



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD
DE LA PENÍNSULA LA DE YUCATÁN**

**“MOTIVOS DE REEMPLAZO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA TRAS EL CAMBIO
DE INHIBIDORES DE LA VÍA DEL RECEPTOR DE LOS ANDRÓGENOS
EN CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO SENSIBLE A LA
CASTRACIÓN EN EL HRAEPY”**

TESIS RECEPCIONAL

**QUE PARA OBTENER
EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:**

UROLOGÍA

**PRESENTA:
DR. RAÚL EMILIO BOLIO KU**

**ASESOR DE TESIS
DR. ANTONIO ESQUEDA MENDOZA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, MÉXICO, MAYO 2025



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por su guía, fortaleza y bendiciones a lo largo de este camino, por darme la sabiduría y la perseverancia para alcanzar esta meta, y por ser mi luz en cada desafío.

Expreso mi más profundo agradecimiento a mis padres y a mi hermana por el amor incondicional y el apoyo inquebrantable que me han brindado a lo largo de toda mi vida. Su compañía, comprensión y fortaleza han sido pilares fundamentales, especialmente en los momentos más difíciles de mi formación como médico, dándome ánimo y motivación para seguir adelante en este desafiante camino

A todos mis amigos y amigas por haber estado a mi lado en cada etapa de este camino. Su compañía, apoyo incondicional, comprensión en los momentos difíciles y su cariño genuino ha hecho más llevadero este proceso. Su presencia y palabras de aliento han sido una fuente de fortaleza y motivación, por lo que siempre llevaré en mi corazón su amistad y el valioso tiempo que compartimos.

A cada uno de mis maestros, quienes con su paciencia, dedicación y vasto conocimiento han dejado una huella imborrable en mi formación. Sus enseñanzas, tanto en el ámbito médico como en el personal, han sido pilares fundamentales en mi desarrollo profesional y en la construcción de la persona que soy hoy. Gracias por compartir su sabiduría, por su guía inquebrantable y por inspirarme con su vocación y entrega. Sus lecciones no solo han moldeado mi carrera, sino también mi manera de ver y ejercer la medicina con responsabilidad, ética y humanidad.

RAÚL EMILIO BOLIO KU

ÍNDICE

I. Título.....	4
II. Resumen	5
III. Antecedentes	6
IV. Justificación	10
V. Definición del problema	11
VI. Pregunta de investigación	11
VII. Hipótesis	12
VIII. Objetivo General.....	13
A. Objetivo Específico	13
IX. Procedimientos (Materiales y métodos)	13
A. Tipo de estudio	13
B. Definición del universo (Población de estudio).....	13
C. Definición de la muestra	14
D. Cálculo del tamaño de la muestra	14
E. Definición del grupo control.....	14
F. Criterios de inclusión	14
G. Criterios de exclusión.....	14
H. Criterios de eliminación	15
X. Definición de variables y unidades de medida.....	15
XI. Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos	24
XII. Diseño y plan del análisis estadístico	24
XIII. Aspectos éticos y de bioseguridad	25
XIV. Organización de la investigación (Cronograma de actividades)	25
XV. Formación de recursos humanos	26
XVI. Recursos materiales.....	26
XVII. Recursos financieros	27
XVIII. Difusión	27
XIX. Resultados.....	27
XX. Discusión	36
XXI. Conclusión.....	40

XXII.	Referencias bibliográficas.....	42
XXIII.	Anexos	47

I. TÍTULO

“MOTIVOS DE REEMPLAZO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA TRAS EL CAMBIO DE INHIBIDORES DE LA VÍA DEL RECEPTOR DE LOS ANDRÓGENOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO SENSIBLE A LA CASTRACIÓN EN EL HRAEPY”

II. RESUMEN

En México, el cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer más común, sin embargo, es el más frecuente en hombres. El CP depende de los andrógenos para su crecimiento, por lo que el tratamiento se enfoca en la deprivación androgénica. Aunque suele diagnosticarse en etapas tempranas, entre el 6% y el 8% de los casos en EE.UU. presentan metástasis al diagnóstico. Además, el 20% de los pacientes con enfermedad localizada progresarán a cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (CPmSC) en cinco años. El tratamiento incluye terapia de deprivación androgénica y el uso de inhibidores de la vía del receptor de los andrógenos (ARPI, por sus siglas en inglés).

El desabasto de medicamentos en los servicios de salud públicos en México y Latinoamérica ha obligado a cambiar entre diferentes ARPI para evitar interrupciones en el tratamiento. Sin embargo, no encontramos literatura que analice el impacto de estos cambios en la progresión del cáncer.

Objetivo: Describir los motivos de cambio de ARPI y la evolución de los pacientes con CPmSC en el HRAEPY en el periodo de enero de 2010 a mayo de 2024.

Material y métodos: Estudio de serie de casos clínicos. Longitudinal, observacional, descriptivo, retrospectivo.

Resultados: Se incluyeron 37 expedientes de pacientes clasificados como CPmSC. La edad promedio fue de 69.6 años. 16 pacientes ameritaron cambio de ARPI en una ocasión (14 por desabasto, 2 por efectos adversos) y 6 ameritaron cambiarlo por una segunda ocasión (5 por desabasto, 1 por efecto adverso). No se reportó recurrencia bioquímica en ningún paciente tras el cambio de ARPI. Se documentó la progresión radiográfica en 1 solo paciente tras el cambio del medicamento de primera línea.

Conclusión: La principal causa de cambio de ARPI fue el desabasto. Los efectos adversos más comúnmente presentados fueron fatiga y anorexia. No se presentó progresión bioquímica en ninguno de los pacientes posterior al tratamiento con ARPI. Se presentó un único evento de progresión radiográfica, sin embargo, no coincide con los valores de APE del paciente.

III. ANTECEDENTES

El cáncer es el resultado de un crecimiento anormal de células, que toman el control de la función celular normal, haciéndole más difícil al cuerpo funcionar de manera normal. El cáncer de próstata (CP) es el cáncer más común entre la población masculina a nivel mundial; nace del epitelio acinar o ductal de la glándula prostática, pudiendo presentar la capacidad de invadir otros órganos.^{1,2}

El diagnóstico de CP metastásico se basa en hallazgos realizados por tomografía computarizada, resonancia magnética o gamagrama óseo.³

De acuerdo a GLOBOCAN 2022, a nivel mundial se presentaron aproximadamente 19 millones de nuevos casos detectados de cáncer. De éstos, el CP ocupa el cuarto lugar con 7.3% de los nuevos casos de cáncer, siendo aproximadamente 1.4 millones de casos nuevos. A nivel mundial se estima que, considerando los cambios demográficos y el aumento de la expectativa de vida, el número de nuevos casos anuales aumentará de 1.4 millones en 2020 a 2.9 millones para el año 2040. En México, el CP ocupó el segundo lugar con 13.7% del total de nuevos casos, además de ocupar el primer lugar de cáncer más común en hombres (29.9%).^{4,5}

Las presentaciones del CP son vastas, por lo que los médicos han tenido que idear estadios clínicos para clasificar la enfermedad, definidos por el estado del tumor primario, presencia o ausencia de actividad tumoral a distancia, los niveles de testosterona y la exposición a tratamiento quimioterapéutico previo. Además, el CP cuenta con la particularidad de ser dependiente de los andrógenos para su crecimiento y progresión, por lo que su adecuado tratamiento se basa en la deprivación de andrógenos. Una vez que un paciente entra en un estado resistente a la castración (progresión de la enfermedad a pesar de contar con niveles de testosterona bajos), es más probable que muera de cáncer de próstata que por otras causas.⁶

Generalmente, el CP se diagnostica en etapas tempranas y localizadas, sin embargo, en EUA aproximadamente del 6 al 8% son diagnosticados con metástasis. Se estima que aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad localizada progresarán a cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (CPmSC) en un plazo de 5 años. ⁷

El diagnóstico de CP suele realizarse con biopsia de próstata (ya sea transrectal o perineal), análisis de antígeno prostático específico (APE), tacto rectal y, de ser necesario, ultrasonido transrectal o resonancia magnética multiparamétrica. El tratamiento de éste puede variar desde vigilancia activa, terapia hormonal, radioterapia y quimioterapia, escogiendo el tipo de tratamiento dependiendo de los niveles de APE, el grado histológico y estadio clínico. ⁸

La terapia de deprivación androgénica (ADT, por sus siglas en inglés) es la base para el manejo de los pacientes CPmSC. Actualmente, adicionado al tratamiento con ADT para el tratamiento de CPmSC, se dispone de quimioterapéuticos como el docetaxel, la radioterapia, y de múltiples medicamentos diseñados para intervenir en la producción de andrógenos en el cuerpo del hombre, siendo conocidos en grupo como agentes inhibidores la vía de los receptores de los andrógenos (ARPI, por sus siglas en inglés) o como anti-andrógenos de nueva generación, entre los cuales se encuentran medicamentos como la abiraterona, apalutamida, enzalutamida y darolutamida, los cuales han comprobado su utilidad para el retraso en la progresión del CPmSC y prolongar la supervivencia del paciente, sin existir hasta el momento diferencias importantes que sugieran el uso preferente de alguno de ellos. ^{7,9-14}

En el estudio LATITUDE, estudio pivote para el uso de abiraterona junto con prednisona en el contexto de CPmSC, describen su mecanismo como inhibidor del citocromo P-450c17 la cual juega un rol importante en la biosíntesis de andrógenos presumiblemente a través del bloqueo de múltiples enzimas esteroideogénicas y con antagonismo a los receptores de andrógenos. Sus principales efectos

adversos que llevaron a la interrupción del medicamento fueron hipertensión e hipokalemia, asociados al uso de mineralocorticoides. ¹³

ENZAMET, el estudio pivote de la enzalutamida en el contexto de CPmSC, lo describe como un inhibidor de los receptores de andrógenos y describe entre sus efectos adversos la neutropenia febril, convulsiones y fatiga. ¹¹

