

3er. Premio Nivel A

Hospitales Nacionales IV

“Influencia de la dosis de acetato de ciproterona sobre los valores residuales de testosterona luego de orquiectomía en pacientes con cáncer de próstata avanzado”

Autores:

*Dr. Mario Chávez Gil,
Dra. Nora Cadenillas Rodríguez
Biól. Edgard Romero Espinoza*

**Hospital Nacional “Víctor Lazarte Echegaray”, Trujillo
Gerencia Departamental La Libertad**

RESUMEN

Se aplicó una encuesta entre 35 médicos urólogos de EsSalud para conocer la dosis de acetato de ciproterona que utilizan para abatir los andrógenos residuales luego de orquiectomía en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado y si dicha dosis obedecía a un protocolo de sus respectivos servicios; ante datos variables, se diseñó un trabajo prospectivo, longitudinal y comparativo de causa a efecto con el objeto de determinar la menor dosis efectiva para abatir los andrógenos de origen extragonadal.

Se seleccionaron 27 pacientes orquiectomizados entre el 1° de julio de 1997 y el 30 de junio de 1999 en el Hospital "Víctor Lazarte Echegaray" de EsSalud en Trujillo, los mismos que fueron asignados a tres grupos que recibieron diariamente acetato de ciproterona: el A, 50 mg; el B, 100 mg y el C, 150 mg. En los tres grupos se dosó el nivel de testosterona antes de la orquiectomía y una semana y dos meses después de la cirugía.

Como prueba estadística utilizamos el análisis de varianza de un factor la misma que es corrida en el programa Excel.

En los tres grupos de pacientes se lograron disminuir los andrógenos residuales y se demuestra que la dosis de 50 mg al día dividida en dos dosis es suficiente para abatir andrógenos residuales luego de orquiectomía en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

Se sugiere realizar trabajos corporativos multihospitalarios de similar diseño para corroborar los resultados encontrados.

Palabras clave: Cáncer de próstata, Testosterona, Acetato de ciproterona.

SUMMARY

Influence of cyproterone acetate dose about the residual values of testosterone after orchiectomy in advanced prostate cancer patients.

A survey was applied among 35 medical urologists from EsSalud to know the dose of cyproterone acetate that use to knock down the residual androgens after orchiectomy in the treatment of the advanced prostate cancer, and if this dose obeyed a protocol of its respective services; before variable data, a prospective, longitudinal and comparative work of cause was designed to effect, in order to determining the smallest effective dose to knock down the androgens of origin extragonadal.

27 patient orchiectomized was selected between July 1 1997 and June 30 1999 in the EsSalud Hospital «Victor Lazarte Echegaray» at Trujillo, the same ones that were assigned to three groups that they received cyproterone acetate daily: the group A, 50 mg; the group B, 100 mg and the group C, 150 mg. The testosterone dose level was considered before the orchiectomy and one-week and two months after the surgery.

As test statistic we use the variance factor analysis, using the program Microsoft Excel.

In the three groups of patient was possible to diminish the residual androgens and it is demonstrated that the dose of 50 mg a day, divided in two dose, is enough to knock down residual androgens after orchiectomy in the treatment of the advanced prostate cancer.

It is suggested to carry out corporate multihospital works of similar design to corroborate the opposing results.

Keywords: Prostate Cancer, Testosterone, Cyproterone acetate.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes:

Entre los meses de febrero y agosto de 1997 se aplicó una encuesta entre 35 médicos urólogos que laboran en distintos hospitales de la Seguridad Social ("Edgardo Rebagliati", "Guillermo Almenara", "Almanzor Aguinaga", "Víctor Lazarte", Hospital Nacional de Arequipa, Hospital de Piura y otros). El objetivo era conocer la dosis de acetato de ciproterona que utilizaban para el bloqueo de los andrógenos residuales luego de la orquiectomía en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, si ésta era de 50 mg, 100 mg ó 150 mg al día y si dicha dosis obedecía a un protocolo del servicio en el cual trabajaban.

El motivo de aplicar la encuesta surge al producirse comentarios entre colegas sobre la dosis más adecuada y respuestas como "*a mí me va muy bien con tanto*".

En los hospitales del Seguro, se utiliza el acetato de ciproterona como tratamiento complementario post orquiectomía, porque es el producto que se encuentra en las farmacias de la institución. El producto es de acción central y periférica.

El laboratorio que fabrica el acetato de ciproterona lo hace en tabletas de 50 mg y sugiere la dosis para la orquiectomía farmacológica de 4 a 6 tabletas al día como terapia complementaria post orquiectomía quirúrgica, la dosis de 2 tabletas de 50 mg al día.

