

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDISINA HUMANA**



*Terapia de supresión androgénica como factor de riesgo para síndrome metabólico en pacientes con cáncer de próstata*

**PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

- **AUTOR:** Chevarria Figueroa, Jampierre F.
- **ASESOR:** Dr Victor Morales Ramos

**TRUJILLO – PERÚ**

**2015**



**ASESOR:**

*Dr. Víctor Morales Ramos*

Médico especialista en Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray Docente de la Facultad de Medicina Humana de Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO).

*“Terapia de supresión androgénica como factor de riesgo para síndrome metabólico en pacientes con cáncer de próstata”*

**JURADO:**

---

***PRESIDENTE***

***Dr. JUAN ASTIGUETA PEREZ***

---

***SECRETARIO***

***Dr. FERNANDO BENITES JARA***

---

***VOCAL***

***Dr. SANTOS CASTAÑEDA CARRANZA***

***FECHA DE SUSTENTACION***

***20 / 03 / 2015***

***Dia Mes Año***

## DEDICATORIA

*A mis padres, que hacen hasta lo imposible para que mi hermano y yo tengamos lo mejor, sé lo mucho que lucharon, muchas gracias por permitirme estudiar esta hermosa carrera.*

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, por permitir tener a mi lado lo mas valioso que tengo mi familia, por darme salud para poder disfrutar de la vida a lado de ellos y por darme una enamorada grandiosa*

*A la persona que mas se a esforzado para que yo pueda conseguir este sueño, la que se preocupa por que no me falte nada, la que cuando viene a visitarme pone en orden mi vida, a la que espero nunca mas defraudar Mi Madre.*

*A mi padre, gracias por enseñarme que la vida es bella, no fácil; que si algo te está costando es porque vale la pena Gracias porque siempre creíste en mí, no te defraudaré.*

*A mi hermano André, que a pesar de ser menor que yo, parece el hermano mayor, me ayuda cuando me hace falta, una gran compañía.*

*A mi tía Vilma, tía Diana y tío Walter, que son como unos padres para mi y me quieren como si fuera su hijo.*

*A esa persona que hizo especial este recorrido, la que le dio sentido a mi vida, una gran hija, una perfecta enamorada, Patrizia Chú.*

*Al Dr. Víctor Morales Ramos, por regalarme un espacio de su tiempo, su paciencia y orientación en todo el desarrollo de la presente tesis.*

## TABLA DE CONTENIDOS

▪ PORTADA.....	0
▪ DEDICATORIA.....	3
▪ AGRADECIMIENTOS.....	4
▪ TABLA DE CONTENIDOS.....	5
▪ RESUMEN .....	6
▪ ABSTRACT.....	7
▪ INTRODUCCION.....	8
▪ FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO.....	13
▪ OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	13
▪ HIPÓTESIS NULA Y ALTERNA.....	14
▪ MATERIAL Y METODOS.....	14
▪ DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
▪ PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	21
▪ MÉTODO DE ANALISIS DE DATOS.....	22
▪ ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN.....	23
▪ RESULTADOS.....	23
▪ DISCUSION.....	40
▪ CONCLUSIONES.....	43
▪ RECOMENDACIONES.....	44
▪ REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	45
▪ ANEXOS.....	48
▪ CONSENTIMIENTO INFORMADO EN INVESTIGACION.....	50

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo principal de este estudio es determinar si la terapia de supresión androgénica (SA) en pacientes con cáncer de próstata es un factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico (SM).

**Material y Método:** Se realizó un estudio de cohortes histórica con pacientes atendidos en el servicio de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray. El estudio consta de una población total de 104 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 52 pacientes expuestos (Cohorte expuesta) a terapia de supresión androgénica y 52 controles (Cohorte no expuesta) los cuales no recibieron dicho tratamiento. En todos los pacientes se evaluó la existencia de SM según los criterios del NCEP-ATPIII y se evaluó cada uno de sus componentes.

**Resultados:** Cumplieron criterios de síndrome metabólico 27 de los 52 pacientes (51.9%) con cáncer de próstata sometidos a supresión androgénica (Cohorte expuesta) comparado con 15 de los 52 pacientes (28.8%) que no fueron sometidos a supresión androgénica (Cohorte no expuesta), confirmándose un incremento significativo respecto a la cohorte no expuesta;  $p = 0.016$ .

Al considerar los distintos componentes del síndrome metabólico observamos que la tasa de pacientes con triglicéridos  $\geq 150$  fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a terapia de supresión androgénica que en los pacientes de la cohorte no expuesta (59.6% vs 32.7%);  $p = 0,006$ . La tasa de pacientes con perímetro abdominal por encima de 102 cm fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a terapia de supresión androgénica que en los pacientes sin exposición (34,6% vs 11,5%):  $p = 0.005$ . Los pacientes con glucosa mayor o igual a 110 fueron 23 (44.2%) en la cohorte expuesta comparado con 11 (21.2%) de la cohorte no expuesta, confirmándose un incremento significativo respecto a la cohorte no expuesta;  $p = 0.012$ . En los demás componentes no se encontró diferencia significativa.

**Conclusión:** En el presente estudio se encontró que la SA en pacientes con CP es un factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico, donde los niveles de triglicéridos y glicemia fueron los parámetros asociados con mayor frecuencia.

**Palabras clave:** Síndrome metabólico; Supresión androgénica; Cáncer de próstata.

## ABSTRACT

**Objective:** The main objective of this study is to determine whether androgen suppression therapy (SA) in patients with prostate cancer is a risk factor for developing metabolic syndrome (MS).

**Material and Methods:** A historical cohort study of patients treated at the Department of Urology and Clinical Oncology Hospital Victor Lazarte Echegaray was performed. The study consists of a total population of 104 patients who met the inclusion criteria, 52 patients exposed (exposed cohort) to androgen suppression therapy and 52 controls (unexposed cohort) who did not receive such treatment. All patients were assessed the existence of MS by the NCEP-ATPIII and evaluated each of its components.

**Results:** Met criteria for metabolic syndrome 27 of the 52 patients (51.9%) with prostate cancer undergoing androgen suppression (Cohort exposed) compared with 15 of the 52 patients (28.8%) who were not undergoing androgen suppression (Cohort unexposed ), confirming a significant increase compared to the unexposed cohort;  $p = 0.016$ .

When considering the different components of the metabolic syndrome observed that the rate of patients with triglycerides  $\geq 150$  was significantly higher in patients undergoing androgen suppression therapy than patients not exposed cohort (59.6% vs 32.7%);  $p = 0.006$ . The rate of patients with abdominal circumference above 102 cm was significantly higher in patients undergoing androgen suppression therapy than patients without exposure (34.6% vs 11.5%):  $p = 0.005$ . Patients with greater than or equal to 110 glucose were 23 (44.2%) in the exposed cohort compared with 11 (21.2%) of the unexposed cohort, confirming a significant increase compared to the unexposed cohort;  $p = 0.012$ . In the other components, no significant difference was found.

**Conclusion:** In this study it was found that the SA in patients with CP is a risk factor for metabolic syndrome, where the levels of triglycerides and glucose were more frequently associated parameters.

**Keywords:** Metabolic syndrome; Androgen suppression; Prostate cancer

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Bases teóricas:

La evidencia epidemiológica sugiere que los niveles bajos de testosterona se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico (1). En tal caso los pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de supresión androgénica representa un conjunto de personas con alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico contribuyendo ello a la morbimortalidad cardiovascular elevada que se observa en pacientes con cáncer de próstata (2).

Recientemente la Sociedad Americana de Oncología o American Cancer Society publico que el cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer mas frecuente diagnosticado hoy en día y el sexto como causa de muerte en hombres, con una incidencia de 903500 casos nuevos anualmente. Los urólogos están en un constante debate en términos de su controvertido método de screening y su difícil tratamiento (3,4).

La localización del CP posee un patrón característico, siendo la mayor parte de ellos posterolaterales y localizándose en la llamada *zona periférica* que supone alrededor del 70-75% de la glándula y que rodea lateralmente la zona central hasta la zona apical. Las otras áreas glandulares de la próstata son la *zona central* que supone un 15-20% del volumen de la glándula ubicada bajo la uretra proximal y la *zona de transición* (5-10% del total de volumen prostático) que rodea la uretra proximal hasta la entrada de los conductos eyaculadores (5).

Con relación al tratamiento, el cáncer de próstata presenta varias posibilidades terapéuticas como radioterapia, braquiterapia, prostatectomía, terapia de supresión androgénica y hasta aun conducta expectante en situaciones especiales (6).

El tratamiento difiere en función de la estadificación del tumor. Se considera enfermedad localizada los estadios I y II, localmente avanzada el estadio III y avanzada o metastásica el estadio IV según la clasificación TNM para cáncer de próstata (7).

La importancia de la supresión androgénica (SA) que está indicado en la enfermedad localmente avanzada y en la avanzada o metastásica radica en que, las células prostáticas dependen de los andrógenos para su crecimiento, función, proliferación y apoptosis. La testosterona es, en su mayoría, de origen testicular (90-95%) y el resto (5-10%) suprarrenal (8).

Entonces la deprivación androgénica puede lograrse a dos niveles una de ellas es la *castración* que es la supresión de la secreción de andrógenos testiculares y el otro nivel de deprivación son los *antiandrógenos* donde se produce una inhibición de la acción de los andrógenos circulantes a nivel de sus receptores en las células prostáticas (9).