El estudio TITAN, sugiere el uso de apalutamida en CPmSC. La apalutamida inhibe los receptores de andrógenos evitando la transcripción de ADN mediado por receptores de andrógenos. Los efectos adversos más comunes asociados a su uso son sarpullido, bochornos y fatiga. ¹⁰

Por su parte, el estudio ARASENS, sugiere el uso de darolutamida en CPmSC debido a su disminuida penetración por la barrera hematoencefálica y a un limitado potencial de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes. Entre sus efectos adversos se reportan neutropenia, neutropenia febril e hipertensión. ¹⁴

El CP suele cursar con una tasa de supervivencia relativa a 5 años de casi 100%. Aun cuando la enfermedad progresa esta tiene un curso lento e indolente. Además, suele diagnosticarse en pacientes mayores, con comorbilidades que reducen la expectativa de vida. ¹⁵

En un estudio realizado en pacientes con CP en tratamiento de deprivación androgénica con un antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), como el degarelix, a un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) de acción prolongada (conocidos también como agonistas de GnRH) como la leuprorelina, en el contexto de reducir la frecuencia de la visita hospitalaria para la aplicación de medicamento durante la pandemia por SARS-CoV-2, el cambio de medicamento no presentó diferencia estadística en los niveles de APE y testosterona, pareciendo una opción razonable que no disminuye la eficacia del tratamiento ni predispone a efectos adversos. ¹⁶

En otro estudio, una revisión sistemática y meta-análisis, se valoró el cambio de un agonista de GnRH a un antagonista de GnRH en pacientes con CP resistente al tratamiento ADT con agonistas de GnRH. De 155 pacientes el 12.9% se mantuvieron con APE estable, 9% tuvieron una disminución de APE de 10-30%, 1.9% tuvieron una disminución de APE de 30-50% y 8.4% tuvieron una disminución de más del 50%. Se concluyó que el cambio de agonista de GnRH a un antagonista de GnRH puede resultar en un APE estable o disminuido a 3 meses en aproximadamente 30% de los pacientes. Sin embargo, esto debe ser individualizado al contexto de cada paciente, y deben considerarse las potenciales opciones terapéuticas en casos de elevación de APE en pacientes en tratamiento con agonistas de GnRH.¹⁷

El desabasto de medicamentos es un problema público presente desde hace varias décadas en México. Las deficiencias en la compra y distribución de medicamentos ocasionan que el personal de los servicios de salud públicos y los usuarios de éste enfrenten las consecuencias, teniendo que cubrir de cuenta propia el costo de medicamentos e insumos. Además, con llegada de la epidemia de COVID-19, la reconversión de hospitales, el distanciamiento social y el problema de producción mundial de medicamentos agravaron la situación. En México, según la investigación Operación Desabasto, este desabasto afectó en particular a pacientes con cáncer, quienes en 2019 y 2020 presentaron 552 quejas a la Comisión Nacional de Derechos Humanos (CNDH), sin que se haya emitido una recomendación general al respecto.¹⁸

En nuestro medio, nos hemos visto en la necesidad de realizar un cambio entre diferentes ARPI (por diferentes motivos como la presencia de efectos adversos asociados a ellos, la interacción con otros medicamentos ajenos al tratamiento del CP o por desabasto de medicamentos) con la finalidad de evitar interrumpir el tratamiento médico en pacientes que se benefician de su uso. Así como los estudios anteriormente descritos de intercambio entre medicamentos para ADT se muestran

alentadores, en la actualidad aún no existe literatura donde se reporte el cambio entre diferentes ARPI, el motivo de estos cambios, si existen efectos adversos asociados al cambio, y si se presenta diferencia en la sobrevida libre de progresión y en la sobrevida general, dejando un nicho de estudio poco investigado.

IV. JUSTIFICACIÓN

En México el CP ocupa el segundo lugar de cáncer más común en la población, y el primer lugar de cáncer más común entre hombres. El diagnóstico de CP aumenta con la edad. Se calcula que 1/350 hombres menores de 50 años son diagnosticados con cáncer de próstata, sin embargo, la tasa de incidencia aumenta hasta afectar a aproximadamente el 60% de los hombres de más de 65 años.^{4, 19}

En Yucatán, según cifras del INEGI 2020, la población total fue de 2,320,898 habitantes, de los cuales 1,140,279 (49.1%) fueron hombres y se calculó en ellos una esperanza de vida de aproximadamente 71.7 años.²⁰

Siendo el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY), el centro de referencia para atención de pacientes del estado y región es importante contar con todos los medios para el tratamiento de patologías tan prevalentes como es el cáncer de próstata. Sin embargo, no nos encontramos exentos de presentar momentos con desabasto de medicamentos oncológicos de alto costo como los ARPI o de contar con algún paciente que presente reacciones adversas y que requieran del reemplazo de medicamento a un ARPI diferente, con el mismo objetivo de tratamiento, siendo esto preferible a dejar al paciente sin tratamiento.

A pesar de existir un abundante acervo bibliográfico sobre el estudio de los ARPI, su relación con otros medicamentos y su uso en pacientes con CP metastásico (tanto sensibles, como resistentes a la castración), no encontramos literatura que documente el reemplazo entre API, los motivos de estos

y su repercusión en la sobrevida global o libre de progresión. Es relevante que un centro como el nuestro, que cuenta con la fortuna de tener disponibles diferentes opciones de ARPI, investigue si existe o no beneficio en realizar el cambio de medicamento en pacientes con CPmSC para continuar un adecuado control de la enfermedad, evaluando si el reemplazo de ARPI tiene un impacto en la evolución clínica de los pacientes.

V. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En la actualidad existen múltiples opciones de medicamentos disponibles y eficaces para el manejo del cáncer de próstata metastásico sensible a la castración, sin embargo, ante la presencia de efectos adversos secundarios dependientes de cada ARPI, a la variabilidad de la disponibilidad de estos a nivel hospitalario por desabasto, o ante la necesidad de cambio de medicamento para evitar reacción cruzada con otros medicamentos, nos vemos en la necesidad de realizar un reemplazo del agente inhibidor de la vía de los andrógenos.¹⁰⁻¹⁵

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las causas más frecuentes de cambio de agentes inhibidores de la vía de receptores de los andrógenos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata Metastásico Sensible a la Castración en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán y cómo es su evolución tras el cambio?

VII. HIPÓTESIS

A pesar de que el protocolo es descriptivo y no se consideraron hipótesis se plantean las siguientes:

Ho1: El reemplazo entre inhibidores de la vía de los andrógenos en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a la castración atendidos en no disminuye la sobrevida libre de progresión en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán durante el periodo de enero 2010 a mayo de 2024.

Ha1: El reemplazo entre inhibidores de la vía de los andrógenos en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a la castración atendidos disminuye la sobrevida libre de progresión en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán durante el periodo de enero 2010 a mayo de 2024.

Ho2: El desabasto de medicamentos es la causa más común de reemplazo entre inhibidores de la vía de los andrógenos en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a la castración atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán durante el periodo de enero 2010 a mayo de 2024.

Ha2: El desabasto de medicamentos no es la causa más común de reemplazo entre inhibidores de la vía de los andrógenos en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a la castración atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán durante el periodo de enero 2010 a mayo de 2024.

VIII. OBJETIVO GENERAL

Describir los motivos de cambio de agente inhibidor de la vía de los andrógenos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata Metastásico Sensible a la Castración atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán en el periodo de enero de 2010 a mayo de 2024 y su evolución posterior al cambio.

A. Objetivos específicos

- Identificar los motivos por los cuales se realizó reemplazo de ARPI.
- Identificar los efectos adversos que ameritaron el reemplazo de ARPI.
- Describir la evolución del APE total en pacientes que ameritaron reemplazo de ARPI.
- Identificar si existe progresión radiográfica en pacientes que ameritaron reemplazo de ARPI.

IX. PROCEDIMIENTOS (MATERIALES Y MÉTODOS)

A. Tipo de estudio

Estudio de serie de casos retrospectivo y descriptivo.

B. Definición del universo (Población de estudio)

Expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a la castración atendidos en el Hospital Regional de Alta especialidad de la Península de Yucatán atendidos en el periodo de enero de 2010 a mayo de 2024.

C. Definición de la muestra

Expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a la castración atendidos en el Hospital Regional de Alta especialidad de la Península de Yucatán atendidos en el periodo de enero de 2010 a mayo de 2024.

D. Cálculo del tamaño de la muestra

No se realiza cálculo de tamaño de muestra, se utiliza la totalidad de población.

E. Definición del grupo control (sólo si aplica)

No aplica.

F. Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características:
 - Diagnóstico de cáncer de próstata metastásico que ameritaron cambio del inhibidor de la vía de los andrógenos durante su atención en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán en el periodo de enero de 2010 a mayo de 2024.

G. Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características:
 - Menores de 18 años.
 - Diagnóstico de cáncer de próstata no metastásico.
 - Diagnóstico de cáncer de próstata que hayan recibido quimioterapia previa.

- Diagnóstico de cáncer de próstata con expediente incompleto.

H. Criterios de eliminación

- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata con mal apego al tratamiento médico.

X. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

VARIABLES	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de Medida
Edad	Cuantitativa discreta	Edad cumplida en años a partir del nacimiento	Edad del paciente al momento de su atención referida en expediente clínico	Años cumplidos
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica.	Referido en el apartado de antecedentes patológicos de la historia clínica	Hipertenso No hipertenso
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2	Referido en el apartado de antecedentes patológicos de la historia clínica	Diabético No diabético

Índice de masa corporal	Cualitativa ordinal	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo y que nos permite conocer de manera indirecta el su estado nutricional	Obtenido a partir del peso y la talla registrado en el expediente clínico	Bajo peso: <18.5 Normal: 18.5 – 24.9 Sobrepeso: 25 – 29.9 Obesidad >30
Antígeno prostático específico total al diagnóstico	Cuantitativa continua	Nivel de la concentración del antígeno prostático específico total al momento del diagnóstico	Nivel del antígeno prostático específico total al momento de su atención referido en la valoración inicial de las notas clínicas	ng/ml
Gleason	Cualitativa multinominal	Escala que describe el cáncer de próstata basado en los dos grados de diferenciación de células cancerosas que constituyen las áreas más grandes de la muestra de tejido de la biopsia.	Resultado de las características histopatológicas. Obtenido del reporte de histopatología en el expediente clínico.	3+3= 6 3+4= 7 4+3= 7 4+4= 8 3+5= 8 5+3= 8 4+5= 9 5+4= 9 5+5= 10
Grupo de grado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica	Cualitativa ordinal	Escala para predecir de manera más simple la agresividad de un cáncer de próstata teniendo como base el	Resultado de las características histopatológicas. Obtenido del reporte de histopatología en el expediente clínico.	1: Bajo riesgo. 2: Riesgo intermedio favorable 3: Riesgo intermedio desfavorable 4: Alto riesgo 5: Muy alto riesgo

		resultado del Gleason.		
Estadio clínico	Cualitativa multinominal	Evaluación del grado de diseminación del cáncer que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía.	Estadio clínico del paciente al momento del diagnóstico referido en notas clínicas	I IIa IIb IIc IIIa IIIb IIIc IVa IVb
Escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group	Cualitativa multinominal	Escala que mide la calidad de vida del paciente oncológico y su estado funcional	Estado funcional del paciente al momento de su atención referido en la valoración inicial de las notas clínicas	0: Actividad normal, sin limitaciones. 1: Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros. 2: Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.

				<p>3: Limitación en las actividades de autocuidado. Confinado a vida de cama-sillón más del 50% del día</p> <p>4: Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Encamado todo el día.</p> <p>5: Paciente fallecido.</p>
Metástasis	Cualitativa dicotómica	Evidencia de diseminación cancerosa a otras partes del cuerpo	Presencia o no de metástasis obtenido a partir de los reportes de extensión como tomografía o gamagrama	<p>Si hay metástasis a distancia</p> <p>No hay metástasis a distancia</p>
Metástasis por tomografía simple y contrastada	Cualitativa dicotómica	Evidencia de actividad metastásica por medio de tomografía simple y contrastada.	Presencia o no de actividad metastásica obtenido de los reportes de tomografía simple y contrastada presentes en el expediente clínico.	<p>Si hay metástasis por tomografía simple y contrastada</p> <p>No hay metástasis por tomografía simple y contrastada</p>
Metástasis por gamagrama óseo	Cualitativa dicotómica	Evidencia de actividad metastásica por medio de gamagrama óseo	Presencia o no de actividad metastásica obtenido de los reportes de gamagrama	<p>Si hay metástasis por gamagrama óseo</p> <p>No hay metástasis por gamagrama óseo</p>

			óseo presentes en el expediente clínico.	
Volumen de las metástasis	Cualitativa dicotómica	Clasificación del número y localización de los focos de actividad tumoral que ayudan a predecir el nivel de progresión de la enfermedad.	Presencia o no de los criterios para alto volumen, tomado de los reportes de tomografía simple y contrastada y gamagrama óseo contenidos en el expediente clínico.	<p>Bajo volumen: Presencia de ≤ 3 metástasis óseas sin evidencia de metástasis fuera de columna vertebral, pelvis o víscera.</p> <p>Alto volumen: Presencia de ≥ 4 metástasis óseas ≥ 1 metástasis fuera de columna vertebral, pelvis o víscera.</p>
Último antígeno prostático específico total	Cuantitativa continua	Nivel de la concentración del antígeno prostático específico total al momento de la captura de datos	Nivel del antígeno prostático específico total al momento de la captura de datos, referido en la última nota del expediente clínico	ng/ml
Tipo de inhibidor de la vía de los	Cualitativo multinominal	Medicamento con acción anti-androgénica indicado al momento del diagnóstico de cáncer	Nombre del medicamento indicado al diagnóstico de cáncer de próstata metastásico, tomado	<p>Abiraterona</p> <p>Enzalutamida</p> <p>Apalutamida</p> <p>Darolutamida</p>

andrógenos primario		de próstata metastásico.	de las notas del expediente clínico.	
Motivo de cambio de Inhibidor de la vía de los andrógenos primario	Cualitativo multinominal nominal	Motivo o razón por el cual se requirió realizar el reemplazo de medicamento inhibidor de la vía de andrógenos de inicio.	Motivo por el cual se requirió realizar el reemplazo de medicamento inhibidor de la vía de andrógenos de inicio, tomado de las notas del expediente clínico.	Reacción adversa Desabasto Otro
APE al inicio del inhibidor de la vía de los andrógenos primario	Cuantitativo Continuo	Nivel de la concentración del antígeno prostático específico total al momento previo del inicio del primer inhibidor de la vía de los andrógenos	Valor del antígeno prostático específico total previo al inicio del inhibidor de la vía de andrógenos de inicio, tomado de las notas del expediente clínico.	ng/dl
APE nadir tras el inicio del inhibidor de la vía de los andrógenos primario	Cuantitativo continuo	Nivel más bajo alcanzado de la concentración del antígeno prostático específico total durante el manejo con el primer inhibidor de la vía de los andrógenos	Valor del antígeno prostático específico total durante el manejo con inhibidor de la vía de andrógenos de inicio, tomado de las notas del expediente clínico.	ng/dl

Sitio de metástasis al momento de inicio de inhibidor de la vía de andrógenos primario	Cualitativo multinominal	Sitios del cuerpo afectados por metástasis a distancia evidenciados por estudio de imagen al inicio del inhibidor de la vía de andrógenos primario.	Sitio de metástasis a distancia evidenciado por estudios de imagen reportados en el expediente clínico al momento del inicio de inhibidor de la vía de andrógenos primario	Sin metástasis Esqueleto axial Esqueleto apendicular Metástasis visceral
Inhibidor de la vía de los andrógenos secundario	Cualitativo multinominal	Medicamento con acción anti-androgénica indicado al momento de realizar el primer reemplazo.	Nombre del medicamento indicado al momento de realizar el primer reemplazo, tomado de las notas del expediente clínico.	Abiraterona Enzalutamida Apalutamida Darolutamida
Motivo de cambio de inhibidor de la vía de los andrógenos secundario	Cualitativo nominal	Motivo o razón por el cual se requirió realizar el reemplazo de medicamento inhibidor de la vía de andrógenos secundario.	Motivo por el cual se requirió realizar el reemplazo de medicamento inhibidor de la vía de andrógenos secundario, tomado de las notas del expediente clínico.	Reacción adversa Desabasto Otro
APE al inicio del inhibidor de la vía de los	Cuantitativo Continuo	Nivel de la concentración del antígeno prostático específico total al momento previo del inicio del segundo	Valor del antígeno prostático específico total previo al inicio del inhibidor de la vía de andrógenos secundario, tomado de	ng/dl

andrógenos secundario		inhibidor de la vía de los andrógenos	las notas del expediente clínico.	
APE nadir tras el inicio del inhibidor de la vía de los andrógenos secundario	Cuantitativo continuo	Nivel más bajo alcanzado de la concentración del antígeno prostático específico total durante el manejo con el segundo inhibidor de la vía de los andrógenos	Valor del antígeno prostático específico total durante el manejo con inhibidor de la vía de andrógenos secundario, tomado de las notas del expediente clínico.	ng/dl
Sitio de metástasis al momento de inicio de inhibidor de la vía de andrógenos secundario	Cualitativo multinominal	Sitios del cuerpo afectados por metástasis a distancia evidenciados por estudio de imagen al inicio del segundo inhibidor de la vía de andrógenos.	Sitio de metástasis a distancia evidenciado por estudios de imagen reportados en el expediente clínico al momento del inicio del segundo inhibidor de la vía de andrógenos	Sin metástasis Esqueleto axial Esqueleto apendicular Metástasis visceral
Inhibidor de la vía de los andrógenos terciario	Cualitativo nominal	Medicamento con acción anti-androgénica indicado al momento de realizar el segundo reemplazo.	Nombre del medicamento indicado al momento de realizar el segundo reemplazo, tomado de las notas del expediente clínico.	Abiraterona Enzalutamida Apalutamida Darolutamida
Motivo de cambio de inhibidor de la vía de los	Cualitativo nominal	Motivo o razón por el cual se requirió realizar el reemplazo de medicamento	Motivo por el cual se requirió realizar el reemplazo de medicamento inhibidor	Reacción adversa Desabasto Otro

andrógenos terciario		inhibidor de la vía de andrógenos terciario	de la vía de andrógenos terciario, tomado de las notas del expediente clínico.	
APE al inicio del inhibidor de la vía de los andrógenos terciario	Cuantitativo Continuo	Nivel de la concentración del antígeno prostático específico total al momento previo del inicio del tercer inhibidor de la vía de los andrógenos	Valor del antígeno prostático específico total previo al inicio del inhibidor de la vía de andrógenos terciario, tomado de las notas del expediente clínico.	ng/dl
APE nadir tras el inicio del inhibidor de la vía de los andrógenos terciario	Cuantitativo continuo	Nivel más bajo alcanzado de la concentración del antígeno prostático específico total durante el manejo con el tercer inhibidor de la vía de los andrógenos	Valor del antígeno prostático específico total durante el manejo con inhibidor de la vía de andrógenos terciario, tomado de las notas del expediente clínico.	ng/dl
Sitio de metástasis al momento de inicio de inhibidor de la vía de andrógenos terciario	Cualitativo multinominal	Sitios del cuerpo afectados por metástasis a distancia evidenciados por estudio de imagen al inicio del tercer inhibidor de la vía de andrógenos.	Sitio de metástasis a distancia evidenciado por estudios de imagen reportados en el expediente clínico al momento del inicio del tercer inhibidor de la vía de andrógenos	Sin metástasis Esqueleto axial Esqueleto apendicular Metástasis visceral

XI. FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Las principales fuentes de información para el estudio serán los datos obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes que cuenten con las características para nuestro tema de interés. Se solicitará al departamento de archivo del HRAEPY, los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a la castración que hayan ameritado tratamiento de API en el periodo de enero de 2010 a mayo de 2024. Se realizará la selección de expedientes y a partir de estos se aplicará la cédula de recolección de datos y se documentarán las variables del estudio, las cuales serán capturadas en una base de datos para posteriormente realizar el análisis estadístico.

