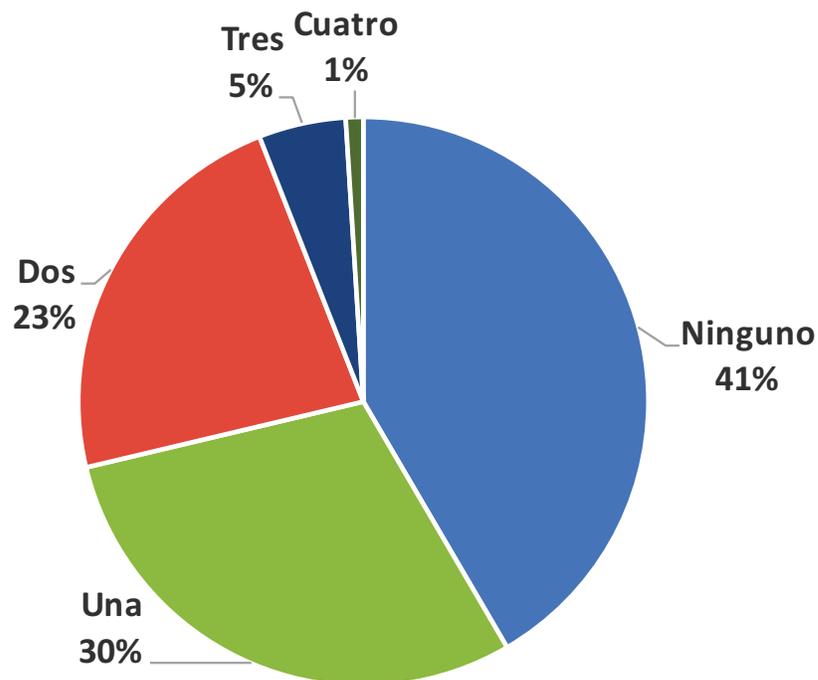


Figura 8. Número de interconsultantes involucrados (además del oncólogo médico).

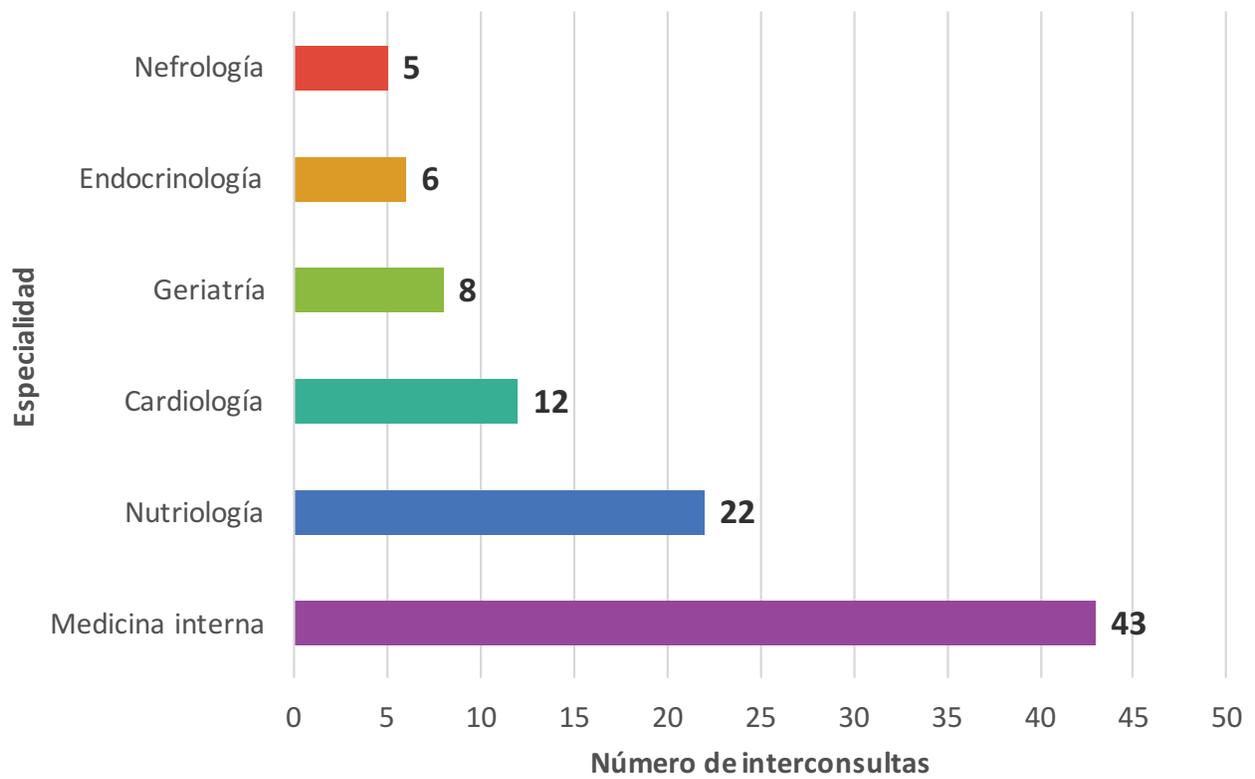


Figura 9. Interconsultas solicitadas (de 59 pacientes con interconsultas)