Evaluada la encuesta, encontramos que cuatro médicos utilizaban una tableta de 50 mg, de éstos, tres respondieron que obedecía a protocolo y uno que no; treinta médicos recetaban dos tabletas al día, entre éstos nueve respondieron que no obedecía a protocolo alguno y 21 dijeron que sí. Un médico respondió que utilizaba tres tabletas y que esta dosis obedecía a protocolo de su servicio. Como quiera que sea, las respuestas fueron diferentes en cuanto a dosis y mandato de protocolo aún dentro de un mismo hospital.

El cáncer de próstata es dependiente de los andrógenos en un 80%¹ y en el estadio avanzado, la mejor antiandrógeno terapia es la orquiectomía bilateral²; con esta cirugía se elimina entre el 90 y 95% de la fuente de andrógenos³; quedan entre un 5 a 10% de andrógenos residuales de origen suprarrenal que deben ser abatidos.

Varios productos se utilizan para realizar el tratamiento complementario a la orquiectomía quirúrgica⁴⁻⁷, algunas de acción central, es decir agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas y otras de acción periférica^{7,8,9}. Se ha demostrado en estos trabajos, que el tratamiento complementario a la orquiectomía es superior a cuando se realiza esta última solamente.

La orquiectomía sola, reduce los niveles de testosterona a 0,6 ng/ml; algunos pacientes presentan más de 1 ng/ml después de 6 meses de la cirugía¹⁰.

Problema:

No existe protocolo para el tratamiento complementario post orquiectomía en el cáncer de próstata avanzado, en los hospitales de EsSalud. Así las cosas, diseñamos un trabajo longitudinal, prospectivo y comparativo de efecto a causa, para encontrar la dosis más adecuada de acetato de ciproterona a ser utilizada.

Hipótesis:

Si el 100% de andrógenos son abatidos por 6 tabletas de acetato de ciproterona, entonces el 10% residual luego de la orquiectomía deberían ser eliminados con 0.6 tabletas; esto es matemáticamente hablando, pero, como en el organismo se dan reacciones de retroalimentación que van a alterar la respuesta del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal-gonadal, por este motivo entonces, la dosis mínima efectiva de acetato de ciproterona para abatir los andrógenos residuales, será diferente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objeto de determinar la dosis más adecuada de acetato de ciproterona para el tratamiento endocrino complementario del cáncer de próstata avanzado, comenzamos a indicar medición de valores de testosterona de todos los pacientes en estadio C o mayor desde el 1° de julio de 1997 hasta el 30 de junio de 1999 que fueron atendidos en el Servicio de Urología del Hospital "Víctor Lázarte Echegaray" de Trujillo perteneciente a EsSalud, en total fueron 55 pacientes a quienes se les practicó orquiectomía bilateral y se volvió a indicar dosaje de testosterona sérica una semana después y a los dos meses de la orquiectomía. Los datos de testosterona fueron procesados por un equipo Serono y las unidades se expresaron en ng/ml.

Criterios de inclusión:

En principio se incluyeron todos los pacientes que fueron sometidos a orquiectomía en el lapso de los 18 meses mencionados anteriormente; a todos se les indicó dosaje de testosterona previamente a la cirugía y una y ocho semanas después de ésta.

Premio Kaelin 2000

Criterios de exclusión:

Se dejó de considerar en el trabajo a todos aquellos pacientes en quienes, por distintas razones no se pudieron llevar a cabo las mediciones de testosterona previas y posteriores a la orquiectomía, debidas éstas en gran parte a la falta de reactivos en laboratorio; algunos pacientes no pudieron ser seguidos porque fueron referidos a su hospital de origen para su manejo.

Población:

En el período en estudio se realizaron 55 orquiectomías a pacientes con cáncer de próstata avanzado; de ellos, solamente a 27 se les pudo realizar por completo los exámenes requeridos y fueron incluidos en tres grupos de la siguiente manera: el grupo A estuvo constituido por 10 pacientes, quienes recibieron 50 mg de acetato de ciproterona dividido en dos dosis de 25 mg; el grupo B estuvo constituido por nueve pacientes, quienes recibieron 100 mg al día divididos en dos dosis; los 8 pacientes restantes constituyeron el grupo C, quienes recibieron 150 mg de acetato de ciproterona repartidos en tres dosis diarias.

Los datos de los pacientes fueron distribuidos en tres tablas, las cuales se presentan más adelante.