XII. DISEÑO Y PLAN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Aprobación del comité de investigación y ética.

- Departamento de estadística y urología para identificación de los registros de los expedientes.
- Generación de base de datos anonimizada en Excel
- Análisis de resultados.

Plan analítico: Los datos de las variables a evaluar se tomarán de los expedientes clínicos elegidos y estos se recolectarán y organizarán en una base de datos creados en el programa de Excel.

El análisis estadístico se realizará con el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 25 IBM inc. Las variables continuas se informarán como medianas (media \pm desviación estándar (DE)). Las variables categóricas se presentarán como frecuencias, totales, razones y proporciones. Se realizarán gráficas de pasteles, polígonos de frecuencias e histogramas según corresponda. Se utilizarán las pruebas T-Student o U-Mann-Whitney para comparaciones de variables continuas según corresponda. Para la estadística descriptiva se expresarán las variables numéricas mediante medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar), estas

son la edad, el APE total al diagnóstico, el último APE total, etc. Para las variables categóricas dicotómicas y multinominales se expresarán las frecuencias y las proporciones con sus correspondientes desviaciones estándar.

XIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Para esta investigación se mantendrá estricto apego a las directrices éticas internacionales expresadas en la declaración de Helsinki y los principios éticos de las buenas prácticas clínicas, de manera que se alinearán al de no maleficencia, por su diseño retrospectivo que no involucra asignación de exposición alguna; de beneficencia, pues la evidencia disponible al momento sugiere la pertinencia del manejo con el medicamento en cada paciente; de justicia, pues el medicamento y el seguimiento se proporcionarán en estricto orden cronológico sin sesgos por condición social o económica; y, finalmente, de autonomía, dado que se llevó a cabo de manera clara y transparente el proceso de consentimiento informado.

XIV. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN (CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES)

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3-5	Mes 6-7	Mes 8
Revisión bibliográfica					
Redacción del protocolo					
Revisión por comité de investigación					
Recolección de datos					
Análisis estadístico					
Entrega de proyecto de investigación					
Publicación de resultados					

XV. FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

El **investigador principal** se dedicó a realizar la revisión de los avances del protocolo, así como de la metodología estadística, además de capacitar y asesorar al investigador colaborador. Dedicó dos horas a la semana divididas en sesiones de una hora cada una en dos días diferentes para analizar, revisar y realizar las correcciones correspondientes para cumplir con el cronograma de actividades en tiempo y forma.

Las tareas del **investigador colaborador** consistieron en la recolección de datos obtenidos mediante revisión de expedientes, la redacción del presente protocolo y el análisis de datos obtenidos, así como presentar los avances al investigador principal y realizar los ajustes necesarios para lograr el objetivo del proyecto. Además de cumplir con los lineamientos establecidos por el Comité de Investigación. El investigador colaborador tendrá sesiones en conjunto con el investigador principal de una hora para la revisión de avances, ajustes y correcciones dos veces por semana. Además, invertirá dos horas a la semana en la revisión de expedientes y captura de datos.

XVI. RECURSOS MATERIALES

- Computadora
- Memoria USB
- Impresora
- Hojas blancas tamaño carta
- Expedientes clínicos

XVII. RECURSOS FINANCIEROS

El presente estudio de investigación no requirió apoyo financiero externo. Los estudios de laboratorio, imagen e histopatología fueron cubiertos por la institución al tratarse de pacientes pertenecientes a la misma.

XVIII. DIFUSIÓN

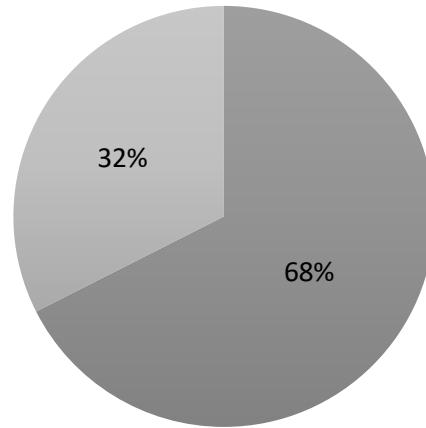
Para la divulgación científica de los resultados de este trabajo se buscará su publicación como artículo científico en una revista urológica indexada, además de presentarlo en los diversos congresos de Urología nacionales e internacionales. Por otra parte, el presente trabajo servirá como tesis para que el investigador colaborador residente obtenga el grado en la especialidad de Urología.

XIX. RESULTADOS

Al momento del corte de la base de datos, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán se contaba con 114 pacientes atendidos por Cáncer de Próstata, de los cuales únicamente 37 pacientes se encontraban catalogados como Cáncer de Próstata Metastásico Sensible a la Castración. (Gráfico 1)

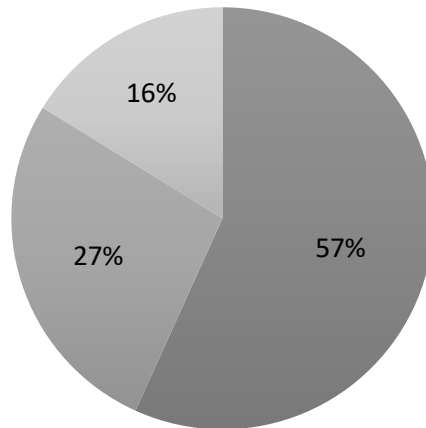
De esos 37 pacientes (n=100%), 16 pacientes (56.7%) ameritaron en algún punto cambio del ARPI, de los cuales 10 (27%) se realizó únicamente cambio en una ocasión y en 6 pacientes (16.2%) ameritó el cambio en dos ocasiones. (Gráfico 2).

Gráfica 1. Pacientes con diagnóstico de CPmSC



■ Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata (no CaPmSC) ■ Pacientes con CaPmSC

Gráfica 2. Pacientes con CPmSC que ameritaron cambio de ARPI



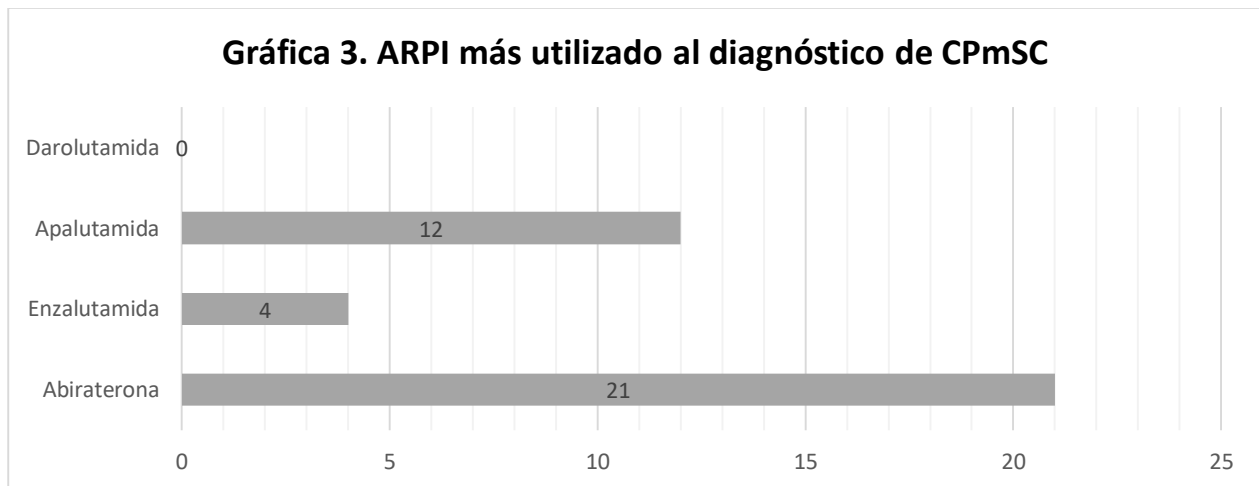
■ Pacientes con CaPmSC que no ameritaron cambio de ARPI
■ Pacientes con CaPmSC que ameritaron cambio de ARPI en una ocasión
■ Pacientes con CaPmSC que ameritaron cambio de ARPI en dos ocasiones

Como parte de la estadística descriptiva, la edad promedio de los 37 pacientes al momento del estudio fue de 69.6 años de edad; la edad promedio al diagnóstico fue de 66.9 años y el IMC al momento de diagnóstico fue de 26.8. Sin embargo, se reportaron 7 pacientes con obesidad (IMC >

30), con un promedio de IMC de los pacientes obesos de 34.02%. De igual manera, de acuerdo a grado ISUP (sistema de clasificación del cáncer de próstata que se basa en la escala de Gleason) la moda fue el grado ISUP 5, los que corresponder a tumores indiferenciados y agresivos.