La secreción de testosterona está regulada por la hormona LHRH hipotalámica, la cual, a su vez, estimula la secreción hipofisaria de LH y FSH. La LH actúa sobre las células de Leydig promoviendo la secreción de testosterona. La testosterona se transforma en DHT en las células prostáticas, siendo 10 veces más potente que la testosterona. El nivel de castración estándar era <50 ng/dl (1,7 nmol/L). Esto fue definido hace más de 40 años, cuando las pruebas de nivel de testosterona era limitada. Métodos de pruebas actuales han encontrado que el valor medio de testosterona después de la castración quirúrgica es 15 ng/dl. Esto ha conducido a una nueva revisión de la definición actual de la castración, con un nivel más apropiado definida como por debajo de 20 ng/dl (1nmol/L) (10).

Dentro de los efectos metabólicos del bloqueo androgénico que se han reportado, se encuentran: incremento en la grasa corporal y su acúmulo principalmente a nivel del tejido celular subcutáneo, aumento de triglicéridos, incremento del colesterol LDL, disminución del colesterol HDL, aumento de la insulina en ayuno y disminución en la sensibilidad a la insulina (11).

El síndrome metabólico es una entidad caracterizada por la presencia de alteraciones clínicas y serológicas, que identifica pacientes con alto riesgo de sufrir morbimortalidad cardiovascular. Durante los últimos años se ha observado un incremento en la prevalencia del SM a nivel mundial, y su desarrollo está asociado directamente con la edad, la obesidad y el hipogonadismo (12).

Para evaluar los componentes del síndrome metabólico se utilizo los criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII)(13). Los pacientes con 3 o más de los siguientes factores son diagnosticados de síndrome metabólico: perímetro abdominal > 102 cm; triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl; HDL < 40 mg/dl; glucemia en ayunas  $\geq$  110 mg/dl y presión arterial (PA)  $\geq$ 130/85mm Hg. Consideramos también como positividad del factor correspondiente, recibir tratamiento médico específico con hipolipidemiantes, hipoglicemiantes o antihipertensivos (14).

Se ha estimado que el síndrome metabólico se presenta en cerca del 50% de los pacientes que se someten a bloqueo androgénico (15).

Por ultimo la testosterona desempeña un papel importante en la modulación de la sensibilidad a la insulina y en la homeostasis de la glucosa, de manera que en los hombres, los niveles bajos de testosterona resultan un elemento predictor de la diabetes mellitus tipo 2 y del síndrome metabólico. Se ha establecido la existencia de una relación bidireccional y reversible entre la deficiencia de andrógenos y la adiposidad, así como entre la deficiencia de andrógenos y la resistencia a la insulina. Se sugiere que los niveles bajos de testosterona podrían predisponer a la obesidad abdominal, que provoca una alteración del metabolismo de los ácidos grasos, lo cual a la vez promovería la resistencia a la insulina (16).

## **1.2. Antecedentes de la Investigación:**

**Braga Basaria M. et al** (Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore 2007) *Objetivo:* Debido a que el hipogonadismo masculino es un factor de riesgo para el síndrome metabólico y los hombres con cáncer de próstata tiene alta mortalidad cardiovascular, se evaluó la prevalencia del síndrome metabólico en los hombres sometidos a terapia de supresión androgénica a largo plazo. *Población:* estudio transversal donde se evaluaron 58 hombres, incluyendo 20 con CP someterse SA durante al menos 12 meses (grupo SA), 18 hombres de la misma edad con CP no metastasico que habían recibido tratamiento local (grupo sin SA), y 20 controles emparejados por edad (grupo control). *Resultados:* La edad media fue similar entre los grupos. Hombres con SA tuvieron significativamente mayor índice de masa corporal y los niveles de testosterona totales y libres inferiores. La

prevalencia de síndrome metabólico fue mayor en el grupo de SA en comparación con los grupos sin SA (P: 0,01) y el control (P: 0,03). Entre los componentes del síndrome metabólico, los hombres con SA tenían una mayor prevalencia de la obesidad abdominal y de hiperglicemia. Hombres con SA también tenían triglicéridos elevados en comparación con los controles (P: 0,02). La prevalencia de la hipertensión y los niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad fueron similares. *Conclusión:* Estos datos sugieren que el síndrome metabólico está presente en más del 50% de los hombres sometidos a SA a largo plazo, lo que predispone a un mayor riesgo cardiovascular. La obesidad abdominal y la hiperglucemia fueron responsables de esta mayor prevalencia. Recomendamos estudios prospectivos para definir con mayor precisión esta asociación (17).

**Morote J. et al** (España 2013) *Objetivos:* La mortalidad cardiovascular es la primera causa de muerte en pacientes con cáncer de próstata (CP) y el síndrome metabólico (SM) está relacionado con ella. El objetivo principal de este estudio fue conocer la prevalencia del SM en pacientes con CP sometidos a supresión androgénica (SA). *Material y métodos:* Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles que incluyó 159 pacientes. Cincuenta y tres pacientes con CP sometidos a SA durante un periodo superior a 12 meses formaron el grupo de casos; 53 pacientes con CP en el momento de su diagnóstico y 53 pacientes con biopsia prostática negativa formaron el grupo control. En todos los pacientes se evaluó la existencia de SM según los criterios del NCEP-ATPIII. *Resultados:* La prevalencia de SM en pacientes sin CP fue del 32,1% y en pacientes con CP no tratados fue del 35,8%;  $p = 0,324$ . En pacientes con CP sometidos a SA la prevalencia de SM fue del 50,9%;  $p < 0,001$ . Cuando la SA fue inferior a 36 meses se observó una prevalencia del 44,0% y cuando fue superior o igual a 36 meses del 57,1%;  $p < 0,001$ . El perímetro abdominal ( $> 102$  cm) y la hiperglucemia ( $> 110$  mg/dl) fueron los 2 componentes del SM que se incrementaron significativamente. La SA y su duración fueron factores predictores independientes del desarrollo de SM. *Conclusiones:* La SA continuada incrementa la prevalencia de SM y especialmente el perímetro abdominal y la hiperglucemia. Su desarrollo aumenta con la duración de la SA (18).

**Cleffi S. et al** (Brasil 2011) *Objetivos:* Evaluar el síndrome metabólico, las anomalías metabólicas y el riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer de próstata sometidos a SA,

sin SA y con obesidad mórbida. *Métodos:* Se trata de un estudio transversal que incluye a 79 hombres con cáncer de próstata, de los cuales 54 están sometidos a SA y en 25 está ausente esta terapia, incluyéndose también a 91 pacientes con obesidad mórbida agrupados por sexo y edad. Para definir el síndrome metabólico empleamos los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (FID). Se compararon las anomalías metabólicas, los marcadores metabólicos y la puntuación Framingham entre los pacientes en terapia de SA, sin terapia de SA y con obesidad mórbida con el fin de predecir el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años. *Resultados:* Los pacientes con SA presentaron una incidencia mucho mayor de diabetes y obesidad centralizada, así como mayores niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LBD), en comparación con los varones eugonadales. El riesgo cardiovascular medio fue significativamente superior en pacientes sometidos a SA ( $39,97 \pm 12,53\%$  vs.  $26,09 \pm 14,80\%$   $p = 0,021$ ). Los sujetos con obesidad mórbida tenían un mayor riesgo de enfermedad coronaria a 10 años, comparable a la de los pacientes sometidos a TPA ( $p = 0,054$ ) (19).

### 1.3. Justificación:

La evidencia epidemiológica sugiere que los niveles bajos de testosterona se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico (1). En tal caso los pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de supresión androgénica representa un conjunto de personas con alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico contribuyendo ello a la morbimortalidad cardiovascular elevada que se observa en pacientes con cáncer de próstata (2).

El presente estudio se realiza con la finalidad de aportar más evidencia sobre la influencia de la supresión androgénica en el desarrollo de síndrome metabólico.

## II. Formulación del Problema Científico:

¿Es la terapia de supresión androgénica un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el servicio de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo 2013 – 2014?

## III. Objetivos:

### ▪ Objetivo General:

Determinar si la supresión androgénica es un factor de riesgo en el desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el servicio de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

### ▪ Objetivos Específicos:

- ✓ Determinar la incidencia de síndrome metabólico en pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de supresión androgénica.
- ✓ Determinar la incidencia de síndrome metabólico en pacientes con cáncer de próstata que no recibieron a terapia de supresión androgénica.

#### **IV. Hipótesis:**

**H1:** La terapia de supresión androgénica es un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico en paciente con cáncer de próstata.

**H0:** La terapia de supresión androgénica no es un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico en paciente con cáncer de próstata.

#### **V. Material y Método**

##### **5.1. POBLACIONES:**

###### **5.1.1. Población Universo:**

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata atendidos en el servicio de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo 2013-2014.

###### **5.1.2. Población de Estudio:**

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata atendidos en el servicio de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo 2013-2014 que cumplieron con los criterios de inclusión.

Dicha población se dividió en 2 grupos:

a. **Cohorte I (Cohorte expuesta):** Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que cumplieron los criterios de inclusión.

▪ **Criterios de Inclusión:**

- ✓ Paciente que recibieron terapia de supresión androgénica por un periodo mínimo de 1 año.
- ✓ Pacientes que cuentan con análisis de perfil lipídico y glucosa por lo menos en una medición después de 12 meses de iniciado la terapia de supresión androgénica.
- ✓ Pacientes con terapia de supresión androgénica continua.
- ✓ Paciente que firmaron el consentimiento informado.

▪ **Criterios de Exclusión:**

- ✓ Pacientes con criterios de síndrome metabólico previo a la SA.
- ✓ Pacientes con obesidad mórbida o dislipidemia previo al inicio de la SA.
- ✓ Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus previo al inicio de la SA.
- ✓ Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial previo al inicio de la SA.
- ✓ Pacientes con terapia de supresión androgénica intermitente.

- b. **Cohorte II:** Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que no recibieron terapia de supresión androgénica que cumplieron los criterios de inclusión.