Característica (N=100)	Frecuencia, N (%)
Media de edad (± 1 DE)	69.11 años (± 9.04 años)
Mediana seguimiento (Rango)	23 meses (6-63 meses)
Etapa	
Localizado	4 (4%)
Localmente avanzado	28 (28%)
Metastásico	68 (68%)
Riesgo (En no-metastásicos)	
Bajo	0 (0%)
Intermedio	5 (15.62%)
Alto	27 (84.38%)
Sensibilidad a castración (En metastásicos)	
Sensible	68 (100%)
Resistente	0 (0%)
TDA utilizada	
Análogo GnRH	83 (83%)
Antagonista GnRH	2 (2%)
Antiandrógeno	4 (4%)
Orquiectomía	2 (2%)
Análogo GRH + antiandrógeno	9 (9%)
Comorbilidades cardiovasculares previas	
Cardiopatía isquémica	10 (10%)
Diabetes mellitus 2	25 (25%)
Hipertensión arterial sistémica	40 (40%)
Dislipidemia	28 (28%)
Número de comorbilidades cardiovasculares previas	
0	42 (42%)
1	28 (28%)
2	19 (19%)
3	7 (7%)
4	4 (4%)
Mediana de riesgo CV a 10 años* (Rangos)	16.05% (2.5%-54.1%)

*Pacientes con datos completos para determinación (N=74), según calculadora de riesgo de AHA/ACC, disponible en <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/>

Tabla 1. Características de la población.

Característica (N=100)	Frecuencia, N (%)
Mediana (Rango)	5 (3-6)
Tres	9 (9%)
Cuatro	29 (29%)
Cinco	33 (33%)
Seis	29 (29%)

Tabla 2. Número de detecciones por paciente en todo el período de estudio.

Evento	Frecuencia, N (%)
<i>Total de eventos</i>	6 (6%)
Evento vascular cerebral isquémico	1 (1%)
Ataque isquémico transitorio	1 (1%)
Síndrome isquémico coronario agudo	1 (1%)
Trombosis venosa profunda / Tromboembolia pulmonar	3 (3%)

Tabla 3. Eventos cardiovasculares adversos.

Dominio	Estudio presente	Otros estudios (en población general)
Dieta	51%	46.1-90.0% ⁵¹
Ejercicio	45%	57.0-92.3% ⁵¹
Cesación de tabaco	45%	31-69.7% ^{51,52,53}
Diabetes mellitus	100%	66-91% ⁵⁴
Hipertensión arterial	90%	51-67.1% ^{55,56}
Dislipidemia	44%	26-27.6% ^{57,58}
Ácido acetilsalicílico	42%	34-35% ^{59,60}

Tabla 4. Comparación de la tasa de la frecuencia de medidas terapéuticas implementadas en nuestro trabajo y en otros estudios (en población general).

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2012. Consultado en <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx>.
2. Aldaco Sarvide F, et al. Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. Gac Mex Oncol. 2018; 17(1):28-34.
3. Bashir MN. Epidemiology of Prostate Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(13):5137-41.
4. Gillessen S. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol. 2018 Feb;73(2):178-211.
5. Kyprianou N. Quantal relationship between prostatic dihydrotestosterone and prostatic cell content: critical threshold concept. Prostate. 1987;11(1):41-50.
6. Huggins C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol. 2002 Feb;167(2 Pt 2):948-51; discussion 952.
7. Damber JE. Endocrine therapy for prostate cancer. Acta Oncol. 2005;44(6):605-9.
8. Elder K. Endocrine therapy for cancer. Surgery (Oxford). 2017; 36(3):128-33.
9. Tammela TL. Endocrine prevention and treatment of prostate cancer. Mol Cell Endocrinol. 2012 Sep 5;360(1-2):59-67.
10. Arroyo-Kuribreña JC. Bloqueo androgénico en cáncer de próstata: revisión de la literatura. Rev Mex Urol 2012;72(4):182-96.
11. Grossman M. Management of side effects of androgen deprivation therapy. Endocrinol

Metab Clin North Am. 2011 Sep;40(3):655-71, x. doi: 10.1016/j.ecl.2011.05.004.

12. Rhee H. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. BJU Int. 2015 Apr;115 Suppl 5:3-13.

13. Hellerstedt BA. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. CA Cancer J Clin. 2002 May-Jun;52(3):154-79.

14. Abdel-Rahman O. Assessment of the prognostic value of the 8th AJCC staging system for patients with clinically staged prostate cancer; A time to sub-classify stage IV? PLoS One. 2017; 12(11): e0188450.

15. Epstein MM. Temporal trends in cause of death among Swedish and US men with prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2012 Sep 5;104(17):1335-42.