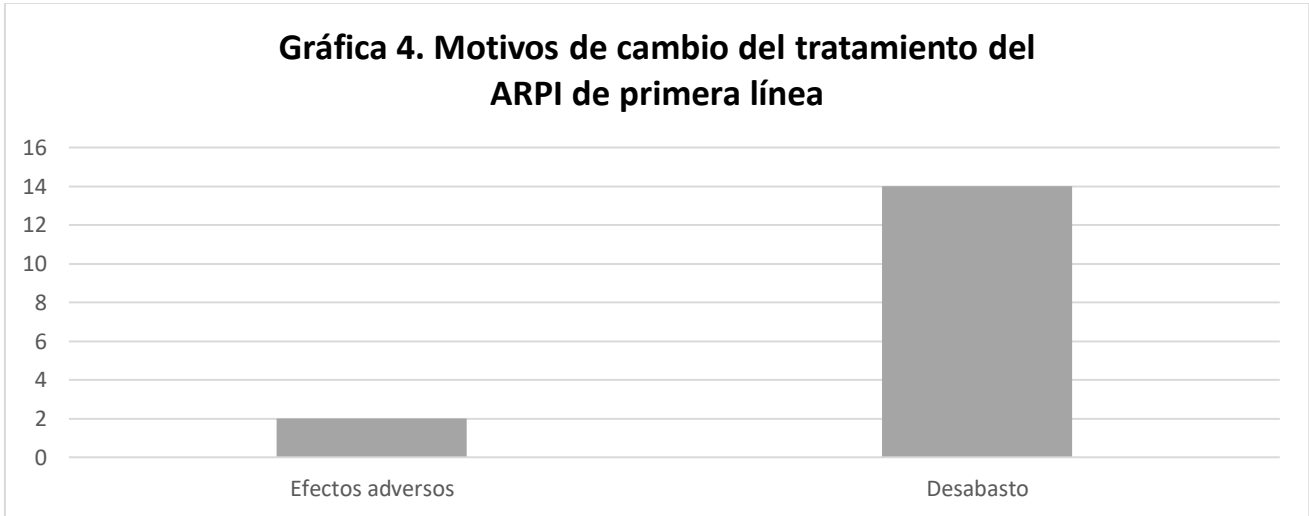
En cuanto a los pacientes que ameritaron cambio de ARPI en algún momento (16 pacientes), la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 67.1 años, y la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 63.6 años. El promedio de IMC fue de 26.11, contando con 2 pacientes con obesidad promedio de IMC de ambos de 35.7. De igual manera, de estos 16 pacientes la moda del grado ISUP fue de 5.

Se reportó que el ARPI más utilizado para el inicio del tratamiento de pacientes con diagnóstico de CPmSC fue el acetato de abiraterona, seguido por la apalutamida y enzalutamida. (Gráfica 3).

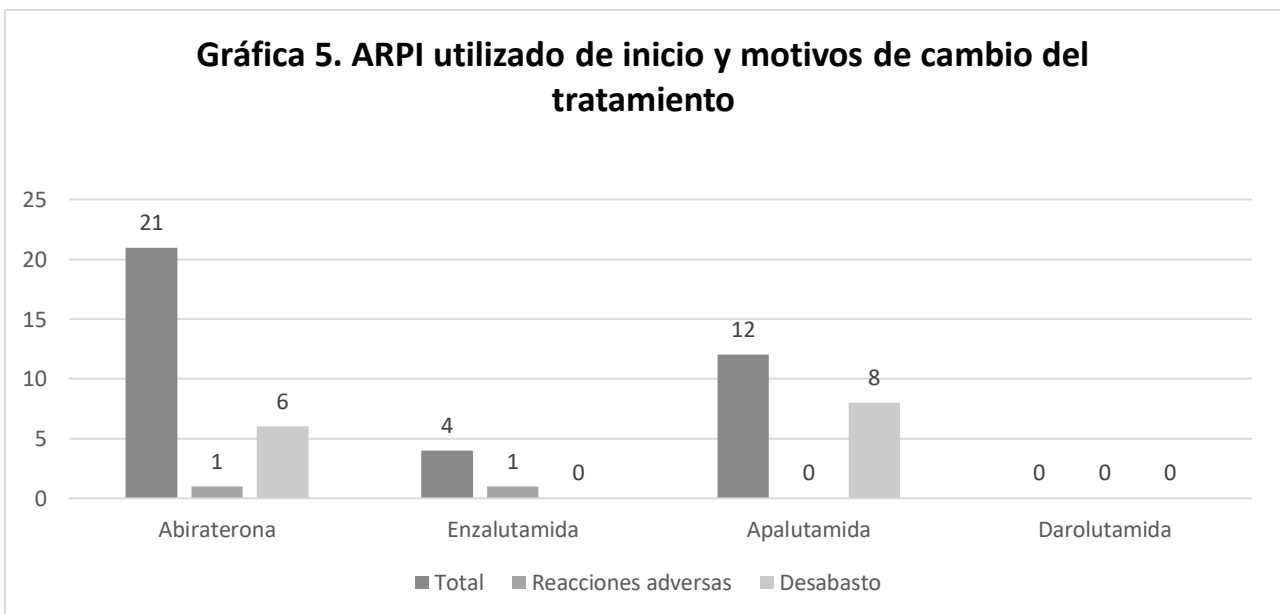


Sin embargo, durante el tratamiento con ARPI de estos pacientes se requirió realizar el cambio de medicamento, ya sea por desabasto o por presentar efectos adversos relacionados al medicamento seleccionado de inicio. Podemos observar que de los 16 pacientes que ameritaron cambio de ARPI,

en dos ocasiones fue debido a reacciones adversas y en 14 ocasiones fue debido a desabasto del medicamento elegido para el tratamiento de inicio. (Gráfica 4)

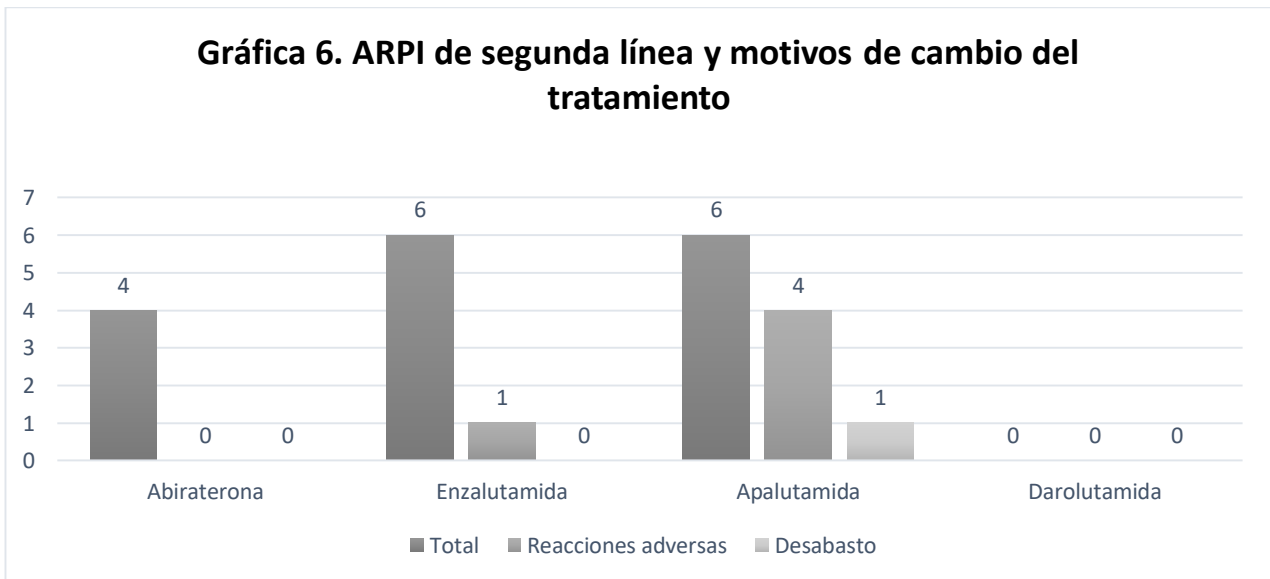


También podemos ver que en caso de efecto adverso únicamente se presentó un caso en un paciente que llevaba tratamiento con acetato de abiraterona y otro caso en un paciente que llevaba tratamiento con enzalutamida. (Gráfica 5)