▪ **Criterios de Inclusión:**

- ✓ Pacientes que cuentan con análisis de perfil lipídico y glucosa.
- ✓ Pacientes con un rango de edad semejante al grupo expuesto.
- ✓ Paciente que firmaron el consentimiento informado.

**5.1.3. Muestra**

**a. Unidad de Análisis**

Paciente que fueron atendidos en el servicio de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre el 2013 y 2014.

**b. Unidad de Muestreo**

Paciente con diagnóstico de cáncer de próstata que fueron atendidos en el servicio de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre el 2013 y 2014 que cumplieron los criterios de inclusión.

### c. Tamaño muestral

El tamaño de la muestra se obtuvo utilizando la siguiente fórmula estadística

La siguiente fórmula proporciona el número de expuestos requeridos y, naturalmente, el de no expuestos como  $c \times N$ :

$$N = \frac{n'}{4} \left( 1 + \sqrt{\frac{1 + 2(c+1)}{n' c |p_0 (RR-1)|}} \right)^2$$

$$\text{donde: } n' = \frac{\left( z_\alpha \sqrt{(c+1) p (1-p)} + z_\beta \sqrt{c p_0 (1-p_0) + p RR (1-p_0 RR)} \right)^2}{c (p_0 (1-RR))^2}$$

$$p = \frac{(p_0 RR) + (p_0 + c)}{1 + c};$$

$$q = 1 - p;$$

$p_0$  es la frecuencia de la condición en estudio en la población no expuesta, expresada en forma decimal: 0,05 (5 %);

$RR$  es el riesgo relativo que se considere digno de ser detectado (o mayor):  $RR=1$  significa que el factor de exposición no se encuentra asociado a un aumento del riesgo, puesto que este es igual en expuestos y no expuestos;

$c$  es la relación numérica de expuestos/no expuestos (muestra si las cohortes son de igual tamaño o no);

$\alpha$  es el error  $\alpha$  y  $z_\alpha$  es su respectivo valor  $z$ ;

$\beta$  es el error  $\beta$  y  $z_\beta$  es su respectivo valor  $z$ ;

#### *Entonces se obtienen los resultados:*

- ✓ Tamaño muestral en el grupo de cohortes I: 52 pacientes.
- ✓ Tamaño muestral en el grupo de cohortes II: 52 pacientes.
- ✓ Total de pacientes: 104

Se necesito la ayuda del programa Epidat 4.1

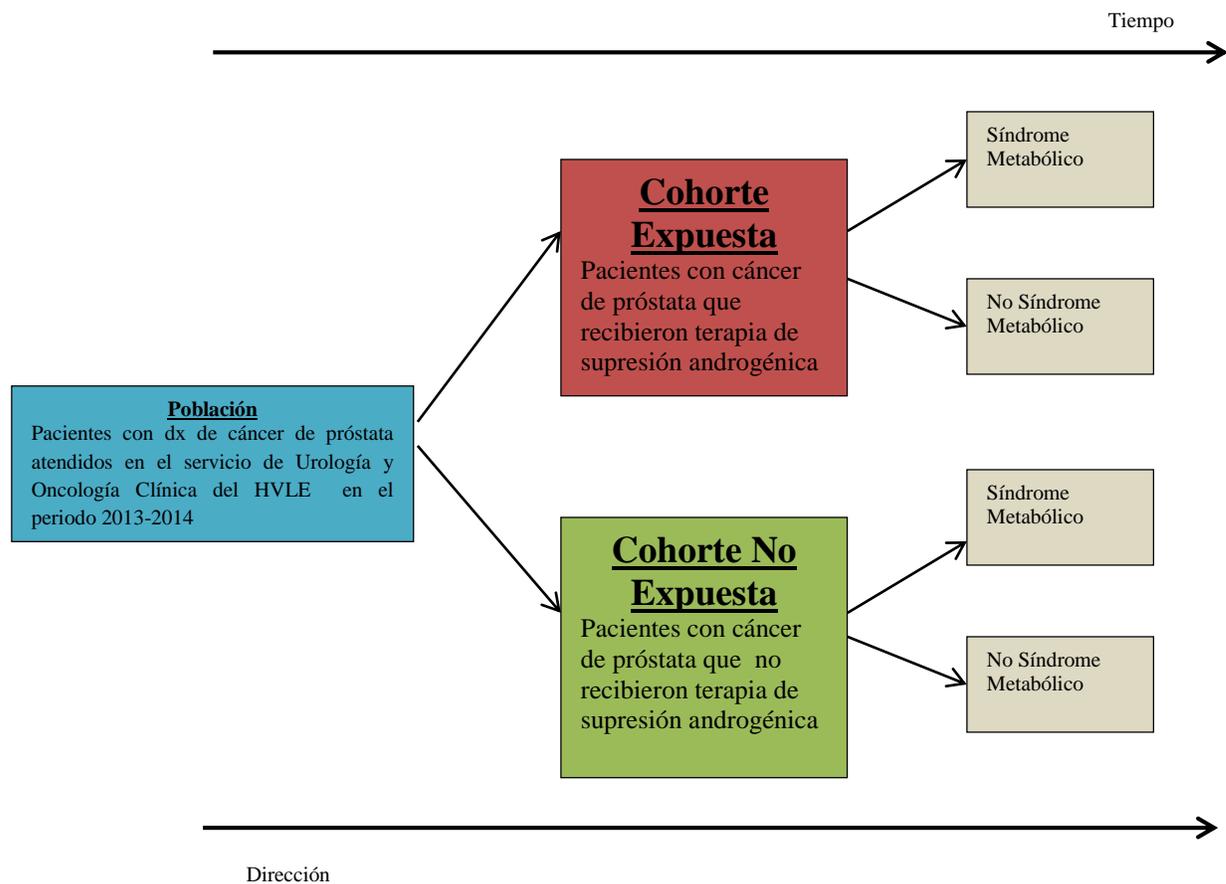
## VI. Diseño del Estudio:

### 6.1. Tipo de estudio:

El presente estudio corresponde a un diseño analítico observacional de Cohortes histórica

### 6.2. Diseño Específico:

Según el siguiente esquema:



### 6.3. Variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida	de
<b>Síndrome metabólico</b>	Entidad caracterizada por la presencia de alteraciones clínicas y serológicas (obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemia) que identifica pacientes con alto riesgo de sufrir morbimortalidad cardiovascular	Los criterios ATP III (2001) definen al síndrome metabólico cuando se presentan 3 de los siguientes 5 criterios:  1. Glucosa plasmática de ayuno igual o mayor a 110 mg/dl.  2. Elevación de triglicéridos igual o mayor a 150 mg/dl.  3. Reducción del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl.  4. Perímetro abdominal mayor a 102 cm.  5. Elevación de la presión sistólica igual o mayor a 130 mmHg y la presión diastólica igual o mayor 85 mmHg.	Cualitativa Nominal	Cumple criterios:  Si No	los
<b>Terapia de supresión androgénica</b>	Tratamiento que tiene por objetivo bloquear la producción de andrógenos a niveles de castración (testosterona <20 ng/ml).	Se define como terapia de supresión androgénica cualquiera de las siguientes modalidades de tratamiento.  1. Castración quirúrgica (Orquiectomía bilateral) mas un antiandrogeno. 2. Castración farmacológica (Agonistas o antagonistas de LHRH) mas un antiandrogeno.	Cualitativa Nominal	Paciente recibió cualquiera de estas dos modalidades de tratamiento:  Si No	

#### 6.4. Definiciones operacionales:

- **Terapia de supresión androgénica:**

Modalidad de tratamiento en el cáncer de próstata que tiene por objetivo bloquear la producción de andrógenos a niveles de castración (testosterona < 20 ng/ml), puede ser quirúrgico (orquiectomía bilateral) o farmacológico (agonistas o antagonistas de la LHRH) ambas terapias pueden estar asociadas o no a antiandrogénicos. Entonces la supresión androgénica puede ser:

- **SA Total:** En el que se agrega un antiandrogénico con el objetivo de bloquear la producción androgénica suprarrenal o su efecto a nivel periférico, asociado a una castración farmacológica (con agonistas o antagonistas de la LHRH) o quirúrgica (orquiectomía bilateral).
- **SA Parcial:** Se inhibe la producción de andrógenos testiculares (85% del total), sin bloquear la producción o acción de andrógenos suprarrenales
- **SA Continua:** es aquel que se administra sin interrupción desde el diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad, hasta que el paciente progresa a un estadio hormono refractario o fallece.
- **SA Intermitente:** Es donde se implementan periodos de deprivación androgénica seguidos por fases sin tratamiento, en función de la progresión, medida periódicamente con antígeno prostático específico, testosterona sérica y las manifestaciones clínicas (cada tres a seis meses). El principal objetivo de esta modalidad es reducir la tasa de efectos indeseables de la supresión androgénica, mediante periodos sin tratamiento durante los cuales aumenta la testosterona, permitiendo mejorar temporalmente la calidad de vida, la disfunción eréctil, la masa y fuerza muscular, las alteraciones del estado de ánimo, disminuyendo la desmineralización ósea, con un menor costo, mejor apego al tratamiento y reducción de la velocidad de transición a un estado hormono refractario

#### ▪ **Síndrome metabólico**

Entidad caracterizada por la presencia de alteraciones clínicas y serológicas, que identifica pacientes con alto riesgo de sufrir morbimortalidad cardiovascular, Los criterios ATP III (2001) definen al síndrome metabólico cuando se presentan 3 de los siguientes 5 criterios:

1. Glucosa plasmática en ayunas igual o mayor a 110 mg/dl.
2. Elevación de triglicéridos igual o mayor a 150 mg/dl.
3. Reducción del colesterol HDL menor de 40 mg/ dl.
4. Medición del perímetro abdominal mayor a 102 cm.
5. Elevación de la presión sistólica igual o mayor a 130 mmHg y la presión diastólica igual o mayor 85 mmHg.