16. Ketchandji M. Cause of death in older men after the diagnosis of prostate cancer. J Am Geriatr Soc. 2009 Jan;57(1):24-30.

17. Shikanov S. Cause-specific mortality following radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2012 Mar;15(1):106-10.

18. Gupta D. Cardiovascular Complications of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017 Aug;19(8):61. doi: 10.1007/s11936-017-0563-1.

19. Keating NL. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006 Sep 20;24(27):4448-56.

20. Grundy SM. Circulation. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. 2005 Oct 25;112(17):2735-52..

21. Braga-Basaria M. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3979-83.

22. Bosco C. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 Sep;68(3):386-96.
23. Zhao J. PLoS One. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. 2014 Sep 29;9(9):e107516.
24. Nguyen PL. JAMA. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. 2011 Dec 7;306(21):2359-66.
25. Carneiro A. *World J Urol*. 2015 Sep;33(9):1281-9. Cardiovascular events associated with androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.
26. Tivesten A. Cardiovascular risk with androgen deprivation therapy for prostate cancer: potential mechanisms. *Urol Oncol*. 2015 Nov;33(11):464-75.
27. O'Farrel S. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 10;33(11):1243-51.
28. Scaltieux LM. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. *Eur J Cancer*. 2017 May;77:99-108.
29. Albersten PC. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):565-73.
30. Castro-Alonso FJ. Initiation of ADT in a Man With Locally Advanced Prostate Cancer and Multiple Cardiovascular Risk Factors. *Oncology (Williston Park)*. 2018 May 15;32(5):243-6.
31. Ziehr DR. Association of androgen-deprivation therapy with excess cardiac-specific

mortality in men with prostate cancer. *BJU Int.* 2015 Sep;116(3):358-65.

32. Lester-Coll NH. Death from high-risk prostate cancer versus cardiovascular mortality with hormonal therapy: a decision analysis. *Cancer.* 2013 May 15;119(10):1808-15.

33. Grossmann M. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust.* 2011 Mar 21;194(6):301-6.

34. Levine GN. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation.* 2010 Feb 16;121(6):833-40.

35. Bhatia N. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation.* 2016 Feb 2;133(5):537-41.

36. Eckel RH. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2960-84.

37. Jensen MD. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38.

38. Stone NJ. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.

39. Whelton PK. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA

Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e13-e115.

40. Kalyani R. Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl 1):S1-S2.

41. Bibbins-Domingo K. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 21;164(12):836-45.

42. Cheung AS. Cardiovascular risk and bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer: implementation of standardized management guidelines. *Andrology*. 2013 Jul;1(4):583-9.

43. Armenian SH. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1122-30.

44. Sabatino SA. Provider counseling about health behaviors among cancer survivors in the United States. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2100-6.

45. Safarti D. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66(4):337-50.

46. Davis MK. *J Oncol*. The Prevalence of Cardiac Risk Factors in Men with Localized Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy in British Columbia, Canada. 2015;2015:820403.

47. Braga-Basaria M. Lipoprotein profile in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Int J Impot Res*. 2006 Sep-Oct;18(5):494-8.

48. Basaria S. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):581-8. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy.

49. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Consultado en <<https://www.gob.mx/salud/documentos/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-de-medio-camino-2016>>.
50. American College of Cardiology ASCVD Risk Estimator Plus. Disponible en <<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/>>.
51. Mosca L. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510.
52. McEwen A. Smoking cessation activities by general practitioners and practice nurses. *Tob Control*. 2001 Mar;10(1):27-32.
53. Abdullah AS. Tobacco use and smoking cessation practices among physicians in developing countries: a literature review (1987-2010). *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Dec 30;11(1):429-55.
54. Widyahening IS. Awareness, agreement, adoption and adherence to type 2 diabetes mellitus guidelines: a survey of Indonesian primary care physicians. *BMC Fam Pract*. 2014 Apr 23;15:72.
55. Windak M. *J Eval Clin Pract*. Competence of Polish primary-care doctors in the pharmacological treatment of hypertension. 2010 Feb;16(1):25-30.
56. Ahmad N. Guidelines adherence and hypertension control at a tertiary hospital in Malaysia. *J Eval Clin Pract*. 2013 Oct;19(5):798-804.
57. Vashitz G. Adherence by primary care physicians to guidelines for the clinical management of dyslipidemia. *Isr Med Assoc J*. 2011 Nov;13(11):657-62.
58. Vashitz G. Physician adherence to the dyslipidemia guidelines is as challenging an issue as patient adherence. *Fam Pract*. 2011 Oct;28(5):524-31.
59. Fiscella K. Do clinicians recommend aspirin to patients for primary prevention of

cardiovascular disease? J Gen Intern Med. 2015 Feb;30(2):155-60.

60. Malayala SV. Compliance with USPSTF recommendations on aspirin for prevention of cardiovascular disease in men. Int J Clin Pract. 2016 Nov;70(11):898-906.