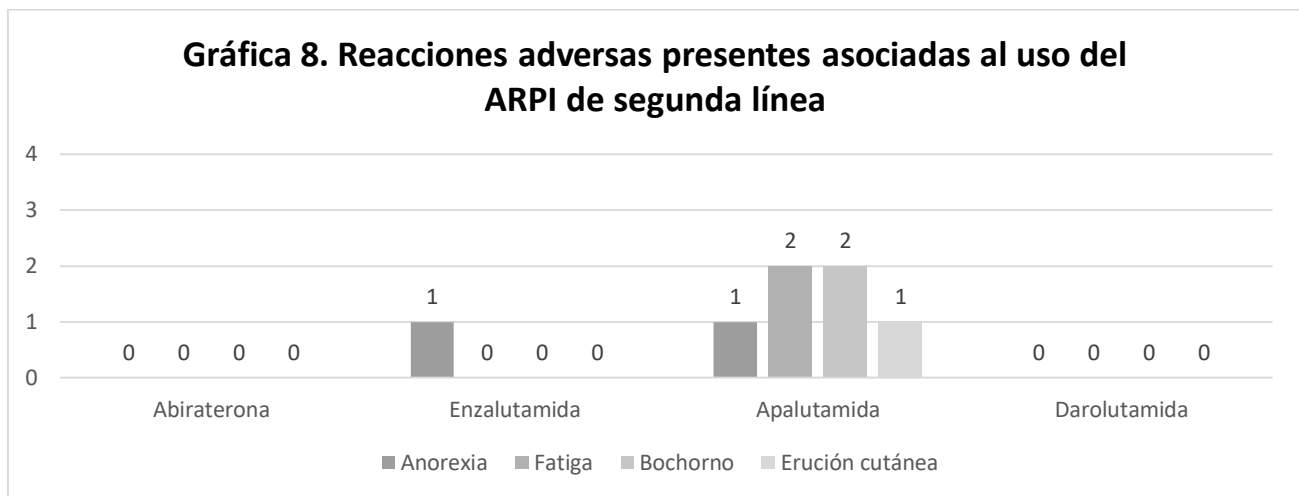
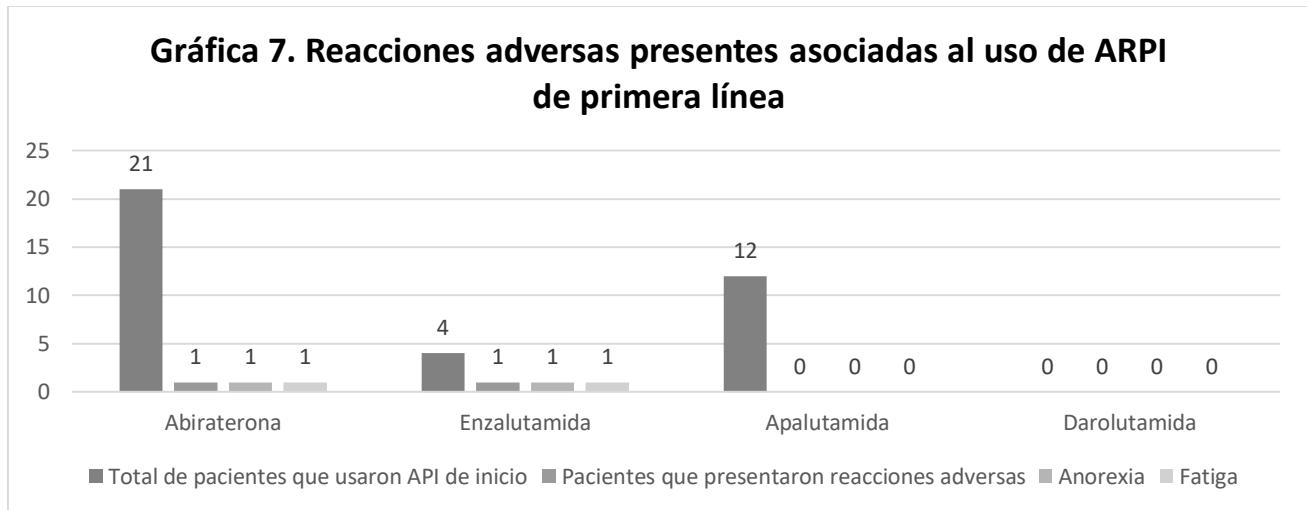
Posterior al primer cambio de medicamentos, observamos que los más utilizados fueron la apalutamida y la enzalutamida, utilizándose en 6 pacientes cada uno para un total de 12 pacientes de los 16 que requirieron dicho cambio (75%) y los otros 4 pacientes restantes recibieron acetato de abiraterona (25%). (Gráfica 6)

Sin embargo, de estos 16 pacientes, 6 pacientes (37.5%) requirieron nuevamente realizar cambio de ARPI. En esta ocasión se presentaron reacciones adversas en 5 pacientes (31.25%), 4 en tratamiento con apalutamida y 1 en tratamiento con enzalutamida; además de 1 paciente (6.25%) que requirió de cambio debido a desabasto de apalutamida. (Gráfica 6). Posterior a lo cual recibieron tratamiento con enzalutamida en 3 pacientes y acetato de abiraterona en 3 pacientes, siendo éstos el tratamiento de tercera línea en esos pacientes.



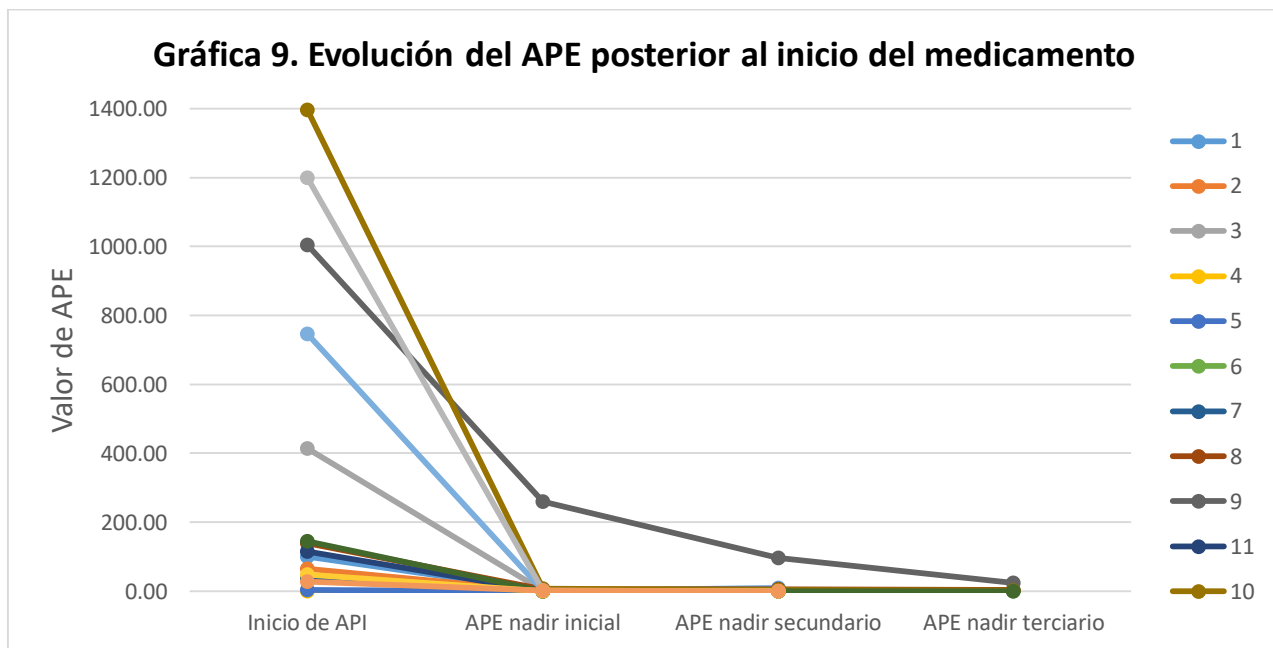
Los efectos adversos presentados durante el manejo con el ARPI de primera línea fueron fatiga y anorexia. En caso de requerir de nuevo cambio de ARPI tras el inicio del ARPI de segunda línea los

efectos adversos fueron fatiga, anorexia, bochorno y erupción cutánea. En las siguientes gráficas (Gráficas 7 y 8) podemos ver los efectos adversos asociados a los medicamentos utilizados.



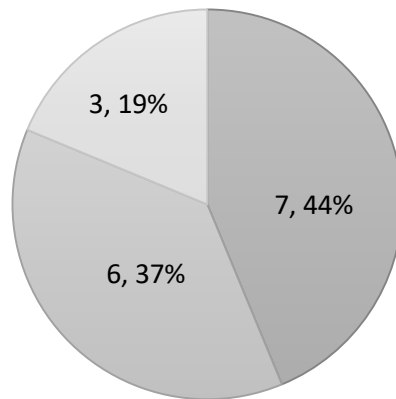
En cuanto a la evolución de los niveles de APE se utilizaron los niveles de APE nadir (los niveles de APE más bajos alcanzados posterior al tratamiento de cada ARPI) para valorar si existía evidencia de progresión bioquímica posterior al inicio del medicamento, lo que se documentaría como progresión a resistencia a la castración. No se evidenció progresión bioquímica en ninguno de los

pacientes y se mantuvo una continua disminución de los niveles de APE a pesar del reemplazo de ARPI en cada uno de ellos hasta alcanzar los niveles de APE indetectable.



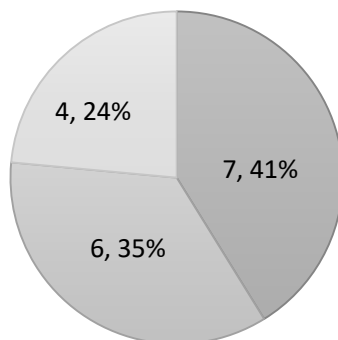
También se evaluó la progresión radiográfica según la extensión de los sitios a distancia afectados por lesiones metastásicas únicamente en los pacientes que ameritaron cambio de ARPI. Los sitios de metástasis afectados más comúnmente durante el inicio de ARPI primario, secundario y terciario se reportan en las Gráficas 10, 11, 12 y en la Tabla 1. Se documentó la progresión radiográfica únicamente en un expediente, con la aparición de metástasis visceral tras el cambio al ARPI secundario corroborado en una segunda tomografía posterior al cambio de ARPI terciario.

Gráfica 10. Sitios con lesiones metastásicas a distancia al inicio del ARPI primario



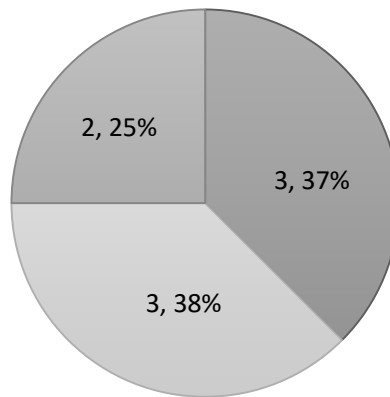
- Metástasis en esqueleto axial al inicio de ARPI primario
- Metástasis en esqueleto apendicular al inicio de ARPI primario
- Metástasis viscerales al inicio de ARPI primario

Gráfica 11. Sitios con lesiones metastásicas a distancia al inicio del ARPI secundario



- Metástasis en esqueleto axial al inicio de ARPI secundario
- Metástasis en esqueleto apendicular al inicio de ARPI secundario
- Metástasis viscerales al inicio de ARPI secundario

Gráfica 12. Sitios con lesiones metastásicas a distancia al inicio del ARPI terciario



- Metástasis en esqueleto axial al inicio de ARPI terciario
- Metástasis en esqueleto apendicular al inicio de ARPI terciario
- Metástasis viscerales al inicio de ARPI terciario

Tabla 1. Progresión de los sitios de metástasis al momento del inicio de ARPI en pacientes que ameritaron cambio.