#### **VII. Procedimiento de Recolección de Datos**

- Se estableció el número de población por cada cohorte registrando el número de historia clínica de cada uno de los pacientes.
- Se firmo el consentimiento informado, previa explicación al paciente del tipo de investigación que se realizara y de los datos que serán utilizados para dicho fin.
- Se tomo datos de pacientes atendidos en consultorio externo de Urología para el grupo de controles y del consultorio de Oncológica Clínica para el grupo de expuestos priorizando perímetro abdominal y presión arterial

para lo cual se utilizó un tensiómetro OMRON Mod HEM 7114 con validación nacional e internacional.

- Se buscó en archivos de Historias Clínicas el total de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata del HVLE de Trujillo atendidos en el servicio Urología y Oncología Clínica entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2014.
- Se revisó en el sistema del HVLE el historial de muestras de laboratorio del paciente priorizando los de perfil lipídico y glucosa.
- Toda la información recopilada fue registrada en una hoja de recolección de datos Anexo N° 1 y posteriormente registrada al programa SPSS 20 y algunas variables al programa de Excel 2010.

### **VIII. Método de Análisis de Datos:**

Una vez recogidos los datos de pacientes de consultorio externo y de las historias clínicas de los pacientes que pertenecen a ambos grupos se procederá a colocar los datos en un cuadro de doble entrada y al llenado de la base de datos de los programas SPSS 20 y el Microsoft Excel 2010, luego se calcularán las frecuencias absolutas y relativas, relacionando cada una de las variables a estudiar. Se aplicará posteriormente la prueba de Chi Cuadrado para comparar las variables cualitativas, para así determinar si existe asociación significativa entre ambas variables y asegurarnos que dicha asociación no se deba al azar. Para la medición del grado de asociación entre ambas variables se aplicará la medición del Riesgo Relativo (RR) usando un intervalo de confianza (IC) del 95%, si el valor del RR es mayor de 1 se considerará que dicho parámetro será factor de riesgo, si el RR tiene un valor de 1 se considerará que no hay

relación entre ambas variables y si el RR tiene un valor menor de 1 se considerará como un factor protector.

## IX. Ética en la Investigación:

Para llevar a cabo el presente trabajo de investigación se seguirán los lineamientos de la declaración de Helsinki (Artículo 2, 3 y 10); manteniéndose la confidencialidad de los datos obtenidos en las historias clínicas de los pacientes participantes en el estudio.

## X. RESULTADOS

**Tabla Resumen: Relación de los componentes de síndrome metabólico en pacientes con y sin supresión androgénica.**

Componente de SM	Grupo de SA (n = 52)	Grupo control (n=52)	RR	Valor p
Glucosa $\geq$ 110 mg/dl (%)	23 (44.2%)	11 (21.2%)	2.09	0.012
HDL < 40 mg/dl (%)	24 (46.2%)	21 (40.4%)	1.14	0.553
TG $\geq$ 150 mg/dl (%)	31 (59.6%)	17 (32.7%)	1.82	0.006
PA $\geq$ 130/85 mmHg (%)	26 (50.0%)	19 (36.5%)	1.36	0,166
Perímetro > 102 cm (%)	18 (34.6%)	6 (11.5%)	3.00	0.005
<u>Sd. Metabólico (%)</u>	<u>27 (51.9%)</u>	<u>15 (28.8%)</u>	<u>1.80</u>	<u>0.016</u>

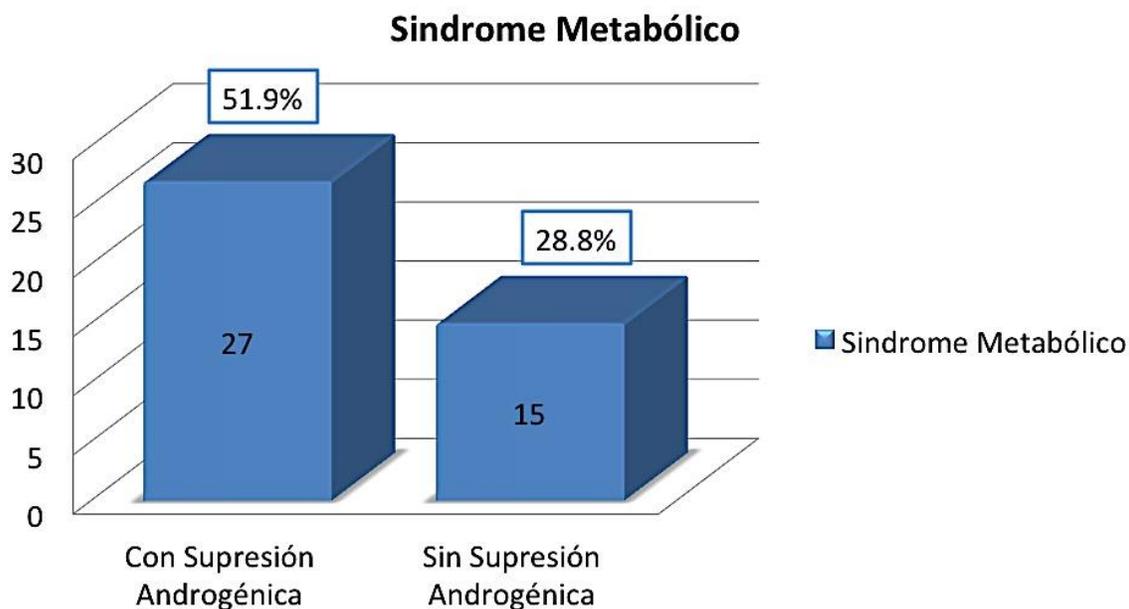
**TABLA N° 1 Frecuencia de Síndrome metabólico en pacientes que recibieron terapia de supresión androgénica comparado con los que no la recibieron, en los servicios de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.**

<i>Tabla de contingencia Supresión androgénica * Sd Metabólico</i>					
		Sd Metabólico		Total	
		Si	No		
Supresión androgénica	<i>Con Supresión Androgénica</i>	<i>Recuento</i>	27	25	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	51,9%	48,1%	100,0%
	<i>Sin Supresión Androgénica</i>	<i>Recuento</i>	15	37	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	28,8%	71,2%	100,0%
Total		<i>Recuento</i>	42	62	104
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	40,4%	59,6%	100,0%

- ✓ *Chi Cuadrado: 5.751*
- ✓ *Sig: 0.016*
- ✓ *P < 0.05*
- ✓ *RR: 1.80 I.C. 95% (1.09 a 2.96)*

## GRAFICO N° 1

FUENTE: Datos provenientes de la tabla N°01



### Resultados:

Cumplieron criterios de síndrome metabólico 27 de los 52 pacientes (51.9%) con cáncer de próstata sometidos a supresión androgénica (Cohorte expuesta) comparado con 15 de los 52 pacientes (28.8%) que no fueron sometidos a supresión androgénica (Cohorte no expuesta), confirmándose un incremento significativo respecto a la cohorte no expuesta;  $p = 0.016$ . Encontrándose un RR de 1,80 y un I.C. 95% (1.09 a 2.96), los criterios usados para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico fueron los de la *National Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP – ATP III).

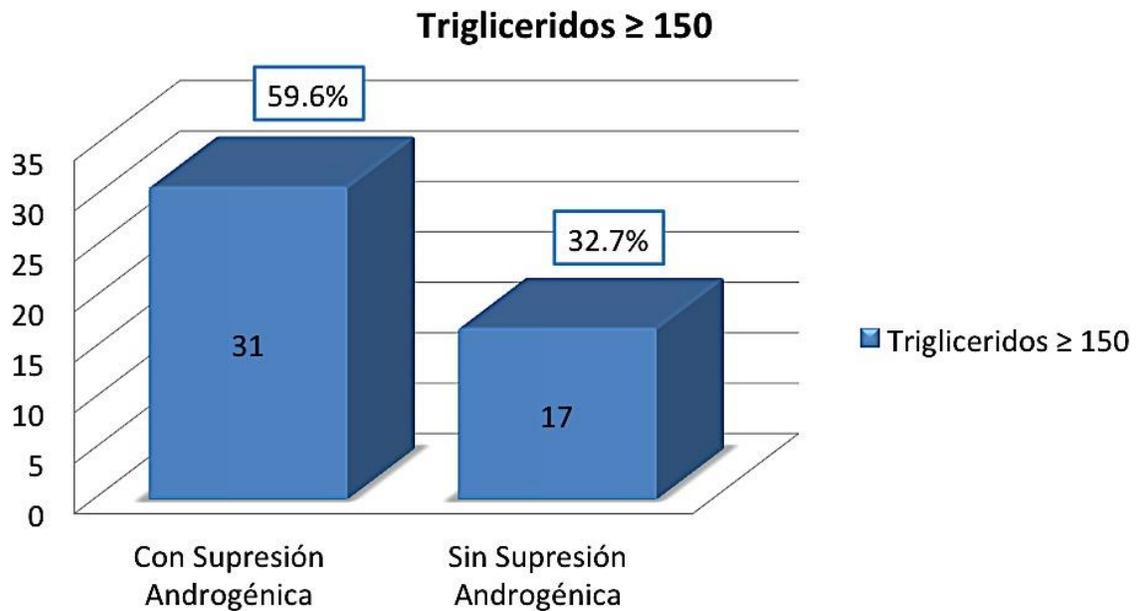
**Tabla N° 2** Frecuencia de pacientes con niveles de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl que recibieron terapia de supresión androgénica comparado con los que no la recibieron, en los servicios de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