Procedimiento estadístico a usar:

- a) Los resultados muestrales agrupados por dosis de Acetato de Ciproterona, son mostrados en una tabla para los distintos grupos de pacientes indicando: número de paciente, edad, dosaje de testosterona previo a orquiectomía, la orquiectomía y los dosajes de testosterona a la semana de la intervención y luego a los dos meses de la misma.
- b) Para un nivel de significancia de 0.05, los datos son tabulados en una hoja de cálculo de Excel; se aplica como prueba estadística el análisis de varianza de un factor.
- c) Para establecer si es suficiente la dosis de una tableta versus la dosis de dos tabletas o tres tabletas por día, se plantea la hipótesis nula: los promedios de disminución de los niveles de testosterona son iguales.
- d) La hipótesis alternativa es: los promedios de disminución de los niveles de testosterona son diferentes, según se den 50 ó 100 ó 150 mg de acetato de ciproterona, respectivamente.
- e) Luego de aplicar el análisis de varianza de un factor a los resultados de los niveles de testosterona de las tres muestras a la semana, son: $p = 0.3129739$ y a los dos meses $p = 0.518337$.
- f) Con estos resultados no existe evidencia para aceptar la hipótesis alternativa. Es decir, la disminución de los niveles de testosterona con acetato de ci-

mos concluir que son suficientes 50 mg al día divididos en dos dosis de 50 mg cada una para mantener abatidos los niveles de testosterona.

RESULTADOS

De los 55 pacientes sometidos a orquiectomía bilateral por cáncer de próstata en estado avanzado se excluyeron a 28 por distintas causas, los 27 restantes fueron asignados en tres grupos cada uno de acuerdo a la dosis de acetato de ciproterona que recibieron: Grupo A: 50 mg en dosis de 25 mg b.i.d.; Grupo B: 100 mg en dosis de 50 mg b.i.d. y Grupo C: 150 mg en dosis de 50 mg t.i.d. Los pacientes fueron distribuidos en las tres tablas siguientes:

Tabla 1
TRUJILLO. HOSPITAL NACIONAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY
DISTRIBUCIÓN DE 10 PACIENTES QUE RECIBIERON 25 MG
DE ACETATO DE CIPROTERONA B.I.D.

Número	GRUPO A									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad en años	80	80	85	73	92	77	66	88	85	70
Testosterona previa	6	6	2.4	2.9	2	2.4	3	2	2.5	2.5
Orquiectomía	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Testost. post 1 semana	<0.1	<0.38	<0.1	<0.1	<0.9	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Testost. post 2 meses	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.15	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

Nota: Los valores de testosterona están expresados en ng/ml.

Fuente: Archivo e Historias Clínicas.

Se observa disminución de los valores de testosterona luego de la orquiectomía, los valores permanecen muy bajos en el seguimiento a los dos meses.

Tabla 2
TRUJILLO. HOSPITAL NACIONAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY
DISTRIBUCIÓN DE 9 PACIENTES QUE RECIBIERON 50 MG
DE ACETATO DE CIPROTERONA B.I.D.

Número	GRUPO B								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Edad en años	69	65	70	65	87	78	70	82	75
Testosterona previa	4	2.5	0.2	3.3	0.4	0.49	5	11.5	1.29
Orquiectomía	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Testost. post 1 sem.	<0.1	<0.6	<0.1	1	<0.1	<0.1	<0.32	<0.1	<0.1
Testost. post 2 meses	<0.1	<0.1	<0.1	<0.7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

Nota: Los valores de testosterona están expresados en ng/ml.

Fuente: Archivo e Historias Clínicas.

Los valores de testosterona están disminuidos tanto luego de la orquiectomía como en el seguimiento a los dos meses.

Tabla 3
 TRUJILLO. HOSPITAL NACIONAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY
 DISTRIBUCIÓN DE 10 PACIENTES QUE RECIBIERON
 50 MG DE ACETATO DE CIPROTERONA T.I.D.

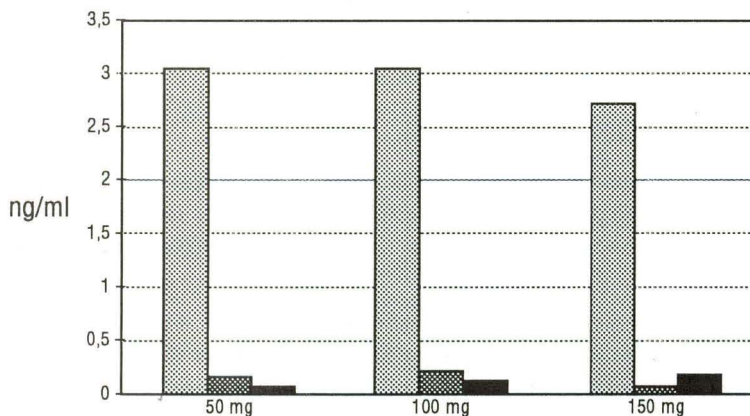
Número	GRUPO C							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad en años	64	80	55	64	76	70	65	87
Testosterona previa	0.76	2.3	8.3	0.76	2.3	0.2	3.3	4.65
Orquiectomía	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Testost. post 1 sem.	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.07	<0.1
Testost. post 2 meses	<0.1	<0.15	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1	<0.1

Nota: Los valores de testosterona están expresados en ng/ml.

Fuente: Archivo e Historias Clínicas.