	Metástasis en esqueleto axial al inicio de ARPI primario	Metástasis en esqueleto apendicular al inicio de ARPI primario	Metástasis viscerales al inicio de ARPI primario	Metástasis en esqueleto axial al inicio de ARPI secundario	Metástasis en esqueleto apendicular al inicio de ARPI secundario	Metástasis viscerales al inicio de ARPI secundario	Metástasis en esqueleto axial al inicio de ARPI terciario	Metástasis en esqueleto apendicular al inicio de ARPI terciario	Metástasis viscerales al inicio de ARPI terciario
1	0	1	0	0	1	0			
2	0	0	1	0	0	1			
3	0	1	0	0	1	0			
4	1	0	0	1	0	0			
5	1	0	0	1	0	0			
6	1	0	0	1	0	0	1	0	0
7	0	1	0	0	1	1	0	1	1
8	0	0	1	0	0	1	0	1	1
9	1	0	0	1	0	0	1	0	0
10	0	1	0	0	1	0	0	1	0
11	1	0	0	1					
12	1	0	0	1	0	0	1	0	0
13	0	0	1	0	0	1			
14	0	1	0	0	1	0			
15	0	1	0	0	1	0			
16	1	0	0	1	0	0			
TOTAL	7	6	3	7	6	4	3	3	2

XX. DISCUSIÓN

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY), al mes de mayo de 2024, el Servicio de Urología contaba con 114 pacientes con expediente disponible en archivo, con diagnóstico de cáncer de próstata. De esos 114 expedientes, se encontraron 37 de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (quienes representan el 32% de los pacientes con CP atendidos en el HRAEPY), todos en tratamiento con diferentes ARPI.

Afortunadamente, a diferencia de muchos otros hospitales públicos, en el HRAEPY se cuentan con diferentes ARPI disponibles para el manejo de pacientes con cáncer de próstata metastásico. Actualmente existen 4 diferentes ARPI disponibles a nivel mundial, el acetato de abiraterona, la enzalutamida, la apalutamida y la darolutamida. El HRAEPY, con excepción de la darolutamida, cuenta con los otros 3 disponibles. Sin embargo, los ARPI se tratan de medicamentos de alto costo, siendo de aproximadamente \$100 000 pesos en promedio por frasco y considerando que son tratamientos indefinidos que se indican prácticamente desde el diagnóstico de enfermedad metastásica sensible a la castración (en algunos casos, como la abiraterona, incluso cuando existe únicamente muy alto riesgo de metástasis) y que, además, continúan su uso de manera indefinida a pesar de la progresión a enfermedad metastásica resistente a la castración y hasta la muerte del paciente, tienen un alto impacto en el presupuesto de la Salud Pública e implica que en ocasiones no se cuente con todos los ARPI disponibles al mismo momento, como lo sugiere el estudio Operación Desabasto de 2019 que afirma que el desabasto en México afecta principalmente a los pacientes oncológicos.¹⁸

Motivos de reemplazo de ARPI y efectos adversos asociados.

Nos dimos la tarea de identificar las causas más comunes de reemplazo entre ARPI. Previo al estudio, nuestra perspectiva era que el mayor motivo por el cual se realizaba el reemplazo de ARPI por otro era principalmente por desabasto de alguno de ellos, por lo que realizábamos el cambio a otro ARPI.

Los ARPI, como se describe en sus estudios pivote correspondientes, se encuentran indicados en pacientes con las mismas características y no se ha definido la superioridad de uno sobre otro.^{7,9-14}

Durante la revisión de los 37 expedientes con diagnóstico de CPmSC identificamos 16 pacientes que ameritaron cambio del ARPI indicado al inicio del tratamiento (el ARPI de primera línea o primario) por un ARPI diferente e incluso del ARPI indicado posterior al cambio (el ARPI de segunda línea o secundario) por una tercera opción de ARPI (el ARPI de tercera línea o terciario).

De los 16 paciente que ameritaron el reemplazo de ARPI, 10 pacientes ameritaron el reemplazo en una única ocasión y se mantuvieron con el ARPI de segunda línea, y de esos 10, 6 pacientes requirieron un nuevo reemplazo, ameritando el uso de ARPI de tercera línea.

Al analizar los expedientes, corroboramos que la causa principal del reemplazo de ARPI primario fue por desabasto. Al no contarse con el medicamento disponible en la farmacia para continuar el tratamiento previamente indicado para el paciente se vio la necesidad de realizar el cambio a un ARPI diferente disponible. Esto se realizó en 14 de los 16 expedientes que ameritaron el cambio en una ocasión; en los otros 2 expedientes se documenta que se realizó el reemplazo de ARPI por presentar síntomas asociados a los efectos adversos de los ARPI, los cuales fueron fatiga y anorexia. Posterior al primer reemplazo, en 6 de los 16 expedientes que ameritaron cambio del ARPI primario al secundario, se reporta la necesidad de realizar un segundo cambio del ARPI hacia el ARPI terciario, pero en esta ocasión se reporta que en 5 pacientes fue por efectos adversos asociados a los

ARPI (fatiga, anorexia, bochorno y erupción cutánea) y solo en 1 paciente se reportó que fue debido al desabasto de ARPI.

En ninguno de los expedientes se justifica por qué se considera el síntoma presentado como efecto adverso o efecto secundario relacionado al ARPI. A pesar que en cada uno de los estudios pivote se enlistan los efectos adversos más comúnmente asociados a su uso, al ser principalmente fatiga y anorexia, no contamos con la certeza de que se asocian al uso del ARPI o están relacionados al uso del ADT o son causados propiamente por el cáncer. Por lo cual sugerimos que en el futuro se utilicen herramientas como los “trigger tools” que pueden dirigirnos a identificar si el efecto adverso se encuentra asociado al uso de un medicamento específico. Al realizar la búsqueda de la aplicación de “trigger tools” en pacientes con CP no encontramos literatura que reporte su uso, por lo que puede ser un nicho más de investigación en el HRAEPY.

Evolución del APE total

La historia natural del CP implica el aumento de los niveles de APE total. Un paciente con CP tratado o en tratamiento con ADT y ARPI debe presentar una disminución progresiva de los niveles de APE total hasta encontrarse en niveles mínimos junto con niveles de testosterona en rango de castración o indetectable (<50 ng/dL). En el contexto de pacientes con CPmSC en tratamiento con ADT y ARPI se considera que existe progresión bioquímica si los niveles de APE presentan 3 aumentos consecutivos con al menos una semana de diferencia entre cada medición o un aumento absoluto del APE de ≥ 2 ng/mL sobre el nadir (el valor más bajo alcanzado después del inicio del tratamiento) en pacientes con los niveles de testosterona total en rango de castración. Momento en el que se debe realizar estudios de extensión (tomografía contrastada, resonancia magnética o PET-PSMA) para valorar progresión radiográfica. ³

En todos los 16 expedientes de pacientes que ameritaron reemplazo de ARPI, ya sea en una o dos ocasiones, se presentó una disminución continua del APE total, el cual se valoró con los niveles de APE nadir tras el inicio del ARPI, logrando alcanzar niveles mínimos de APE total en todos los pacientes independientemente del tratamiento, como se mostró en la gráfica 9.

Progresión radiográfica

La progresión radiográfica en el cáncer de próstata se refiere a la aparición de nuevas lesiones o el crecimiento de lesiones existentes en estudios de imagen, lo que indica que la enfermedad está avanzando a pesar del tratamiento. Según los criterios del Prostate Cancer Working Group 3, se define progresión de metástasis ósea como la aparición de ≥ 2 nuevas lesiones óseas en una gammagrafía ósea o en un PET-PSMA, las cuales deben confirmarse en un estudio de seguimiento para descartar brote tumoral (tumor flare) que se refiere a un empeoramiento temporal de los síntomas durante el tratamiento.²¹ Por su parte, respecto a las metástasis en tejidos blandos se toman en cuenta los criterios RECIST 1.1 que consideran progresión radiográfica aumento de $\geq 20\%$ en el tamaño de una lesión medible en TAC o RM, aparición de nuevas lesiones metastásicas o aumento en el tamaño de las lesiones ganglionares o viscerales.²²

En los expedientes de pacientes con CP se consideran las metástasis según la definición del estudio CHAARTED para diferenciar entre enfermedad metastásica de bajo o alto volumen, siendo los criterios para considerar alto volumen la presencia de ≥ 4 metástasis óseas, incluyendo ≥ 1 fuera de la columna vertebral o pelvis (en esqueleto apendicular) y/o metástasis visceral.²³

Por lo anterior, se define adecuadamente el sitio de lesiones al momento del diagnóstico del CPmSC y se realizó gammagrafía ósea y TAC posterior a cada cambio de ARPI.

Solo se documentó la presencia de progresión radiográfica en 1 expediente, en el cual al diagnóstico no se había reportado metástasis visceral por TAC y tras realizar el cambio a ARPI secundario se documentó un sitio de metástasis visceral. El mismo expediente reporta que el paciente ameritó cambio del ARPI secundario a terciario, sin mayor progresión radiográfica tras el cambio.

Bryce y colaboradores, en 2019 reportan que el hallazgo de la lesión visceral como progresión radiográfica a pesar de contar con niveles de APE total bajos es un hallazgo relativamente frecuente, presentándose en hasta una cuarta parte de los pacientes con CPmSC y se asocia a una peor sobrevida global y se debe prestar mayor atención a esos pacientes, pues la progresión de la enfermedad sin un valor de APE en aumento denota claramente un curso inicial de la enfermedad más agresivo. ²⁴ Por lo que se debe considerar las progresiones radiográficas para brindar un seguimiento estrecho a los pacientes a pesar de los niveles de APE total y valorar un pronto inicio de tratamiento de segunda línea como la quimioterapia.