<i>Tabla de contingencia Supresión androgénica * TG <math>\geq 150</math></i>					
			TG $\geq 150$		Total
			Si	No	
Supresión androgénica	<i>Supresión androgénica</i>	<i>Recuento</i>	31	21	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	59,6%	40,4%	100,0%
	<i>Supresión androgénica</i>	<i>Recuento</i>	17	35	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	32,7%	67,3%	100,0%
Total	<i>Recuento</i>		48	56	104
	<i>% dentro de Supresión androgénica</i>		46,2%	53,8%	100,0%

- ✓ *Chi Cuadrado: 7.583*
- ✓ *Sig: 0.006*
- ✓ *P < 0.05*
- ✓ *RR 1.82 I.C. 95% (1.16 a 2.85)*

## GRAFICO N° 2

FUENTE: Datos provenientes de la tabla N°02



### Resultados:

Al considerar los distintos componentes del síndrome metabólico observamos que la tasa de pacientes con triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a terapia de supresión androgénica que en los pacientes de la cohorte no expuesta (59.6% vs 32.7%);  $p = 0,006$ , con un RR de 1.82 y un I.C. 95% (1.16 a 2.85)

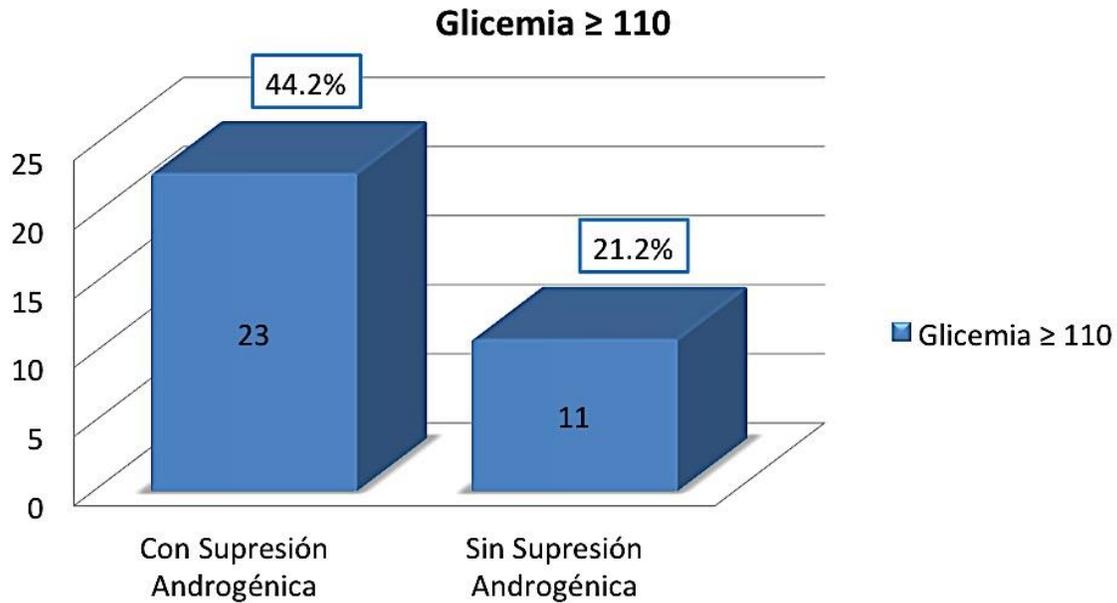
**Tabla N° 3** Frecuencia de pacientes con niveles de glucosa  $\geq 110$  mg/dl que recibieron terapia de supresión androgénica comparado con los que no la recibieron, en los servicios de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Tabla de contingencia Supresión androgénica * Glucosa $\geq 110$ mg/dl					
			Glucosa $\geq 110$ mg/dl		Total
			Si	No	
Supresión androgénica	Con Supresión androgénica	Recuento	23	29	52
		% dentro de Supresión androgénica	44,2%	55,8%	100,0%
	Sin Supresión androgénica	Recuento	11	41	52
		% dentro de Supresión androgénica	21,2%	78,8%	100,0%
Total	Recuento	34	70	104	
	% dentro de Supresión androgénica	32,7%	67,3%	100,0%	

- ✓ Chi Cuadrado: 6.292
- ✓ Sig: 0.012
- ✓ P < 0.05
- ✓ RR 2.09 I.C. 95% (1.13 a 3.83)

### GRAFICO N° 3

FUENTE: Datos provenientes de la tabla N°03



### Resultados:

Los pacientes con glucosa mayor o igual a 110 mg/dl fueron 23 (44.2%) en la cohorte expuesta a supresión androgénica, comparado con 11 (21.2%) de la cohorte no expuesta a supresión androgénica, confirmándose un incremento significativo respecto a la cohorte no expuesta;  $p = 0.012$ . Encontrándose un RR de 2.09 y un I.C. 95% (1.13 a 3.83).

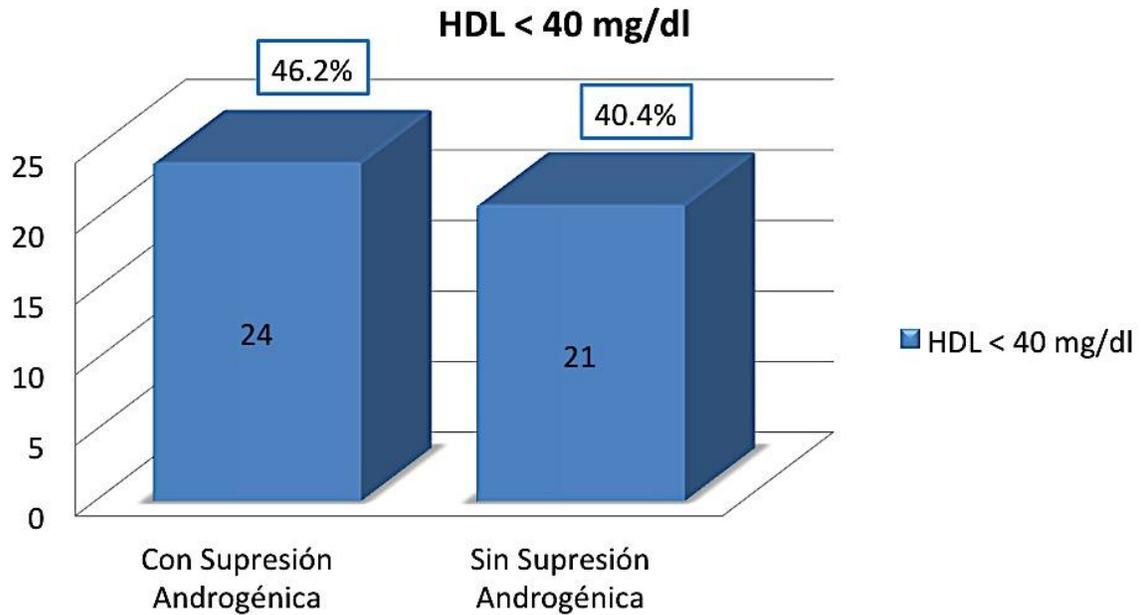
**Tabla N° 4:** Frecuencia de pacientes con niveles de HDL < 40 mg/dl que recibieron terapia de supresión androgénica comparado con los que no la recibieron, en los servicios de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

<i>Tabla de contingencia Supresión androgénica * HDL &lt;40 mg/dl</i>					
			<i>HDL &lt; 40 mg/dl</i>		<i>Total</i>
			<i>Si</i>	<i>No</i>	
<i>Supresión androgénica</i>	<i>Con Supresión androgénica</i>	<i>Recuento</i>	24	28	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	46,2%	53,8%	100,0%
	<i>Sin Supresión androgénica</i>	<i>Recuento</i>	21	31	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	40,4%	59,6%	100,0%
<i>Total</i>	<i>Recuento</i>	45	59	104	
	<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	43,3%	56,7%	100,0%	

- ✓ *Chi Cuadrado: 0,353*
- ✓ *Sig: 0.553*
- ✓ *P > 0.05*
- ✓ *RR 1.14 I.C. 95% (0.73 a 1.77)*

#### GRAFICO N° 4

FUENTE: Datos provenientes de la tabla N°04



#### Resultado:

Los pacientes con HDL menor a 40 mg/dl fueron 24 (46.2%) en la cohorte expuesta a supresión androgénica, comparado con 21 (40.4%) en la cohorte no expuesta, a pesar de que hay una mayor frecuencia de pacientes con HDL menor a 40 mg/dl en la cohorte expuesta, esta diferencia no fue significativa;  $p = 0.553$  ( $p > 0.05$ ) con un RR 1.14 y un I.C. 95% (0.73 a 1.77)