Los valores de testosterona están disminuidos tanto luego de la orquiectomía como en el seguimiento a los dos meses.

Figura 1
 TRUJILLO. HOSPITAL NACIONAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY
 LOS VALORES PROMEDIOS DE TESTOSTERONA EN NG/ML
 CON RELACIÓN A ORQUIECTOMÍA Y CIPROTERONA



Se observan gráficamente la similitud en los descensos de los promedios de los niveles de testosterona en los tres grupos.

Pre Una semana Dos meses

Fuente: Archivo e Historias Clínicas.

DISCUSIÓN

En nuestros resultados, los promedios etarios son 80, 73 y 66 años para los grupos A, B y C, las desviaciones estándar son 8,23, 7.63 y 12.66.

Los niveles de testosterona previos a la orquiectomía y tratamiento con ciproterona son 3.17 ng/ml, 3.18 ng/ml y 2.82 ng/ml para los grupos A, B y C.

En las tablas 1, 2 y 3 se observan que los valores de testosterona luego de orquiectomía y tratamiento complementario con acetato de ciproterona son reducidos drásticamente y se mantienen en similares niveles independientemente de la dosis del medicamento. Luego de la orquiectomía y tratamiento con las distintas dosis de ciproterona, los promedios de los niveles de testosterona a la semana de la orquiectomía son: 0.21 ng/ml, 0.28 ng/ml y 0.096 ng/ml para los grupos A, B y C, respectivamente; luego de dos meses de tratamiento, los valores promedios de la hormona son 0.15 ng/ml, 0.1666 ng/ml y 0.218 ng/ml.

Luego de aplicar el análisis de varianza de un factor a los resultados de los niveles de testosterona de las tres muestras a la semana son: $p = 0.3129739$ y a los dos meses $p = 0.518337$; con estos resultados no existe evidencia para aceptar que a mayor dosis de acetato de ciproterona se obtendrían valores más bajos en los niveles de testosterona, por lo que afirmamos que si utilizamos el acetato de ciproterona como tratamiento complementario para abatir los andrógenos residuales luego de la orquiectomía en un paciente con cáncer de próstata avanzado, es suficiente la dosis de 50 mg al día dividida en dos tomas (v. Fig. 1).

Los resultados de este estudio deberían ser considerados preliminares y deben corroborarse con estudios multicéntricos dentro de la institución.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados sugieren que la dosis de una tableta fraccionada en dos partes es suficiente para lograr la ablación de andrógenos residuales después de la orquiectomía. Se necesitan estudios corporativos para corroborar estos resultados.

EsSalud debe incluir en su protocolo de tratamiento del cáncer de próstata avanzado el tratamiento complementario con tan sólo dos dosis de 25 mg al día. Lo que redundaría en gran economía que sería del rango del 50% al 66% en este aspecto ya que el medicamento es caro.

Nota: En junio del 2000 se distribuye en los servicios del Hospital "Víctor Lazarte Echegaray" un folleto con algunos protocolos en el que se encuentra el de cáncer de próstata, el mismo que considera como una opción de tratamiento del cáncer de próstata avanzado, la hormonoterapia en forma genérica.

REFERENCIAS

1. COFFEY, D.S. and ISAACS, J.T.: Prostate tumor biology and cell kinetics Theory. *Urology*, 17:40, 1981.
2. CATALONA, W.J.: Endocrine therapy of prostate cancer. En Kauffman J. (Ed) *Current Urology Therapy*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1980, 517 pp.
3. BAIRD D.T., UNO A. and MELBY J.C.: Adrenal secretion of androgens and oestrogens. *J. Endocrinol.* 45:135-136, 1969.
4. VARKARAKIS, M., KIRDANI, R.Y., YAMANAKA, H. et al.: Prostatic effects of nonsteroidal antiandrogen. *Invest. Urol.*, 12:275, 1975.
5. WALSH, P.C.: Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 124:1011, 1967.
6. WEIN, A.J., and MURPHY, J.J.: Experience in the treatment of prostatic carcinoma with ciproterone acetato, *J. Urol.*, 109:68, 1973.
7. SMITH Jr., J.: Androgen suppression by a gonadotrophin releasing hormone analogue in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 131:1110, 1984.
8. ELDER, J.S. and CATALONA, W.J.: Management of newly diagnosed metastatic carcinoma of the prostate. *Urol. Clin of N.A.*, 11:283, 1984.
9. BLACKLEDGE, G.R.P., CPCKSHOTT, I.D. and FURR, B.J.A.: Bicalutamide: Overview of new antiandrogen developed for the treatment of prostate cancer. *Europ. Urol.*, 31 Suppl 2:30, 1997.
10. KLUGO, R.C., FARAH, R.N., and CERNY, J.C.: Bilateral orchiectomy for carcinoma of prostate: Response of serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. *Urolog*, 17: 49, 1981.