XXI. CONCLUSIONES

1. La principal causa de cambio de ARPI fue el desabasto.
2. Los efectos adversos más comúnmente presentados relacionados al uso de ARPI fueron fatiga y anorexia. Sin embargo, recomendamos el uso de “trigger tools” y el apoyo con el departamento de farmacovigilancia para confirmar la asociación de los efectos adversos al ARPI.
3. No se documentó progresión bioquímica en los expedientes revisados.

4. Se presentó un único evento de progresión radiográfica, el cual no coincide con los valores de APE total y puede ser predictor de una enfermedad más agresiva, lo que refuerza la necesidad de estudios con mayor seguimiento para identificar patrones de progresión independiente del APE.

XXII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prostate Cancer – Early-Stage: Symptoms, Diagnosis & Treatment - Urology Care Foundation. (n.d.). Retrieved June 18, 2024, from <https://www.urologyhealth.org/urology-a-z/p/prostate-cancer>
2. Sotelo-Martínez, L., & Sánchez-Luna C. (2014). Cáncer de próstata: guía radiológica de diagnóstico y estadificación. In *Anales de Radiología México* (Vol. 13).
3. Cornford, P., Tilki, D., van den Bergh, R., Briers, E., Eberli, D., de Meerleer, G., de Santis, M., Gillessen, S., Henry, A., van Leenders, G., Oldenburg, J., & et.al. (2024). EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology Guidelines Office*.
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [20 05 2024].
5. James, N. D., Tannock, I., N'Dow, J., Feng, F., Gillessen, S., Ali, S. A., Trujillo, B., Al-Lazikani, B., Attard, G., Bray, F., Compérat, E., Eeles, R., Fatiregun, O., Grist, E., Halabi, S., Haran, Á., Herchenhorn, D., Hofman, M. S., Jalloh, M., ... Xie, L. P. (2024). The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. In *The Lancet* (Vol. 403, Issue 10437, pp. 1683–1722). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00651-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00651-2)
6. Teo, M. Y., Rathkopf, D. E., & Kantoff, P. (2019). Treatment of advanced prostate cancer. In *Annual Review of Medicine* (Vol. 70, pp. 479–499). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051517-011947>
7. Menges, D., Yebyo, H. G., Sivec-Muniz, S., Haile, S. R., Barbier, M. C., Tomonaga, Y., Schwenkglenks, M., & Puhan, M. A. (2022). Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate

Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *European Urology Oncology*, 5(6), 605–616. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.04.007>

8. Sekhoacha, M., Riet, K., Motlounge, P., Gumenku, L., Adegoke, A., & Mashele, S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>

9. Armstrong, A. J., Szmulewitz, R. Z., Daniel, ;, Petrylak, P., Holzbeierlein, J., Arnauld Villers, ;, Azad, A., Alcaraz, A., Alekseev, B., Iguchi, T., Shore, N. D., Rosbrook, B., Sugg, ; Jennifer, Benoit Baron, ;, Chen, ; Lucy, & Stenzl, A. (2019). ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 37, 2974–2986. <https://doi.org/10.1200/JCO.19>

10. Chi, K. N., Agarwal, N., Bjartell, A., Chung, B. H., Pereira de Santana Gomes, A. J., Given, R., Juárez Soto, Merseburger, A. S., Özguroglu, M., Uemura, H., Ye, D., Deprince, K., Naini, V., Li, J., Cheng, S., Yu, M. K., Zhang, K., Larsen, J. S., McCarthy, S., & Chowdhury, S. (2019). Re: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. In *Journal of Urology* (Vol. 202, Issue 4, p. 661). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>

11. Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N., Chowdhury, S., Coskinas, X., Frydenberg, M., Hague, W. E., Horvath, L. G., Joshua, A. M., Lawrence, N. J., Marx, G., McCaffrey, J., McDermott, R., McJannett, M., North, S. A., Parnis, F., Parulekar, W., ... Sweeney, C. J. (2019). Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(2), 121–131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903835>

12. James, N. D., de Bono, J. S., Spears, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Ritchie, A. W. S., Amos, C. L., Gilson, C., Jones, R. J., Matheson, D., Millman, R., Attard, G., Chowdhury, S., Cross, W. R., Gillessen, S., Parker, C. C., Russell, J. M., Berthold, D. R., ... Sydes, M.

- R. (2017). Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *New England Journal of Medicine*, 377(4), 338–351. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1702900>
13. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., Özgüroğlu, M., Ye, D., Feyerabend, S., Protheroe, A., de Porre, P., Kheoh, T., Park, Y. C., Todd, M. B., & Chi, K. N. (2017). Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(4), 352–360. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1704174>
14. Smith, M. R., Hussain, M., Saad, F., Fizazi, K., Sternberg, C. N., Crawford, E. D., Kopyltsov, E., Park, C. H., Alekseev, B., Montesa-Pino, Á., Ye, D., Parnis, F., Cruz, F., Tammela, T. L. J., Suzuki, H., Utriainen, T., Fu, C., Uemura, M., Méndez-Vidal, M. J., ... Tombal, B. (2022). Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(12), 1132–1142. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2119115>
15. Sakellakis, M., Flores, L., & Ramachandran, S. (2022). Patterns of indolence in prostate cancer (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(5). <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11278>
16. Fujiwara M, Yuasa T, Komai Y, Fujiwara R, Oguchi T, Numao N, Yamamoto S, Yonese J. (2021). Switching Patients With Prostate Cancer from GnRH Antagonist to Long-acting LHRH Agonist for Androgen Deprivation: Reducing Hospital Visits During the Coronavirus Pandemic. *Cancer Diagnosis & Prognosis*, 1(1), 1–5. <https://doi.org/10.21873/cdp.10000>
17. Atchia, K. S., Wallis, C. J. D., Fleshner, N., & Toren, P. (2019). Switching from a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to a GnRH antagonist in prostate cancer patients: A systematic review and meta-analysis. In *Canadian Urological Association Journal* (Vol. 14, Issue 2, pp. 36–41). Canadian Urological Association. <https://doi.org/10.5489/CUAJ.5996>

18. Torres, J., Sanginés, R., & Aburto, Y. (2021). Mapeo del desabasto de medicamentos en México. Informe de transparencia en salud 2019-2020. <http://cdn-yeeko.s3.amazonaws.com/assets/Informe+de+Transparencia+en+Salud+2019-2020.pdf>
19. Rawla, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, 10(2), 63–89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
20. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Consultado el 17 de junio de 2024. <https://inegi.org.mx/temas/estructura/>
21. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF, Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin ME, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1402-18. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26903579; PMCID: PMC4872347.
22. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, Shankar L, Bogaerts J, Chen A, Dancey J, Hayes W, Hodi FS, Hoekstra OS, Huang EP, Lin N, Liu Y, Therasse P, Wolchok JD, de Vries E. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;62:138-45. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.082. Epub 2016 May 26. PMID: 27237360; PMCID: PMC5737786.
23. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive

Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29384722; PMCID: PMC5891129.

24. Bryce AH, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard DM, Garcia JA, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger MA, Plimack ER, Vogelzang NJ, DiPaola RS, Harshman L, Sweeney CJ. Patterns of Cancer Progression of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in the ECOG3805 CHAARTED Trial. *Eur Urol Oncol*. 2020 Dec;3(6):717-724. doi: 10.1016/j.euo.2020.07.001. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32807727; PMCID: PMC7738423.

XXIII. ANEXOS

ANEXO 1.

Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

Servicio de Urología

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título del protocolo: REEMPLAZO DE AGENTES INHIBIDORES DE LA VÍA DE ANDRÓGENOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO SENSIBLE A LA CASTRACIÓN EN EL HRAEPY: MOTIVOS MÁS FRECUENTES DE CAMBIO Y REPORTE DE EVOLUCIÓN.

Investigador principal: Dr. Antonio Esqueda Mendoza

Investigador colaborador: Dr. Raúl Emilio Bolio Ku.

CRITERIO	VALOR									
Expediente										
Edad										
Hipertensión arterial sistémica	SI					NO				
Diabetes mellitus tipo 2	SI					NO				
Índice de masa corporal	< 18.5	18.5 - 24.90		25 - 29.9		30-34.9		> 35		
APE total al diagnóstico										
Gleason	3+3	3+4	4+3	4+4	3+5	5+3	4+5	5+4	5+5	
ISUP	1	2	3	4			5			
Estadio clínico	I	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB	
Estado de actividad por ECOG	0	1		2		3		4	5	
Metástasis	SI					NO				
Resistencia a la castración	SI					NO				
Metástasis a distancia por gammagrama óseo	SI					NO				
Metástasis por TAC SYC	SI					NO				
Volumen de las metástasis	BAJO					ALTO				
APE total al diagnóstico										
APE total actual										
API primario	ABIRATERONA	ENZALUTAMIDA		APALUTAMIDA	DAROLUTAMIDA		NO APLICA			
Motivo de cambio de API primario	EFECTO ADVERSO		DESABASTO		OTRO					
APE al inicio de API de primario										
APE nadir con el manejo de API primario										
Sitio de metástasis al momento de inicio de API primario	Sin metástasis		Esqueleto axial		Esqueleto apendicular		Metástasis visceral			
API secundario	ABIRATERONA	ENZALUTAMIDA		APALUTAMIDA	DAROLUTAMIDA		NO APLICA			
Motivo de cambio de API secundario	EFECTO ADVERSO		DESABASTO		OTRO					
APE al inicio de API de secundario										
APE nadir con el manejo de API secundario										
Sitio de metástasis al momento de inicio de API secundario	Sin metástasis		Esqueleto axial		Esqueleto apendicular		Metástasis visceral			
API terciario	ABIRATERONA	ENZALUTAMIDA		APALUTAMIDA	DAROLUTAMIDA		NO APLICA			
Motivo de cambio de API terciario	EFECTO ADVERSO		DESABASTO		OTRO					
APE al inicio de API terciario										
APE nadir con el manejo de API terciario										
Sitio de metástasis al momento de inicio de API terciario	Sin metástasis		Esqueleto axial		Esqueleto apendicular		Metástasis visceral			