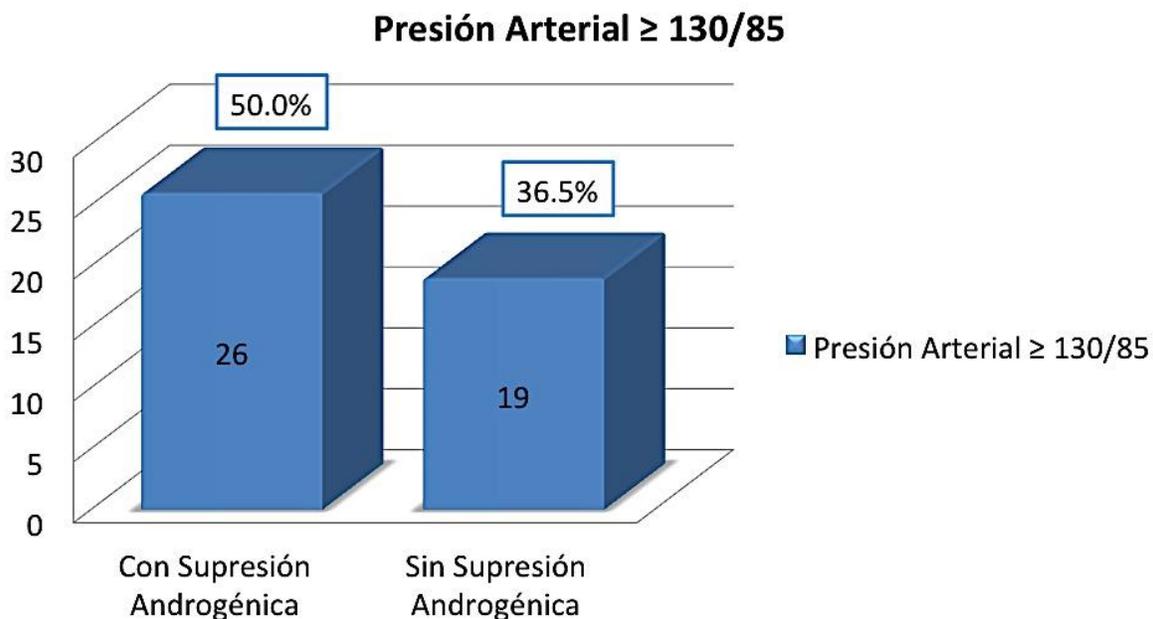
**Tabla N° 5 Frecuencia de pacientes con presión arterial  $\geq$  130/85 mmHg que recibieron terapia de supresión androgénica comparado con los que no la recibieron, en los servicios de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.**

<i>Tabla de contingencia Supresión androgénica * PA <math>\geq</math> 130/85</i>					
			<i>PA <math>\geq</math> 130/85</i>		<i>Total</i>
			<i>Si</i>	<i>No</i>	
<i>Supresión androgénica</i>	<i>Con Supresión Androgénica</i>	<i>Recuento</i>	26	26	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	50,0%	50,0%	100,0%
	<i>Sin Supresión Androgénica</i>	<i>Recuento</i>	19	33	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	36,5%	63,5%	100,0%
<i>Total</i>	<i>Recuento</i>		45	59	104
	<i>% dentro de Supresión androgénica</i>		43,3%	56,7%	100,0%

- ✓ *Chi Cuadrado: 1.919*
- ✓ *Sig: 0.166*
- ✓ *P > 0.05*
- ✓ *RR 1.36 I.C. 95% (0.87 a 2.14)*

## GRAFICO N° 5

FUENTE: Datos provenientes de la tabla N°05



### Resultado:

Los pacientes con PA  $\geq$  130/85 mmHg fueron 26 (50.0%) en la cohorte expuesta comparado con 19 (36.5%) de la cohorte no expuesta, a pesar de que hay una mayor frecuencia de pacientes con PA  $\geq$  130/85 mmHg en la cohorte expuesta, esta diferencia no fue significativa.  $p = 0,116$  ( $p > 0.05$ ) con un RR 1.36 y un I.C. 95% (0.87 a 2.14)

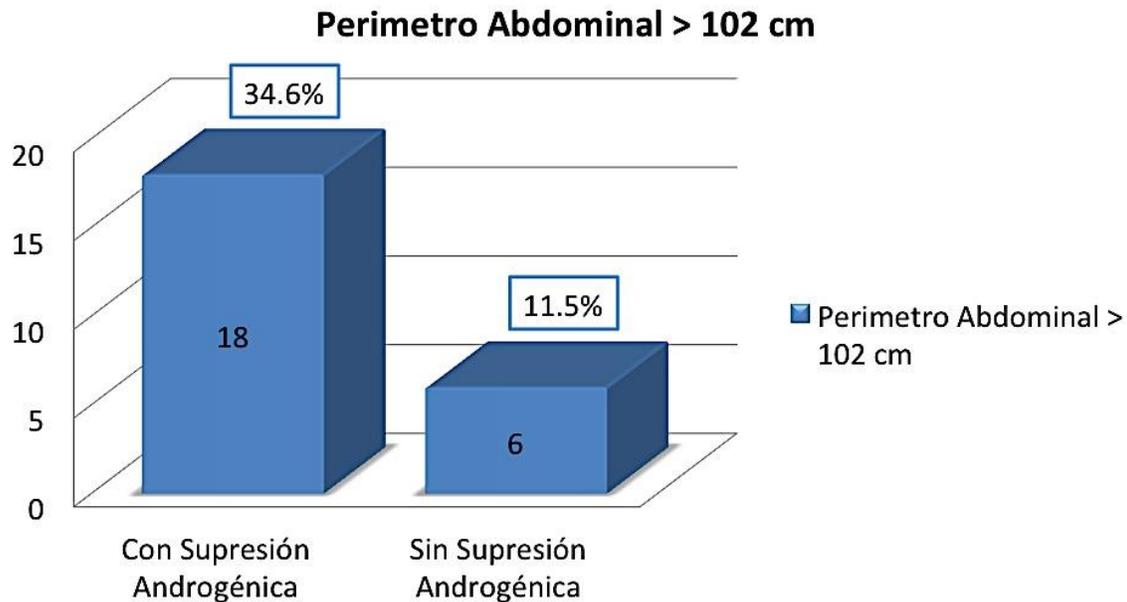
**Tabla N° 6:** Frecuencia de pacientes con perímetro abdominal > 102 cm que recibieron terapia de supresión androgénica comparado con los que no la recibieron, en los servicios de Urología y Oncología Clínica del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

<i>Tabla de contingencia Supresión androgénica * Perímetro &gt;102</i>					
			<i>Perímetro &gt;102</i>		<i>Total</i>
			<i>Si</i>	<i>No</i>	
<i>Supresión androgénica</i>	<i>Con Supresión androgénica</i>	<i>Recuento</i>	18	34	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	34,6%	65,4%	100,0%
	<i>Sin Supresión androgénica</i>	<i>Recuento</i>	6	46	52
		<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	11,5%	88,5%	100,0%
<i>Total</i>	<i>Recuento</i>	24	80	104	
	<i>% dentro de Supresión androgénica</i>	23,1%	76,9%	100,0%	

- ✓ *Chi Cuadrado: 7,800*
- ✓ *Sig: 0.005*
- ✓ *P < 0.05*
- ✓ *RR: 3.0 y un I.C. 95% (1.29 a 6.95)*

## GRAFICO N° 6

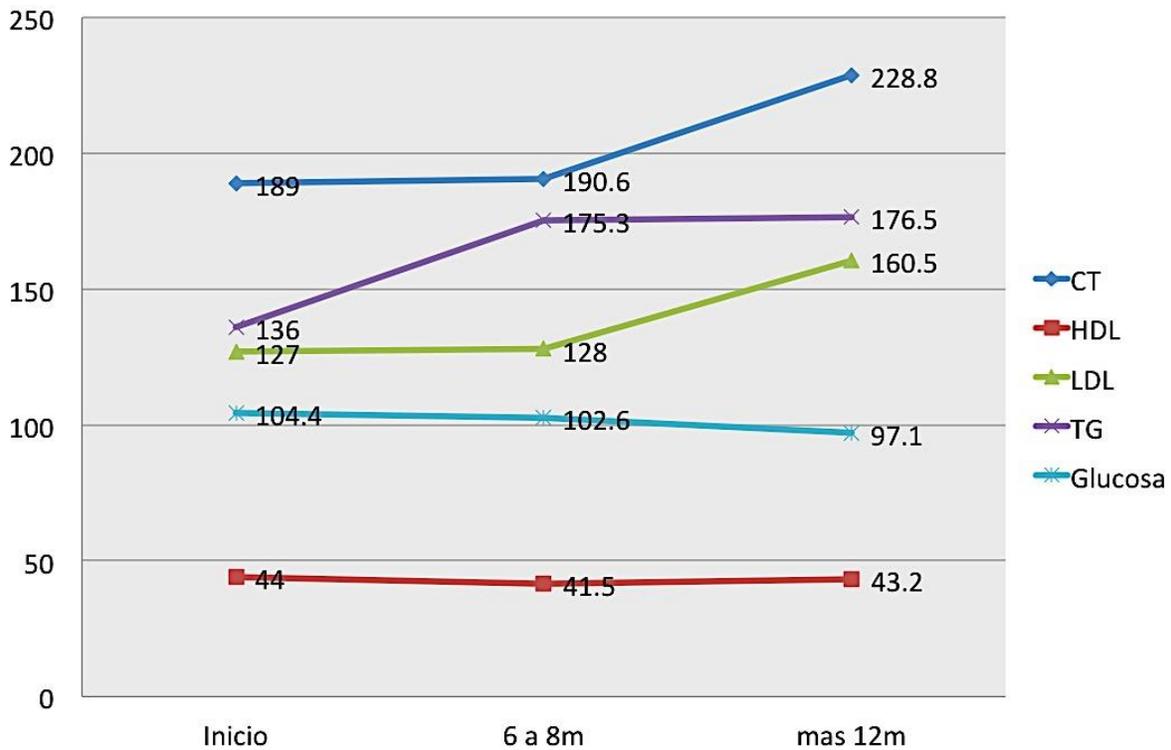
FUENTE: Datos provenientes de la tabla N°06



### Resultados:

La tasa de pacientes con perímetro abdominal por encima de 102 cm fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a terapia de supresión androgénica que en los pacientes que no tuvieron dicha exposición (34,6% vs 11,5%):  $p = 0.005$  con un RR: 3.0 y un I.C. 95% (1.29 a 6.95).

**GRAFICO N° 7:** Seguimiento del grupo de pacientes expuestos a terapia de supresión androgénica que tuvieron al menos 3 mediciones del perfil lipídico y glucosa.



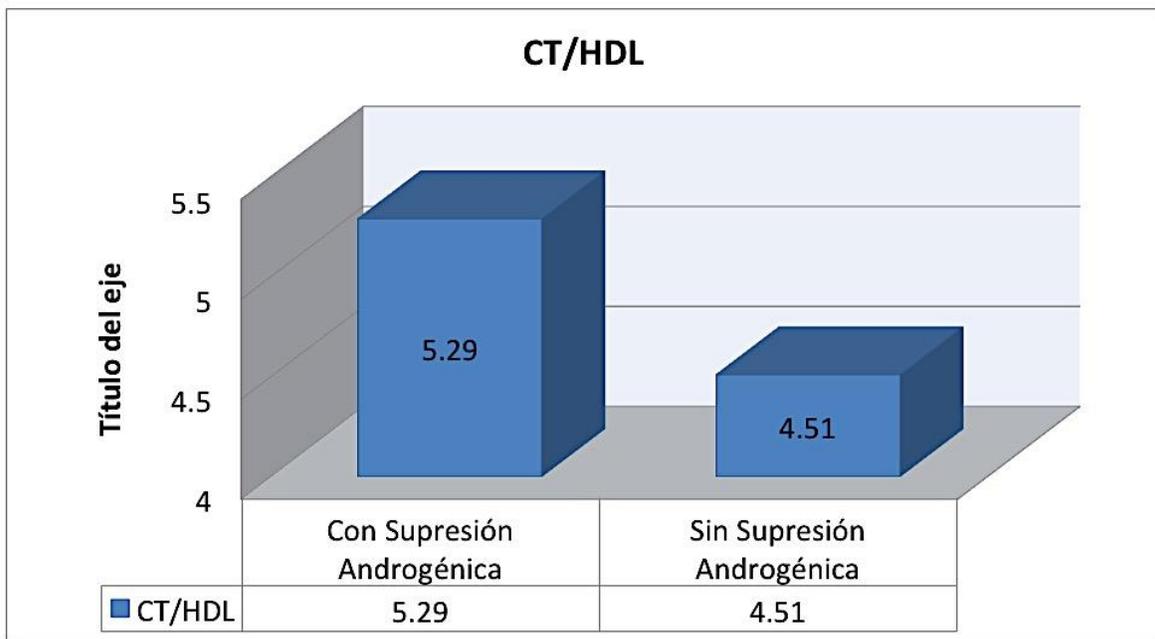
En 16 de los 52 pacientes expuestos a supresión androgénica (cohorte expuesta) se pudo realizar un seguimiento ya que ellos contaban con 3 mediciones del perfil lipídico y glucosa, una antes de ser sometidos a terapia de supresión androgénica, otra medición entre los 6 a 8 meses después de haber iniciado la SA y por ultimo una medición del perfil lípido y glucosa después de los 12 meses de iniciado la terapia de supresión androgénica.

En este grafico podemos observar la elevación de los niveles de Colesterol Total y LDL inicia de manera gradual a partir de los 6 a 8 meses, sin embargo los niveles de triglicéridos inician su elevación antes.

## RIESGO ATEROGENICO: INDICE DE CASTELLI (CT/HDL)

En nuestro estudio realizamos la medición de riesgo aterogenico con el índice de Castelli (CT/HDL), donde las guías recomiendan un valor < a 4,5 como buen control de riesgo aterogenico, en nuestro estudio encontramos que en la cohorte expuesta la media de dicha relación se encontraba por encima de este valor de referencia 5.29, en comparación con 4.51 de la cohorte no expuesta, donde se evidencio diferencia significativa con un valor de  $p = 0.004$

Los valores hallados son muy superior al estudio realizado por Braga-Basaria.



## RESULTADOS

El estudio consta de una población total de 104 pacientes que cumplieron los criterios de selección, 52 pacientes expuestos (cohorte expuesta) a terapia de supresión androgénica y 52 pacientes que no recibieron dicha terapia (cohorte no expuesta), la cohorte expuesta tiene una media de edad de  $66.75 \pm 7.08$  años, la cohorte no expuesta presenta una media de edad  $64.79 \pm 7.68$  años, como vemos dichas edades fueron similares en ambas cohortes, esto debido a que la selección de los pacientes que integraron la cohorte no expuesta, se llevo a cabo en función a rangos similares de esta variable observada en la cohorte expuesta, presentando un valor de  $p = 0.09$  la cual no tiene significancia estadística.

De la cohorte expuesta, 14 pacientes (26,9%) presentaban metástasis ósea, donde el lugar mas frecuente de metástasis fue la región sacroiliaca izquierda.

Al comparar la cohorte expuesta respecto a la cohorte no expuesta encontramos lo siguiente:

- Cumplieron criterios de síndrome metabólico 27 de los 52 pacientes (51.9%) con cáncer de próstata sometidos a supresión androgénica (Cohorte expuesta) comparado con 15 de los 52 pacientes (28.8%) que no fueron sometidos a supresión androgénica (Cohorte no expuesta), confirmándose un incremento significativo respecto a la cohorte no expuesta;  $p = 0.016$ . Encontrándose un RR de 1,80 y un I.C. 95% (1.09 a 2.96), los criterios usados para establecer el diagnostico de síndrome metabólico fueron los de la *National Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP – ATP III).
- Al considerar los distintos componentes del síndrome metabólico observamos que la tasa de pacientes con triglicéridos  $\geq 150$  fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a terapia de supresión androgénica que en los pacientes de la cohorte no expuesta (59.6% vs 32.7%);  $p = 0,006$ , con un RR de 1.82 y un I.C. 95% (1.16 a 2.85).

- Los pacientes con glucosa mayor o igual a 110 mg/dl fueron 23 (44.2%) en la cohorte expuesta a supresión androgénica, comparado con 11 (21.2%) de la cohorte no expuesta a supresión androgénica, confirmándose un incremento significativo respecto a la cohorte no expuesta;  $p = 0.012$ . Encontrándose un RR de 2.09 y un I.C. 95% (1.13 a 3.83).
- La tasa de pacientes con perímetro abdominal por encima de 102 cm fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a terapia de supresión androgénica que en los pacientes que no tuvieron dicha exposición (34,6% vs 11,5%):  $p = 0.005$  con un RR: 3.0 y un I.C. 95% (1.29 a 6.95).
- Por el contrario no se detectaron diferencias significativas en relación con las proporciones observadas en el resto de componentes que definen síndrome metabólico, presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg (50.0% vs 36.5%);  $p = 0,116$ , HDL  $< 40$  mg/dl (46.2% vs 40.4%)  $p = 0,553$ .

En nuestro estudio realizamos la medición de riesgo aterogénico con el índice de Castelli (CT/HDL), donde las guías recomiendan un valor  $< 4,5$  como buen control de riesgo aterogénico, en nuestro estudio encontramos que en la cohorte expuesta la media de dicha relación se encontraba por encima de este valor de referencia 5.29, en comparación con 4.51 de la cohorte no expuesta, donde se evidenció diferencia significativa con un valor de  $p = 0.004$ . Estos valores hallados son muy superior a los encontrados en el estudio de Braga-Basaria.

La totalidad de los pacientes del grupo expuesto a supresión androgénica reciben supresión androgénica total, ya sea Orquiectomía mas Bicalutamida o Triptorelina mas Bicalutamida.

## XI. DISCUSIÓN

La evidencia epidemiológica sugiere que los niveles bajos de testosterona se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico. En tal caso los pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de supresión androgénica representa un conjunto de personas con alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico contribuyendo ello a la morbimortalidad cardiovascular elevada que se observa en pacientes con cáncer de próstata.

La terapia de supresión androgénica es ampliamente utilizada como tratamiento en el cáncer de próstata en sus diversos estadios, ya sea asociado a radioterapia, prostatectomía radical o como manejo único.

De los 52 pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de supresión androgénica 27 (51.9%) desarrollaron síndrome metabólico, confirmándose un incremento significativo respecto a la cohorte no expuesta;  $p = 0.016$ . Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos por el estudio español realizado por Morote J. donde el 50,9% de los pacientes expuestos desarrollaron síndrome metabólico;  $p < 0,001$  y también concuerdan con los de Braga Basaría donde el 50% de los expuestos desarrollaron síndrome metabólico;  $p: 0.01$ .

Braga Basaría et al., en su artículo publicado en el Journal Clinical Oncology en el año 2006, en donde reporta la frecuencia de los criterios de la ATP III para síndrome metabólico, encontró que el criterio con mayor frecuencia fue la obesidad central, presente en el 75% de los pacientes con supresión androgénica; en nuestro estudio este criterio fue uno de los menos frecuentes, ya que solo se observó en 18 (34.6%) de los 52 pacientes expuestos a supresión androgénica. Nuestro resultado concuerda con los hallados en un estudio realizado en México por Osornio Sanchez donde la obesidad central solo se encontró en el 27%.

Sin embargo los pacientes con glucosa  $\geq 110$  en nuestro estudio fue 23 (44.2%) de los 52 pacientes expuestos a supresión androgénica, comparado con solo 11 (21.2%) en los no

expuestos con un valor de  $p = 0.012$  estos hallazgos concuerdan con los obtenidos por el estudio de Braga Basaria donde también se observó diferencia estadísticamente significativa.

La tasa de pacientes con triglicéridos  $\geq 150$  fue significativamente mayor en la cohorte expuesta que en los pacientes de la cohorte no expuesta (59.6% vs 32.7%);  $p = 0,006$ , este hallazgo se asemeja al obtenido por Osornio V. publicada en la Revista Mexicana de Urología donde para ellos la hipertrigliceridemia fue el criterio más frecuente, estando presente en 71% de los pacientes, seguido por la presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg.

Por el contrario no se detectaron diferencias significativas en relación con las proporciones observadas en el resto de componentes que definen síndrome metabólico, presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg (50.0% vs 36.5%);  $p = 0,116$ , HDL  $< 40$  mg/dl (46.2% vs 40.4%)  $p = 0,553$ .

En consecuencia se puede sugerir que en paciente sometidos a terapia de supresión androgénica la afectación de los distintos componentes de síndrome metabólico no es igual.

En nuestro estudio realizamos la medición de riesgo aterogénico con el índice de Castelli (CT/HDL) donde las guías recomiendan un valor  $< 4,5$ . A pesar de que existe un índice más sensible el cual es usando apolipoproteínas, en nuestro medio no se realiza dicha medición por lo que utilizamos el índice de Castelli que también es validado como indicador de riesgo aterogénico. Encontramos que en la cohorte expuesta la media de dicha relación se encontraba por encima de este valor de referencia 5.29 en comparación con 4.51 de la cohorte no expuesta, donde se evidenció diferencia significativa con un valor de  $p = 0.004$  valores muy superior a los hallados en el estudio realizado por Braga Basaria.

La totalidad de los pacientes del grupo expuesto a supresión androgénica reciben supresión androgénica total, ya sea Orquiectomía más Bicalutamida o Triptorelina más Bicalutamida.

Solo se evidenció dosaje de testosterona en 6 de los 52 pacientes del grupo expuesto, 4 propios del laboratorio del HVLE y 2 de laboratorios particulares, con lo que una recomendación podría ser un dosaje de esta hormona ya que nuestro hospital cuenta con dicho análisis.

Las alteraciones en el perfil lipídico son un factor de riesgo bien documentado en los procesos ateroscleróticos y por lo tanto también del riesgo cardiovascular. Estudios epidemiológicos evidenciaron que niveles bajos de testosterona se han relacionado con la dislipidemia. Entonces el papel preventivo que puede tener una dieta apropiada, el ejercicio físico rutinario y el tratamiento precoz de los factores de riesgo cardiovascular deberían ser también motivo de evaluación y de preocupación para los urólogos y oncólogos clínicos que tratan a pacientes con cáncer de próstata con supresión androgénica.

Las limitaciones propias de los estudios transversales, grupos de tamaño reducido y las distintas formas de evaluar el síndrome metabólico sugieren necesario la realización de estudios prospectivos.

Cito un párrafo del artículo de Cleffi S. “En los últimos 20 años hemos asistido a cambios fundamentales tanto en términos de diagnóstico como de tratamiento del cáncer de próstata. Dos de los elementos motores de este cambio han sido el desarrollo de análisis del antígeno prostático específico y la disponibilidad de intervenciones farmacológicas efectivas para la reducción o eliminación de los efectos de los andrógenos. Evidentemente, ahora podemos reconocer que, a pesar de salvar vidas a través del diagnóstico y tratamiento efectivo de la enfermedad, nuestras intervenciones tienen un alto coste en cuanto a la morbilidad desarrollada en nuestros pacientes”.

### Conclusiones:

1. La terapia de supresión androgénica en pacientes con cáncer de próstata es un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico; RR: 1.8, donde el 51.9% de los pacientes de la cohorte expuesta desarrollo síndrome metabólico valor muy superior al hallado en la cohorte no expuesta donde solo el 28.8% desarrollo síndrome metabólico.
2. Los niveles de triglicéridos y glicemia fueron los parámetros asociados con mayor frecuencia.
3. Debido a que mucho de estos cambios son factor de riesgo cardiovascular, conviene recomendar un estilo de vida y dieta que favorezcan su prevención y su detección precoz para instaurar tratamientos específicos de cada uno de ellos.
4. Aquellos pacientes diagnosticados con cáncer de próstata y candidatos a tratamiento de supresión androgénica deben ser monitorizados antes, durante y después del tratamiento hormonal respecto a los niveles de presión arterial, perfil lipídico y niveles séricos de glucosa.
5. Las limitaciones propias de los estudios transversales, grupos de tamaño reducido y las distintas formas de evaluar el síndrome metabólico sugieren necesario la realización de estudios prospectivos, donde se evalué el desarrollo de los distintos componentes del síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer de próstata sometidos a supresión androgénica.

#### Recomendaciones:

1. El papel preventivo que puede tener una dieta apropiada, el ejercicio físico rutinario y el tratamiento precoz de los factores de riesgo cardiovascular deberían ser también motivo de evaluación y de preocupación para los Urólogos y Oncólogos Clínicos que tratan a pacientes con cáncer de próstata con supresión androgénica.
  
2. Solo se evidencio dosaje de testosterona en 6 de los 52 pacientes del grupo expuesto, 4 propios del laboratorio del HVLE y 2 de laboratorios particulares, con lo que una recomendación podría ser un dosaje de esta hormona ya que nuestro hospital cuenta con dicho análisis.
  
3. Se sugiere un control del perfil lipídico y glucosa cada 6 meses para valorar las alteraciones en dichos parámetros, así como valorar el riesgo aterogenico mediante el índice de Castelli, el cual es un método simple de realizar y que puede ser pedido en laboratorio como índice CT/HDL, y debido a que solo es una operación matemática realizada por la computadora de laboratorio no aumentaría los costes sanitarios.

## **XII. Referencia Bibliográficas:**

1. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and sex hormone binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1036-41.
2. Lu Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol*. 2004;171(6):2285-90.
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1310-1319.
4. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009;73:4-10.
5. Martínez B, Duran P. Actualización en cáncer de próstata. *Medicine*. 2013;11:26.
6. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al. Guía de la asociación europea de urología sobre el cáncer de próstata. 2011.
7. Xylinas E, Peyromaure M. Tratamiento del cáncer de próstata. *EMC Urología* 2012;44.
8. Terrier JE, Mottet N. Metabolic syndrome and insulin resistance in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation hormone. *Prog Urol*. 2013;23(2):88-95.
9. Wilt TJ, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011.
10. Mottet, N. Bellmunt, J. Bolla, M. Cornford, N. Culine, S. Joniau, S. et al. Guidelines on Prostate Cancer European Association of Urology 2015.
11. Makshida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic

- syndrome: implications for testosterone replacement. *J Urol*. 2005;174(3):827-34.
12. Tan MC, Wong TW, Ng OC, Joseph A, Hejar AR. Metabolic syndrome components and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45(1):226-35.
  13. Foong M, Bulgiba A. The modified NCEP ATP III criteria maybe better than the IDF criteria in diagnosing Metabolic Syndrome among Malays in Kuala Lumpur. *BMC Public Health* 2010; 10:678.
  14. Scott M, Becker D, Luther T, Denke M, Howard J, Hunninghake D, et al. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
  15. Morote J, Ropero J, Planas J, Bastarós JM, Delgado G, Placer J, et al. Metabolic syndrome increases the risk of aggressive prostate cancer detection. *BJU Int*. 2013;111(7):1031-6.
  16. Tylińska M, Broncel M. The relationship between testosterone deficiency and metabolic syndrome in obese men. *Pol Merkur Lekarski*. 2013;34(199):24-8.
  17. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long term androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3979-83.
  18. Morote J, Ropero J, Planas J, Celma A, Placer J, Ferrer R, et al. Síndrome metabólico en pacientes con cáncer de próstata sometidos a supresión androgénica. *Actas Urol Esp*. 2013;38(5).
  19. Cleffi S, Neto AS, Reis LO, Maia P, Fonseca F, Wroclawski ML et al. Terapia de privación androgénica y obesidad mórbida ¿tienen en común el riesgo cardiovascular por síndrome metabólico?. *Actas Urol Esp*. 2011;35(5).

20. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):599-603.
21. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen deprivation therapy. *Cancer.* 2006;106(3):581-8.
22. Barry MJ, Delorenzo MA, Walker-Corkery ES, Lucas FL, Wennberg DC. The rising prevalence of androgen deprivation among older American men since the advent of prostate specific antigen testing: a population based cohort study. *BJU Int.* 2006;98(5):973-8.
23. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2013.
24. Smith MR, Lee H, McGovern F, Fallon MA, Goode M, Zietman AL et al. Metabolic changes during gonadotrophin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from classic metabolic syndrome. *Cancer.* 2008;112(10):2188-94.
25. Kahn R, Buse J, Ferranini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care.* 2005;48(9):1684-99.
26. López, J. López, G. López, R. Evidencia actual acerca de bloqueo hormonal intermitente en cáncer de próstata *Actas Urológicas Españolas* 2012.

## **ANEXOS:**

### **HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE: ..... NRO DE HC: .....

EDAD: ..... FECHA: .....

VIVIENDA: ZONA URBANA: ..... ZONA RURAL: .....

### 1. ANTECEDENTES PERSONALES:

Diabetes Mellitus	
Hipertensión Arterial	
Hipertrigliceridemia	
Otras	
Tto medico (dosis)	

### 2. COMPONENTES DE SINDROME METABOLICO:

Criterios de ATP III: Se define síndrome metabólico cuando cumplen 3 de 5 criterios

Glucosa $\geq 110$ mg/dl	
Triglicéridos: $\geq 150$ mg/dl	
HDL: $< 40$ mg/dl	
PA $\geq 130/85$ mmHg	
Peri. Abdominal $> 102$ cm	
Sd Metabólico:	

### 3. DATOS: AREA UROLOGIA

### 4. SEGUIMIENTO DE MARCADORES METABOLICOS

PSA ng/ml	
Testosterona ng/dl	
Supre. Androgénica Si/No	
Duración de SA	
Tipo de SA	
Metástasis Si/No	

	Inicio de estudio	6-12m	>12 meses
Colesterol Total			
HDL			
LDL			
TG			
CT/HDL			
Glucosa en ayunas			
Urea / creatinina			
Hb/Hto			
Presión sistólica			
Presión diastólica			
P. abdominal			
IMC			

Fecha de recolección de datos:

Realizo:

Firma: