



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

Tesis para optar al Título de Especialista en Urología

Título

Supervivencia global y libre de progresión a tres años en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata según grupos de riesgo atendidos en el servicio de Urología del Hospital Antonio Lenin Fonseca durante el período de septiembre 2015 a septiembre 2018.

Autor:

Dr. Juan Pablo Andino Guillén

Residente de 4º año. Especialidad de Urología

Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca

Tutor Científico:

Dr. Leonardo Rayo Meza

Especialista en Urología

Febrero 2022

Carta aval del asesor metodológico

El presente trabajo del Dr. Juan Pablo Andino, con título: **Supervivencia global y libre de progresión a tres años en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata según grupos de riesgo atendidos en el servicio de Urología del Hospital Antonio Lenin Fonseca durante el período de septiembre 2015 a septiembre 2018**, arrojo datos muy interesantes y lo más importante que son datos de nuestra población y con ellos podemos ver de forma general cual es la supervivencia nuestros pacientes con cáncer de próstata, para tomar en cuenta al momento del diagnóstico y del seguimiento que tengamos con ellos.

Felicito al Dr. Andino por su excelente trabajo que servirá para seguir entendiendo esta enfermedad en nuestra población y servirá de partida para futuros trabajos de este tipo y le insto a continuar así con esa dedicación y profesionalismo que lo caracteriza.

Dr. Leonardo Rayo Meza
Especialista en Urología

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mis padres, a mi madre que siempre desde el inicio de esta aventura me apoyo incondicionalmente, tuvo siempre la voluntad de darme todo lo que necesitaba y su apoyo en momentos difíciles, siendo la responsable de no dejarme renunciar aun por difícil que pareciera cualquier reto, por su amor incondicional que jamás me abandono.

A mi padre el cual siempre creyó en mi , me recordó que era su orgullo y me apoyo en todas las decisiones que he tomado; a siempre animarme a ser mejor profesional, mejor medico y mejor persona, y a dar lo mejor de mi para siempre ser el mejor en todo lo que hago.

Agradecimientos

Agradezco por sobre todas las cosas a Dios que me dio la vida, la oportunidad y la bendición de lograr cumplir el sueño que hoy se vuelve realidad, por darme la sabiduría y el temperamento para lograr cumplir cada una de las metas que me he propuesto y guiarme en cada camino de la vida que he recorrido.

A toda mi familia que estuvo cerca y apoyo en este camino, pareja y a las personas especiales que aparecieron de forma imprevista y que han compartido alegrías y tristeza; y más a las que ayudaron a solucionar cada dificultad que se presentó.

A mis maestros que estuvieron presente desde el primer día y con mucho esmero me dieron el conocimiento y experiencia para lograr este sueño, los cuales hasta el día de hoy sigo aprendiendo cosas nuevas, en especial al Dr. Leonardo Rayo por su apoyo incondicional y amistad brindada durante estos años de residencia.

A mis compañeros de residencia que compartimos juntos este camino, compartimos las buenas y malas, y solo queda decir lo logramos.

A cada paciente que fueron la mejor escuela y permitir ayudarles dentro de su dolencia, a cada personal de nuestro hospital escuela que contribuyeron en cada etapa de la residencia.

Resumen

El cáncer de próstata representa la cuarta causa de mortalidad de Nicaragua, siendo causa importante de morbi mortalidad a partir de los 45 años riesgo que se va aumentando conforme avanza la edad del paciente, con influencia de factores genéticos y familiares claramente definidos.

Se encontró que la principal incidencia del diagnóstico fue en mayores de 65 años con edades media de 72.12 años donde la profesión de agricultura se evidencia como riesgo para el desarrollo de la enfermedad, así como la raza negra se presentan resultados desfavorables.

El estadio clínico de la enfermedad encontramos próstatas con pesos medios de 66.15 grs con PSA elevados con medias de 78.20 ng/ml, lo que se asocio con valores de escala de Gleason mayores a 7 y de la ISUP mayor de III en un 77.19% de los casos, siendo esto concordante con el alto diagnóstico de Cáncer de próstata ya metastásico diagnosticado en nuestro medio. Por ende, el grupo de riesgo predominante fue el de alto riesgo con pacientes que presentarían peor evolución de la enfermedad.

En pacientes que cumplieron criterios de selección se les realizó prostatectomía radical con buenos resultados en el 100% de los casos con ausencia de recurrencia química o clínica; la orquiectomía troncal fue utilizada en el 42.1 % de los casos de estos el 58.33% de los pacientes aun se encuentran vivos, siendo una herramienta útil al no disponer de todas las herramientas disponibles en ADT.

Se analizó la supervivencia global la cual 36.68 meses, con una media de seguimiento de 26.04 meses; por su parte la supervivencia libre de progresión fue de 52.01 meses y se evidenció un 14.7% de progresión de la enfermedad.

Al correlacionar la supervivencia global con el grupo de riesgo, se obtuvo que en el grupo de riesgo alto se presentó la mayor mortalidad, al aplicarle la prueba Log Rank (Mantel-Cox) se obtuvo una $p = 0.0001$. En la Supervivencia libre de progresión de la enfermedad a pesar de que la mayor incidencia se obtuvo en el grupo de alto riesgo se obtuvo una $p = 0.573$.

Índice General

Portada	1
Carta aval del asesor metodológico	2
Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Resumen	5
Siglas	8
Glosario de Términos	9
1. Introducción	10
2. Antecedentes	12
3. Justificación.....	14
4. Planteamiento del problema	16
5. Objetivos.....	17
6. Hipótesis de Investigación	18
7. Marco teórico.....	19
8. Material y método	41
9. Resultados	52
10. Discusión de los resultados	66
11. Conclusiones.....	69
12. Recomendaciones.....	70
13. Bibliografía	72
14. Anexos:	75

Siglas:

ADT: Terapia de deprivación androgénica.

CaP: Cáncer de próstata.

CPRCm: Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico.

CPRC: Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico.

EBRT: Terapia de radiación con haz externo.

EUA: Asociación Europea de Urología.

FSH: Hormona folículo estimulante.

GS: Grado Histológico de Gleason

Grs: Gramos.

HPB: Hiperplasia prostática benigna.

IHRT: Radioterapia de intensidad modulada.

ISUP: Sociedad internacional de patología urológica.

LH: Hormona luteinizante.

LHRH: Hormona liberadora de Hormona luteinizante.

Minsa: Ministerio de Salud de Nicaragua.

PSA: Antígeno prostático específico.

PIN: Neoplasia intraepitelial prostática.

RT: Radioterapia.

SBRT: Radioterapia estereotáctica del cuerpo.

SG: Supervivencia global.

SLP: supervivencia libre de progresión.

TNM: Clasificación del Tumor/Nódulo/Metástasis.

TR: Tacto Rectal.

Glosario de Términos:

Calidad de Vida: conjunto de condiciones que contribuyen al bienestar personal y social de una persona, incluyendo la salud del individuo.

Chi- cuadrado: prueba estadística que sirve para someter a prueba hipótesis referidas a distribuciones de frecuencias.

Incidencia: Es la cantidad de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un período de tiempo específico.

Intervalo de confianza: representa la variabilidad entre la medida obtenida en un estudio y la medida real de la población (el valor real). Corresponde a un rango de valores, cuya distribución es normal y en el cual se encuentra, con alta probabilidad, el valor real de una determinada variable.

Media: Es el promedio es una medida de tendencia central.

Mediana: el valor de la variable de posición central en un conjunto de datos ordenados.

Prevalencia: proporción de individuos de un grupo o una población, que presentan una característica o evento determinado.

Significancia estadística: cualidad de un resultado o efecto que se presenta cuando dicho evento es improbable que haya sido debido al azar.

Supervivencia Global: Es el porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento.

Supervivencia libre de progresión: tipo de tasa de supervivencia que mide la cantidad de tiempo durante y después de la medicación o tratamiento en el que la enfermedad que está siendo tratada no tiene avance es su estadio clínico.

1. Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres, con un estimado de 1,1 millones diagnósticos en todo el mundo en 2012, lo que representa el 15% de todos los cánceres diagnosticados. (Ferlay, 2105) En los Estados Unidos, el cáncer de próstata es el cáncer más prevalente entre la población masculina, con más de 3,3 millones de pacientes y 180.890 nuevos casos diagnosticados en 2016. (Miller KD, 2016)

El manejo de la enfermedad en sus diferentes estadios está bien definido y homogeneizado en las diferentes guías de práctica clínica. No obstante, aún se indican tratamientos que no se alinean con las recomendaciones estándar en algunos grupos de riesgo. No es infrecuente encontrar sobretratamientos en grupos de muy bajo riesgo y sobre todo que pacientes de bajo riesgo sean inadecuadamente manejados con terapia hormonal permanente. Como es conocido, la recurrencia tumoral es la evolución habitual tras un periodo variable de deprivación hormonal, con medianas de tiempo de supervivencia en aumento en pacientes con enfermedad avanzada, alcanzando los 40 meses en pacientes metastásicos. (Afshar M, 2015)

Con algunas mejoras en el escenario del paradigma terapéutico en la fase de resistencia a castración con los nuevos fármacos disponibles desde 2012 (Crawford ED, 2015), se han mejorado las cifras de supervivencia global (SG) y la calidad de vida de los pacientes.

En una neoplasia como el CaP, donde la SG a 10 y 15 años supera el 95%, la estratificación en categorías de riesgo y por estadios muestra una disparidad de cifras que oscila entre un

100% de supervivencia a 5 años en tumores localizados frente a un 30% en tumores metastásicos de inicio. (J.M. Cózar B. M., 2019)

A través de la implementación de escalas pronósticas y terapéuticas se realiza un mejor manejo y abordaje de los pacientes, así teniendo la orientación desde el diagnóstico de cual sería la mejor conducta terapéutica y su aplicación precoz hace impacto positivo en la supervivencia global y ausencia de progresión de la enfermedad.

2. Antecedentes

No se cuenta con estudios a nivel nacional donde se aborde supervivencia global y libre de progresión en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata ni se ha evaluado la evolución de los pacientes en periodos de tiempo ni se ha estratificado el riesgo en pacientes con cáncer de próstata.

A nivel internacional no se encontró estudios de supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata en los que se hiciera correlación con los grupos de riesgo definidos claramente en las guías internacionales y que son fundamentales en la toma de decisiones terapéuticas. (EAU, 2021) (NCCN, 2021)

Sin embargo, se encontró múltiples revisiones en la que se abordó la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata; destacando el estudio publicado en España en el año 2016, por J. Campo, et al. Supervivencia del cáncer de próstata avanzado en España según la escala de Gleason, edad y estadio de la enfermedad, Se analizaron 219 pacientes atendidos en el sistema de salud público entre 2008 y 2011. El análisis mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en función de la escala de Gleason, la edad y el estadio. La supervivencia mayor se dio en el subgrupo menor de 75 años, con extensión local y categoría de bajo riesgo en la escala de Gleason (19,41 años) y la menor en el subgrupo opuesto, que fue de 0,97 años. La supervivencia de los otros subgrupos se movió entre esos valores extremos. (J. Campá. G. Mar-Barrutia, 2016)

J.M. Cózar, B. Mañana, et al. parte del grupo GESCAP en España en el año 2018, publicaron los resultados preliminares de supervivencia global y libre de progresión a tres años en una cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, en el cual se identificó la

supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años fue del 81,4% y la supervivencia global (SG) del 92,4%. Durante los 3 años de seguimiento, murieron 303 (7,9%) pacientes, 110 de ellos (36,3%) por causas relacionadas con la enfermedad. La probabilidad de resistencia a la castración para el global de pacientes en hormonoterapia (n = 715) fue del 14,2%: el 5, el 9,9, el 26,1 y el 44,4% en localizado, localmente avanzado, afectación linfática y metastásico, respectivamente (log-Rank $p < 0,0001$). Los pacientes con metástasis tuvieron peores resultados respecto a SLP, SG, mortalidad específica y resistencia a la castración. En el análisis multivariante, la puntuación Gleason, el Antígeno prostático específico (PSA) y la presencia de metástasis estuvieron asociados a menores SG y SLP. (J.M. Cózar B. M., 2019)

3. Justificación

El cáncer de próstata es el cáncer más diagnosticado en varones después del cáncer del pulmón, observándose un incremento tanto a nivel mundial como nacional, lo cual coincide con el incremento de la expectativa de vida de la población.

Según estadísticas del MINSA del 2018, se encuentra como la cuarta causa de mortalidad de los todos los tipos de neoplasias registradas en el país en el año 2017, la evolución de la enfermedad neoplásica prostática es de evolución larga y muchas veces de diagnóstico tardío a pesar de contar con métodos eficaces de screening, es indispensable realizar un abordaje oportuno de la enfermedad. (NICARAGUA, 2018)

Una adecuada identificación de los grupos de riesgos en pacientes con cáncer de próstata basado en el nivel de PSA, el tamaño de la próstata, los hallazgos de la biopsia con aguja y el estadio del cáncer, nos brinda información sobre la probabilidad de que avance y/o se disemine. (Zelic, 2020)

Es de vital importancia en el abordaje integral de la enfermedad obtener la relación de los grupos de riesgo identificado para cada paciente, de esta forma se pretende aportar información de utilidad tomando como base los datos obtenidos para la toma de decisiones oportunas.

En nuestro medio se utilizó la supresión hormonal quirúrgica como método de tratamiento no curativo en una gran cantidad de pacientes como primera intervención médica, por lo cual resultaría importante saber la evolución y comportamiento de la enfermedad, para poder lograr conocer la supervivencia y la progresión del cáncer de próstata en nuestra población; además nos proporcionaría información importante al correlacionarlo en función

del grupo de riesgo para saber cómo la estratificación en grupos influye en la evolución y sobrevida de los pacientes con cáncer de próstata.

Con lo anterior lograríamos optimizar el manejo de los pacientes con cáncer de próstata según el riesgo individual del paciente y adecuar así el manejo oportuno y adecuado a cada caso.

Todo lo expresado anteriormente vendría a reducir el impacto en salud de la población afectada y el impacto económico al país en inversión en salud en los cuidados curativos y paliativos del paciente con Ca de próstata para nuestro sistema público y gratuito en salud, así como en el núcleo familiar de la persona afectada en el cual además del impacto económico se debe considerar el impacto emocional.

4. Planteamiento del problema

¿Cuál es la supervivencia global y libre de progresión a tres años en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata según grupos de riesgo atendidos en el servicio de Urología del Hospital Antonio Lenin Fonseca durante el período de septiembre 2015 a septiembre 2018?

5. Objetivos

Objetivo general:

Determinar la supervivencia global y libre de progresión a tres años en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata según grupos de riesgo atendidos en el servicio de Urología del Hospital Antonio Lenin Fonseca durante el período de septiembre 2015 a septiembre 2018.

Objetivos específicos:

1. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
2. Describir el estadio clínico al momento del diagnóstico de los pacientes en estudio.
3. Identificar los grupos de riesgo en cáncer de próstata al momento del diagnóstico de los pacientes en estudio.
4. Detallar la conducta terapéutica recibida por los pacientes al momento del diagnóstico de los pacientes en estudio.
5. Correlacionar la supervivencia global y libre de progresión a 3 años con el grupo de riesgo encontrado en los pacientes en estudio.

6. Hipótesis de Investigación

1. La supervivencia global a 3 años de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata es indiferente al grupo de riesgo que se encuentran al momento del diagnóstico.

7. Marco teórico

Próstata

7.1 Anatomía y Embriología:

La próstata se origina a partir del endodermo primitivo (tubo intestinal). La diferenciación regional del tubo intestinal primitivo en intestino anterior, medio y posterior es seguida de una dilatación en el extremo caudal que forma la cloaca. La cloaca (que también significa "alcantarilla") recibe señales tanto de los aparatos digestivos como urinario, produciéndose una división de la misma por el tabique uorrectal durante la embriogénesis para crear tractos de salida separados para el aparato urinario y el digestivo. El compartimento ventral urinario recibe el nombre de seno urogenital primitivo, que a su vez se segmenta para formar la vejiga en su extremo craneal y la uretra en su extremo caudal. (Bhavsar A, 2014)

La próstata se desarrolla justo debajo del cuello vesical mediante la proliferación de brotes epiteliales que se extienden desde el epitelio del seno uro genital, los cuales aparecen durante la décima semana de gestación lo cual es dependiente de la exposición de andrógenos y la función adecuada de la enzima 5 α -reductasa.

El peso normal de la próstata en el adulto es de 18 g y sus dimensiones son 3 cm de longitud, 4 cm de ancho y 2 cm de profundidad. Si bien es ovoide, por lo general se le describe con superficie anterior, posterior y lateral, con un vértice más angosto en la región inferior y una base más ancha superior, contigua a la base de la vejiga. Está rodeada por una cápsula compuesta de colágeno, elastina y abundante músculo liso. En sus caras posterior y laterales la cápsula tiene un espesor promedio de 0,5 mm, aunque puede estar atravesada, en parte, por glándulas normales. Pueden identificarse bandas microscópicas de músculo liso que se extienden desde la superficie posterior de la cápsula y se fusionan con la fascia de Denonvilliers. El tejido areolar laxo define un plano delgado entre la fascia de Denonvilliers

y el recto. En las superficies anterior y anterolateral de la próstata, la cápsula se fusiona con la extensión visceral de la fascia endopelviana. Hacia el vértice, los ligamentos puboprostáticos se extienden en dirección anterior para fijar la próstata al pubis. La rama superficial de la vena dorsal transcurre por fuera de esta fascia en la grasa retropúbica y la perfora, para desembocar en el complejo venoso dorsal.

En la cara lateral de la próstata puede observarse la porción pubococcígea del elevador del ano y una relación directa con su fascia endopelviana suprayacente. El vértice de la próstata se continúa con el esfínter uretral estriado. Pueden hallarse glándulas prostáticas con histología normal en el músculo estriado, sin estroma fibromuscular interpuesto ni "cápsula". En la base de la próstata, las fibras longitudinales externas del detrusor se fusionan y se mezclan con el tejido fibromuscular de la cápsula. Como ya se mencionó, las capas musculares circular media y longitudinal interna se extienden en dirección inferior hacia la uretra prostática y constituyen el esfínter preprostático. Al igual que en el vértice, no existe una cápsula verdadera que separe la próstata de la vejiga. (Alan J. Wein, 10 Edición, 2015.)

La próstata está compuesta por alrededor de un 70% de elementos glandulares y un 30% de estroma fibromuscular. El estroma se continúa con la cápsula y está compuesto por colágeno y abundante músculo liso. Rodea y reviste las glándulas de la próstata y se contrae durante la eyaculación para verter las secreciones prostáticas hacia la uretra. La uretra recorre toda la longitud de la próstata y en general queda más próxima a su superficie anterior. Está tapizada por epitelio de transición. El urotelio está rodeado por una capa de músculo liso longitudinal interna y una circular externa. Una cresta uretral se proyecta hacia el interior desde la línea media posterior, recorre toda la longitud de la uretra prostática y desaparece en el esfínter estriado. A cada lado de esta cresta, se forma un surco (senos prostáticos) en donde drenan todos los elementos glandulares (McNeal, 1972). (SH., 2011)

Los elementos glandulares de la próstata se dividen en zonas separadas, que se distinguen por la ubicación de sus conductos en la uretra, por las diversas lesiones anatomopatológicas y, en ciertos casos, por su origen embriológico. Estas zonas pueden demostrarse claramente con ecografía transrectal. En condiciones normales, la zona de transición constituye entre el 5 y el 10% del tejido glandular de la próstata. Una banda fibromuscular bien definida separa la zona de transición del resto de los componentes glandulares y puede observarse en la ecografía transrectal de la próstata. La zona de transición suele ser el origen de la hipertrofia prostática benigna, que se expande y comprime la banda fibromuscular y se visualiza como una cápsula quirúrgica cuando se enuclea un adenoma. Se estima que el 20% de los adenocarcinomas de próstata se origina en esta zona. Los conductos de la zona central surgen en sentido circunferencial alrededor de las desembocaduras de los conductos eyaculadores. Esta área representa el 25% del tejido glandular de la próstata y se expande en una formación coniforme alrededor de los conductos eyaculadores hasta la base de la vejiga. Solo del 1 al 5% de los adenocarcinomas se originan en la zona central, aunque esta área puede ser invadida por cánceres de regiones adyacentes.

La zona periférica contiene el mayor volumen de tejido glandular prostático (70 %) y constituye las caras lateral y posterior de la glándula. Sus conductos desembocan en el seno prostático a lo largo de toda la longitud de la uretra prostática (posesfinteriana). El 70% de los cánceres de próstata se origina en esta área, que además se ve afectada con mayor frecuencia por la prostatitis crónica.

En el examen físico, se suele describir a la próstata con dos lóbulos laterales, separados por un surco central palpable en el tacto rectal y un lóbulo medio que puede proyectarse en la vejiga en los hombres mayores. En la próstata normal, estos lóbulos no corresponden a estructuras definidas desde el punto de vista histológico, aunque suelen estar relacionados

con el aumento patológico de la zona de transición en la región lateral y con las glándulas periuretrales en el área central. (Alan J. Wein, 10 Edición, 2015.)

7.2 Fisiología Prostática:

La función principal de la próstata es la secreción del líquido prostático que, junto a las secreciones de las vesículas seminales y los espermatozoides del conducto deferente, constituye el semen.

El líquido producido por la glándula prostática representa aproximadamente el 30% del semen, al que confiere un aspecto lechoso, mientras que el líquido de las vesículas seminales y el de las glándulas mucosas, le dan una consistencia mucoide. (Tanagho., 2014)

Los productos proteicos más destacados que contiene la secreción prostática son la fosfatasa ácida específica de la próstata, el antígeno prostático específico (PSA), la amilasa y la fibrilosa. (Hall., 2011)

La fosfatasa ácida prostática es una enzima de 100 da, que regula la proliferación celular y el metabolismo del epitelio glandular de la próstata. Se utiliza como un marcador alternativo del PSA en los tumores de la próstata, porque en pacientes con metástasis de cáncer prostático se detectan concentraciones séricas elevadas. (Ross Michael H, 2012)

El PSA es una serán proteasa de 33kDa, cuya función fisiológica es mantener fluido el eyaculado, es un marcador tumoral de importancia clínica, dado que el PSA se libera predominantemente en la secreción prostática y sólo una cantidad muy reducida (4 ng/ml aproximadamente) circula en la sangre en condiciones normales.

Una proteína coagulante del líquido prostático hace que el fibrinógeno del líquido de la vesícula seminal forme un débil coágulo de fibrina que mantiene el semen en las regiones profundas de la vagina, donde está situado el cuello uterino. El coágulo se disuelve durante

los 15 a 30 minutos siguientes, debido a la lisis por la fibrinolisisina formada a partir de la conoce que prostática, dando a los espermatozoides mayor movilidad. (Hall., 2011)

La secreción prostática también contiene IgA y una elevada concentración de poliaminas, con efecto bacteriostático, al igual que el cinc. (Ross Michael H, 2012)

Además de las funciones descritas, la próstata posee otras menos relevantes, como servir de sostén a la base vesical y aportar resistencia a la uretra en el papel de la continencia en la micción.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta la influencia de los andrógenos dentro del crecimiento y desarrollo de la próstata. El epitelio glandular se encuentra bajo la influencia de las hormonas sexuales, como la testosterona (producida mayoritariamente por las células intersticiales de Leydig en el testículo) y los andrógenos suprarrenales. En la próstata, estos son convertidos en dihidrotestosterona (DHT) por la acción de la 5 α -reductasa presente en las células estromales prostáticas, pero no en las epiteliales. (Hall., 2011)

La DHT es unas treinta veces más potente que la testosterona. La DHT se une al receptor de andrógenos (AR) cuya función primaria consiste en la estimulación o inhibición directa de la transcripción génica específica. La DHT estimula la proliferación del epitelio prostático normal, así como del enfermo (hiperplasia benigna de próstata y cáncer de próstata dependiente de andrógenos) (Hall., 2011)

7.3 Cáncer de Próstata.

El cáncer de próstata es un tumor maligno, el más común del cáncer no cutáneo que se produce debido a la multiplicación incontrolada de células, generalmente glandulares, por lo que se denomina adenocarcinoma (95 %). A pesar de que la mayoría sean de este tipo, también un 5 % se derivan de células estrófica, epiteliales y ectópicas. (Swallow T, 2011)

7.3.1 Epidemiología.

El cáncer de próstata es un padecimiento asociado a la edad, pues rara vez aparece entre los hombres menores de 40 años. En nuestro país, cada año fallecen en promedio 199 personas del sexo masculino por Cáncer de próstata, siendo las enfermedades Neoplásicas la principal causa de muerte en Nicaragua. [12] En el periodo 1998-2011 se registran un total de 1,988 defunciones, de las cuales el 98.8% fue en grupo de edad mayor de 50 años a más; Su tasa de mortalidad general por 100,000 habitantes pasó de 4.07 (año 1999) a 6.67 (año 2010). (PAHO/WHO., 2012)

Con una incidencia mundial aproximada de 1000 000 nuevos casos al año, el cáncer de próstata constituye la primera neoplasia maligna en varones y la segunda más mortal, representando en torno al 8% de muertes relacionadas con el cáncer. (Siegel RL, 2019)

Aproximadamente uno de cada siete hombres desarrollará cáncer de próstata a lo largo de su vida, aunque en algunas series de autopsias en pacientes mayores de 85 años se describe hasta un 70% de cáncer de próstata no diagnosticado. En la última década, se ha observado un aumento de esta incidencia que parece estar relacionada con la universalización del screening con antígeno prostático específico (PSA), presentando una tendencia a la estabilización en los últimos años. La edad media en el diagnóstico ronda los 66 años, con un aumento de la incidencia a partir de los 55 años. El pronóstico dependerá de la estadificación en el momento del diagnóstico, siendo hasta en un 78% de los casos tumores organoconfinados. (Herget KA, 2016.)

7.3.2 Factores de Riesgo.

El origen concreto del cáncer de próstata es aún desconocido; sin embargo, diferentes estudios epidemiológicos y moleculares orientan a un posible origen multifactorial en el que se combinan tanto posibles causas genéticas como ambientales.

Los factores de riesgo para el desarrollo del CaP no están del todo definidos uno de los posibles factores es la existencia de una predisposición genética, así entre el 10-15% de pacientes con CaP, ya sean caucásicos, africanos o asiáticos, tienen como mínimo un paciente con esta neoplasia. Otros posibles factores de riesgo serían la dieta, el estilo de vida y la inflamación crónica y/o recurrente de la próstata. Los factores de riesgo ocupacional no han sido confirmados, aunque algunas evidencias sugieren que la exposición ocupacional al cadmio y algún aspecto del trabajo agrícola, pudiera incrementar moderadamente el riesgo, pero si estos factores ocupacionales son confirmados, ellos serían una proporción pequeña del total de casos.

En algunas ocasiones, se han asociado determinadas situaciones con el CaP, pero, actualmente, no existe evidencia de dicha relación: vasectomía, actividad sexual o con la Hiperplasia benigna de próstata (HBP). Evitar la obesidad, disminuir el consumo de alcohol y suprimir el hábito de fumar representan una actitud muy aconsejable para mantener en buenas condiciones la salud de nuestro organismo. (González, 2010-2014.)

Edad

El mayor riesgo para desarrollar un CaP es la edad. La enfermedad clínica es rara en hombres menores de 50 años y aumenta significativamente después de los 65 años. Focos microscópicos de cáncer se pueden encontrar en el 30% de los hombres mayores 50 años y

en el 70% de los mayores de 80 años. La recomendación actual es que todos los hombres mayores de 50 años debieran ser evaluados anualmente. (Alan J. Wein, 10 Edición, 2015.)

Factores Endocrinos

La relación entre los niveles de testosterona y el CaP es controvertida. En este sentido, la evidencia científica muestra una gran discrepancia. Desde que gran discrepancia, publica sus trabajos acerca de la respuesta del CaP a la deprivación de testosterona a principios de los años 40, la testosterona ha sido considerada como el combustible del Cap. A esta relación desafía el hecho de que los niveles de testosterona disminuyen con la edad pese al aumento de la detección del CaP. Hasta la fecha, no existe ningún trabajo que haya relacionado los niveles elevados de testosterona con el mayor riesgo de desarrollo de Cap. Por el contrario, existen datos que subrayan la relación entre el CaP y niveles bajos de testosterona. La mayor parte de los datos acerca de los niveles de testosterona y el CaP provienen de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico. Existen muy escasa evidencia acerca del estatus hormonal y CaP de forma previa al tratamiento. (Alan J. Wein, 10 Edición, 2015.)

Dieta

La grasa es el componente dietético que ha sido más relacionado con la incidencia de Cap. La dieta en Estados Unidos es rica en grasas en contraposición a la dieta japonesa muy pobre en ellas, país este con una muy baja incidencia de Cap. Numerosos estudios han establecido para los pacientes obesos, un riesgo relativo general de padecer CaP de 1,25 28. Los ácidos grasos esenciales, que se derivan de la dieta, al contrario que los no esenciales, que se producen en el organismo, juegan un papel importante en el desarrollo del Cap. La concentración de ácido araquidónico y ácidos grasos omega-3 (derivados del ácido linolénico), es significativamente inferior en el tejido maligno prostático si lo comparamos

con el tejido benigno, mientras que la concentración de ácido oleico es significativamente superior en el tejido maligno que en el benigno. (Alan J. Wein, 10 Edición, 2015.)

Historia Familiar y Genética

El riesgo de CaP está fuertemente influenciado por la historia familiar. Aquellos hombres que tienen un familiar de primer grado (padre o hermano) diagnosticado de CaP, tienen más probabilidad de desarrollar la enfermedad. Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Una pequeña subpoblación de pacientes con CaP (aproximadamente el 9%) presenta un auténtico CaP hereditario. Éste se define como tres o más familiares afectados o al menos dos familiares con enfermedad de comienzo precoces, es decir, antes de los 55 años. Los pacientes con CaP hereditario suelen tener un comienzo 6-7 años antes que los casos espontáneos, pero no difieren en otros sentidos. En el cáncer de próstata hereditario, la edad de aparición del mismo es más precoz (antes de 55 años) y, a menudo, los pacientes tienen familiares de primer grado afectados. Se han descubierto genes implicados en una mayor susceptibilidad al desarrollo de un cáncer de próstata. (Alan J. Wein, 10 Edición, 2015.)

Geografía y Raza

El CaP presenta grandes variaciones de incidencia según la zona del mundo, en Suecia, donde la expectativa de vida es alta y la mortalidad por enfermedades relacionadas con el tabaco son relativamente modestas, el CaP es la enfermedad maligna más común, representando el 37% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2004. En los países del sur como España, Grecia o Italia presentan una tasa más baja. Los hombres de raza negra presentan un riesgo mayor de CaP que los de raza blanca. Tienen más probabilidades de desarrollar CaP a una edad más joven y de tener tumores agresivos, de crecimiento rápido.

7.3.4 Histología.

La gran mayoría de los cánceres de próstata se corresponde con adenocarcinomas (alrededor del 95%), siendo la mayor parte de ellos acinares, ya que los ductales son menos comunes. Si bien existen otros tipos descritos como atrófico que son menos comunes. (Martínez BMA, 2013)

El cáncer de próstata se clasifica utilizando el sistema de Gleason, que se basa en la apariencia microscópica de la arquitectura glandular de la próstata. Primero se da una clasificación entre 1 y 5 al patrón más dominante, y después al segundo patrón más prevalente. Los grados se suman para obtener la puntuación de Gleason, que va de 2 a 10. Se consideran de mal pronóstico a partir de 7 y de buen pronóstico los menores.

El grado indica el progreso de la diferenciación glandular, es decir, el grado 1 indica tumores bien diferenciados, mientras que el 5 es un tumor pobremente diferenciado. La puntuación de Gleason da una idea sobre el pronóstico y la progresión del tumor.

Además, se detallan los conceptos de Neoplasia intraepitelial prostática (PIN) que es una lesión precursora reconocida del CaP y proliferación acinar focal atípica lo cual son alteraciones sin todas las características definitorias del adenocarcinoma o bien en el número de acinas no es suficiente para el diagnóstico de Cáncer. Es indicación de Re biopsia (45-60% positivas). (Enrique Broseta, 2016)

7.4.5 Diagnostico.

Diagnostico Clínico:

Antígeno Prostático Específico (PSA)

Es una serina- proteasa producida casi exclusivamente por las células epiteliales prostáticas. Es específica para el órgano, pero no específica de cáncer. Es una prueba diagnóstica objetiva de rutina para establecer la sospecha de CaP, siendo la que posee el mayor valor predictivo de la enfermedad por sí misma. La determinación de la concentración de PSA sérico ha revolucionado el diagnóstico del CaP.

Las concentraciones séricas pueden aumentar en presencia de hiperplasia benigna de próstata (HBP), prostatitis y otras enfermedades no malignas. Además, se considera que a más edad y mayor volumen prostático pueden aparecer niveles de PSA elevados sin que hubiera presencia de un cáncer de próstata. (Enrique Broseta, 2016)

Usando un umbral de PSA de 4 ng/ml se pueden detectar el 70-80% de los tumores, aunque la precisión es mucho mayor si se emplean umbrales específicos de edad.

Entre el 65% y el 90% del PSA circula ligado a proteínas, mientras que el resto constituye el PSA libre (no ligado), este último es mayor en casos de HBP y menor en CP. La determinación de esta fracción libre permite distinguir el cáncer de próstata de procesos benignos; en pacientes con una concentración de PSA de 4-10 ng/mal, el porcentaje de PSA libre es un factor pronóstico independiente del cáncer de próstata, y un valor del punto de corte del PSA libre inferior al 25% permite detectar el 95% de los cánceres, al tiempo que evita un 20% de las biopsias innecesarias.

La velocidad de PSA es el incremento de la concentración de PSA en el tiempo. Un incremento anual de 0,75 ng/mal o superior se ha relacionado con la presencia de CP, en especial en aquellos que elevan su PSA por encima de 4 ng/mal. Otra medida disponible es el PSA-densidad (en relación con el volumen de la próstata). (Enrique Broseta, 2016)

Tacto rectal (TR)

La mayoría de los CaP se localizan en la zona periférica de la próstata, aunque sólo algunos pueden ser detectados con un tacto rectal (TR), cuando el volumen es de 0,2mL o mayor. Un TR sospechoso con o sin un nivel alto de PSA, es indicativo para la realización de una biopsia de próstata, con independencia del PSA. En el 18% de los pacientes, el CaP es detectado únicamente por un TR sospechoso, independientemente de su valor de PSA. La sensibilidad del TR es del 44% y la especificidad del 68% y el valor predictivo positivo del 46%. Existen cánceres que bien por su pequeño tamaño o bien porque se hallan situados en zonas internas no palpables resultan indetectables mediante una exploración digital. (Enrique Broseta, 2016)

Diagnóstico por imagen:

Ecografía transrectal y técnicas basadas en ultrasonido

El Ultrasonido transrectal estándar no es confiable para detectar CaP (Smeenge, 2012) y el rendimiento diagnóstico de biopsias adicionales realizadas sobre las lesiones hipoecoicas es insignificante. Nuevas modalidades ecográficas como micro-Doppler, ecografía con contraste de ecoelastografía o micro-ultrasonido de alta resolución proporcionó hallazgos preliminares prometedores, ya sea solos o combinados con los llamados 'Estudios multiparamétricos'. Sin embargo, estas técnicas todavía tienen una aplicabilidad clínica limitada debido a la falta de estandarización, falta de evaluación a gran escala de la variabilidad entre lectores y resultados poco claros en las zonas de transición. (Correas, 2021)

Imagen de resonancia magnética multiparamétrica

Rendimiento de la resonancia magnética multiparamétrica en la detección de CaP: correlación con las muestras obtenidas de las biopsias realizadas; muestra que la resonancia magnética tiene una buena sensibilidad para la detección y localización de lesiones en cáncer

de próstata, especialmente cuando su diámetro es mayor de 10 mm. Esta buena sensibilidad fue confirmada además en pacientes que se sometieron a biopsias de plantilla. En un metaanálisis Cochrane reciente que comparó la resonancia magnética con las biopsias de plantilla (> 20 núcleos) en entornos sin biopsia previa y biopsia repetida, la resonancia magnética tuvo un conjunto sensibilidad de 0,91 (IC del 95%: 0,83 a 0,95) y una especificidad combinada de 0,37 (IC del 95%: 0,29 a 0,46) para el grado ISUP > 2 cánceres. Para los cánceres de grado ISUP > 3, la sensibilidad y la especificidad combinadas de la resonancia magnética fueron superior al 95%. (Johnson, 2019.)

7.4.6 Clasificación del Cáncer de próstata

Para tener una adecuada caracterización del estadio clínico de los pacientes se implementa un sistema de clasificación de tumores en pacientes con un resultado clínico similar. Esto permite el diseño de ensayos clínicos en poblaciones de pacientes relativamente homogéneas, la comparación de datos clínicos y patológicos obtenidos de diferentes hospitales en todo el mundo, y el desarrollo de recomendaciones para el tratamiento de estas poblaciones de pacientes. A lo largo de estas Directrices, en 2017 se actualizó la Clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) para la estadificación del CaP y el grupo de riesgo de la EAU. (Brierley, 2017) (EAU, 2021)

Clasificación TMN

Para determinar la extensión de la enfermedad se emplea el sistema TNM, actualmente la versión vigente es la 8ª, publicada en el año 2017 (Brierley JD, 2017), como se muestra en la tabla a continuación:

Clasificación TNM del cáncer de próstata 8ª edición

T – Tumor primario (establecido por tacto rectal)

TX	El tumor primario no puede ser valorado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente no palpable
T1a	Tumor como hallazgo histológico incidental en $\leq 5\%$ del tejido resecado
T1b	Tumor como hallazgo histológico incidental en $\geq 5\%$ del tejido resecado
T1c	Tumor identificado por biopsia con aguja fina (ante un PSA elevado)
T2	Tumor palpable pero confinado a la próstata
T2a	Tumor que afecta la mitad de un lóbulo prostático o menos
T2b	Tumor que afecta más de la mitad de un lóbulo
T2c	Tumor que afecta ambos lóbulos prostáticos
T3	Tumor extendido a través de cápsula prostática
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor invade las vesículas seminales
T4	El tumor invade la vejiga urinaria, está fijo a la pared de la pelvis o bien invade estructuras cercanas

N – Afectación ganglionar pélvica*

NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales

M – Metástasis a distancia**

M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Hueso
M1c	Otras localizaciones

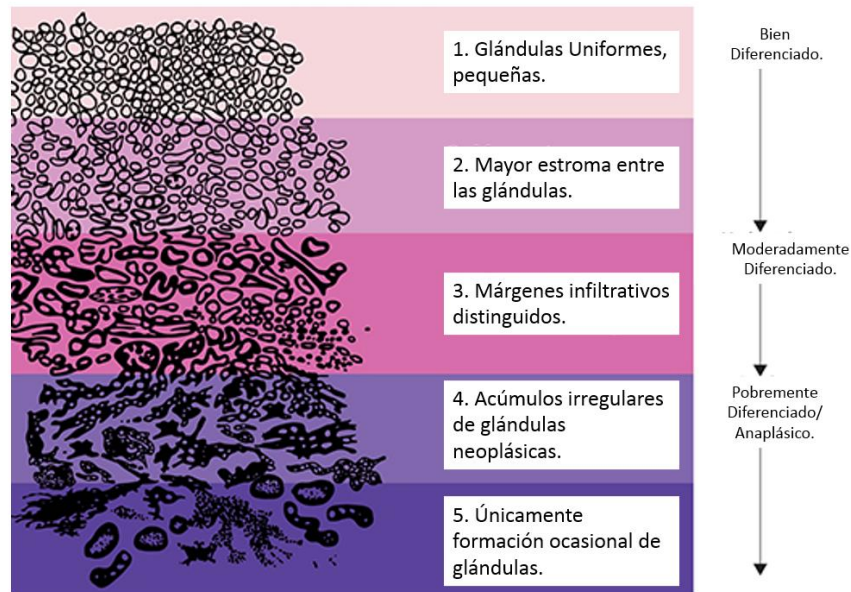
PSA: antígeno prostático específico.

*Metástasis $\leq 0,2$ cm pueden ser identificadas como pNmi. **Si existen metástasis en más de una localización se utilizará la clasificación más avanzada.

Grado Histológico de Gleason (GS)

El GS constituye el parámetro histológico más importante en la estadificación del cáncer de próstata. Se obtiene del sumatorio del primer patrón de crecimiento dominante y el segundo patrón de crecimiento tumoral dominante en la muestra obtenida mediante biopsia prostática, otorgándose una puntuación de 1 a 5 en función de su grado de diferenciación. (JI, 2014)

A continuación, se detallan los cambios morfológicos más característicos de dicho grado histológico de Gleason:



Por otro lado, en el año 2014 en la conferencia de consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) se adoptó un nuevo sistema de gradación basado en la GS que complementa la información aportada por este. (JI, 2014)

Sistemas de estadificación del cáncer de próstata: gradación de Gleason y escala de la *International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014*

Escala de Gleason	ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
9-10	5

Grupos de Riesgo EUA 2021

Teniendo en cuenta los parámetros mencionados, se han elaborado diferentes clasificaciones pronosticas del cáncer de próstata que clasificaba a los pacientes en 3 grupos de riesgo, que se detallan a continuación:

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Dichas escalas nos permiten optimizar el manejo de los pacientes, lograr tener una orientación en cuanto al manejo médico y quirúrgico, teniendo las herramientas para mejorar las opciones disponibles para cada paciente y lograr mejor calidad de vida y resultados oncológicos en el paciente.

7.4.6 Tratamiento

Los tumores confinados a la glándula prostática se tratan habitualmente mediante técnicas radicales tanto quirúrgicas como basadas en radioterapia. Así, por ejemplo, los tumores de bajo grado podrían tratarse mediante prostatectomía radical o mediante braquiterapia o radioterapia externa. Los tumores de intermedio y alto grado se tratarán en la mayor parte de los casos con una combinación de diferentes modalidades de tratamiento. En casos seleccionados de intermedio o bajo grado, siempre atendiendo a las características del paciente y a las propias del tumor, se podrá considerar la vigilancia activa como alternativa de tratamiento. (I. Nalda Ariza, 2021)

La elección de tratamiento es compleja, dadas las múltiples opciones que existen y la ausencia de estudios aleatorizados que comparen el beneficio de unas respecto a otras. Por lo tanto, la decisión final será tomada de forma multidisciplinar, atendiendo a las recomendaciones de las diferentes guías de sociedades científicas, así como a los deseos del paciente que previamente ha de conocer las complicaciones derivadas de cada técnica.

Terapia diferida

Debido al cribado realizado mediante PSA, en el cáncer de próstata se observa una elevada tasa de sobrediagnóstico y sobretratamiento en pacientes con tumores indolentes, por lo que en este tipo de pacientes existe la alternativa de un tratamiento conservador. Dentro de la terapia diferida se entienden dos contextos: a) la actitud expectante (watchful waiting), con carácter paliativo, destinada a pacientes que no recibirán posteriormente tratamiento radical y b) la vigilancia activa.

La vigilancia activa se define como una actitud de abstención terapéutica y seguimiento estrecho mediante monitorización de PSA, realización de biopsias y control seriado con pruebas de imagen; si se producen alteraciones en alguno de estos parámetros se ofrecerá al paciente el paso a técnicas de tratamiento radical. Este tipo de manejo se considera una alternativa para aquellos pacientes con enfermedad indolente y subclínica, especialmente pacientes de muy bajo riesgo (GS igual o menor a 6, PSA menor de 10 ng/ml y estadio T1c-T2a), aunque también en casos seleccionados de pacientes con riesgo intermedio. (Cooperberg MR, 2011)

Prostatectomía radical

El tratamiento radical quirúrgico del cáncer de próstata es la prostatectomía radical, en la que se busca la resección de la totalidad de la glándula prostática, así como de las vesículas seminales, asociada en determinados casos a la extirpación de las cadenas ganglionares adyacentes. El objetivo de la intervención es la exéresis de la enfermedad, preservando en la medida de lo posible la contención urinaria y la función sexual, para lo que se aplican alternativas de cirugía mínimamente invasiva mediante laparoscopia tanto con asistencia robótica como convencional.

Las principales complicaciones de la prostatectomía radical son las siguientes:

1. La incontinencia urinaria, experimentada en mayor o menor grado por la mayoría de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, con recuperación progresiva en los meses sucesivos a la intervención: se recomienda su tratamiento con rehabilitación de suelo pélvico con diferentes resultados. (Coelho RF, 2010)
2. La disfunción eréctil, cuya recuperación dependerá tanto de la técnica quirúrgica (con menor incidencia en pacientes en los que se preservan las bandeletas neurovasculares) como de la edad del paciente, con mayores tasas de recuperación en pacientes más jóvenes con buena función sexual previa a la cirugía.
3. Con menor incidencia, se describen casos de estenosis uretral tras la intervención quirúrgica.

El papel de la linfadenectomía pélvica es controvertido. Su utilidad radica en su valor para la estadificación y pronóstico de la enfermedad, por lo que podría ser omitida en aquellos pacientes de bajo riesgo, dadas las comorbilidades presentadas tras la extirpación de cadenas ganglionares. La linfadenectomía pélvica se limita a la fosa obturatriz circunscrita por la vena ilíaca externa, conducto femoral y la bifurcación de la arteria ilíaca común. Dada su utilidad, se debe individualizar su indicación mediante nomogramas preoperatorios, pudiendo ser excluida en aquellos pacientes con una probabilidad menor del 2% de afectación ganglionar. Sin embargo, no existe evidencia de que la realización de linfadenectomía pélvica tenga repercusión en la supervivencia de los pacientes. (Fossati N, 2017)

Existen otras técnicas menos invasivas para el tratamiento focal de tumores pequeños en estadios precoces. Algunas de estas técnicas son: la crioterapia, el ultrasonido de alta frecuencia (HIFU por sus siglas high intensity focused ultrasound), la ablación intersticial mediante láser o la termoterapia prostática, actualmente pendientes de validación dado que carecen de evidencia para su recomendación como alternativa a la cirugía prostática.

Radioterapia

La radioterapia externa emplea radiaciones ionizantes en el tratamiento de diferentes tumores sólidos. En el contexto del cáncer de próstata localizado tiene un papel fundamental en el tratamiento con intención radical con aplicación en todos los grupos de riesgo. Existen diferentes modalidades de tratamiento con radioterapia: EBRT (External Beam Radiation Therapy) que constituye la modalidad más comúnmente empleada, braquiterapia y prontoterapia.

Dentro de las técnicas de EBRT se engloban la IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), la SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) y la radioterapia hipofraccionada. Estas técnicas se basan en diferentes sistemas de planificación tridimensional para modular la radiación que alcanza tanto la glándula prostática como los tejidos adyacentes, buscando una mayor concentración de dosis en las áreas a tratar a expensas de una menor toxicidad.

El uso concomitante de ADT y radioterapia ha sido ampliamente estudiado, con resultados que demuestran el beneficio de la combinación frente al uso de radioterapia en monoterapia.

La braquiterapia consiste en la implantación eco guiada de semillas radiactivas en la glándula prostática, temporal o permanentemente, permitiendo la administración de elevadas dosis de radiación de forma más localizada, minimizando la toxicidad en áreas circundantes. (I. Nalda Ariza, 2021)

Tanto la prostatectomía como la radioterapia presentan un perfil de toxicidad diferente, con mayor afectación intestinal y desarrollo de diarrea en el caso de la radioterapia, pero con menores tasas de incontinencia urinaria y disfunción sexual que la cirugía.

Seguimiento tras tratamiento radical

Tras la aplicación de un tratamiento con intención radical, el seguimiento de los pacientes se realiza vigilando la evolución clínica, los niveles de PSA y el TR. Inicialmente el seguimiento será cada 3 meses, posteriormente semestral y luego anual. En los pacientes sometidos a prostatectomía radical el valor del PSA debe ser indetectable trascurridas 4-6 semanas tras la intervención. Cualquier valor posterior debe ser entendido como persistencia de la enfermedad, tanto a nivel local como posible micro metástasis, o como recidiva bioquímica.

Se define como recidiva bioquímica posquirúrgica la presencia de un PSA igual o superior a 0,2 ng/ml confirmado en dos determinaciones consecutivas.

En aquellos pacientes que han recibido radioterapia como tratamiento radical, no existe un valor óptimo de PSA tras el tratamiento, aunque se considera que un nadir de PSA inferior a 0,5 ng/ml se asocia a un mejor pronóstico. En estos pacientes, la recidiva bioquímica se define como la presencia de un PSA igual o superior a 2 ng/ml sobre el valor nadir. (Ray ME, 2006)

La prostatectomía radical puede constituir una opción de rescate en pacientes que presenten recaída bioquímica tras un tratamiento radical con radioterapia.

Terapia de deprivación androgénica

Desde que en 1941 Huggins y Hodges evidenciaran el beneficio de la castración quirúrgica asociada al tratamiento con estrógenos en pacientes con cáncer de próstata metastásico, las maniobras hormonales de deprivación androgénica se han convertido en el pilar fundamental del tratamiento de la enfermedad avanzada.

Actualmente, la deprivación androgénica se lleva a cabo mediante castración química, con el uso de agonistas y antagonistas de LHRH. El mecanismo de acción de los agonistas o análogos de LHRH reside en una activación inicial de receptores de LHRH, causando un aumento de los niveles de testosterona por el aumento en la producción de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) que posteriormente se ven suprimidas por agotamiento. Para evitar este fenómeno flare de testosterona se debe administrar, previo al análogo de LHRH, un tratamiento temporal con un antiandrógeno periférico que bloquea el receptor hormonal. El bloqueo hormonal exclusivo con análogos de LHRH se conoce como bloqueo hormonal simple. Algunos de estos análogos son goserelina, acetato de leuprorelina, triptorelina y acetato de buserelina.

Entre los principales efectos adversos derivados del uso de ADT se encuentran los sofocos, la ginecomastia, la disfunción eréctil y la pérdida de libido, debilidad, pérdida de masa muscular y ósea, anemia, labilidad emocional y depresión.

Por otro lado, el bloqueo hormonal completo consiste en combinar de forma prolongada el efecto de los análogos de LRHR con antiandrógenos periféricos. Estos antiandrógenos bloquean el receptor de andrógeno impidiendo la unión de testosterona. Los antiandrógenos clásicos son bicalutamida, flutamida y acetato de ciproterona.

Otros tratamientos hormonales de nueva generación incluyen: Abiraterona, Enzalutamida, Apalutamida, Darolutamida; estas se incluyen en el manejo del paciente sensible a la castración y resistente a la castración para lograr mejores resultados oncológicos.

Quimioterapéuticos utilizados en cáncer de próstata.

Docetaxel es un fármaco antineoplásico perteneciente al grupo de los taxanos con actividad antimicrotúbulo, cuyo mecanismo de acción radica en la alteración del ensamblaje de tubulina, interfiriendo en el desarrollo celular.

Cabazitaxel. Perteneciente a la misma familia farmacológica que docetaxel, cabazitaxel es un fármaco antineoplásico con actividad antimicrotúbulo, aprobado para el tratamiento de segunda línea en el CPRCm. (I. Nalda Ariza, 2021)

8. Material y método

Área de Estudio:

El estudio se realizó en el Servicio de Urología del Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca, Departamento de Managua, Nicaragua.

Tipo de Estudio

De acuerdo al método de investigación el presente estudio es observacional, de acuerdo al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo, por el periodo y secuencia del estudio es transversal y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es analítico.

Universo

El universo del estudio estuvo conformado por pacientes a los cuales se les realizó diagnóstico de cáncer de próstata, manejados en el servicio de Urología del Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca, Departamento de Managua, Nicaragua, en el periodo comprendido de septiembre 2015 a septiembre 2018.

Muestra

Fue de tipo no probabilístico, tipo por conveniencia, se tomó el 100% de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Tamaño del universo: 91 pacientes.

Tamaño de la muestra: 57 pacientes.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata diagnosticados durante el periodo de estudio en la unidad.
2. Pacientes que tengan al menos dos notas de seguimiento y control posterior al diagnóstico.
3. Pacientes los cuales continuaron seguimiento en la unidad.
4. Paciente con expedientes clínicos completos.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata no diagnosticados en esta unidad.
2. Pacientes que no cuenten con al menos dos notas de control y seguimiento posterior al diagnóstico.
3. Pacientes los cuales no continuaron seguimiento en nuestra unidad.
4. Paciente con expedientes clínicos incompletos.
5. Paciente los cuales no se encuentre el expediente clínico en el área de archivo de esta unidad.

Unidad de Análisis

Pacientes con diagnóstico de Novo de cáncer de próstata manejados en el servicio de Urología del Hospital Antonio Lenin Fonseca durante el período de septiembre 2015 a septiembre 2018, los cuales tuvieron seguimiento registrados en el expediente clínico en nuestra unidad.

Fuente de información

Secundaria, mediante la revisión de expedientes clínicos para obtener la información.

Técnicas y procedimientos

Para obtener la información realizaron las siguientes actividades:

1. Se hicieron coordinaciones con las autoridades hospitalarias, para un desarrollo óptimo de la investigación en cada uno de los procesos del mismo.
2. Se elaboro un instrumento de recolección de la información, donde se recopilo las variables de los objetivos específicos del presente estudio, se realizaron pruebas pilotos previo a la recolección de información del estudio.
3. Se revisaron expedientes clínicos que cumplieron los criterios de inclusión y se les aplico el instrumento de recolección de información con el fin de recolectar todas las variables en estudio.

Plan de análisis

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento será introducida en una base de datos utilizando el programa SPSS 24.0 versión para Windows (SPSS Inc). Se representarán los resultados en tablas y gráficos.

Se realizaron pruebas de hipótesis a través de la prueba de chi cuadrado y prueba de log- Rank, trazando curvas de supervivencia a partir de los resultados.

Consideraciones éticas

El presente estudio no modificará ninguna conducta de los pacientes en estudio, los datos serán obtenidos del expediente clínico y sin contacto directo con los pacientes; no amerito consentimiento informado, como toda investigación médica, prevaleció el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los pacientes de acuerdo a la Ley General de Salud.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI)

Objetivo Específico Nº 1	Variable Conceptual	Subvariables, Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
Determinar las características sociodemográficas	Conjunto de características biológicas, Socioeconómicas, culturales que están presentes en la población sujeta a estudio	Edad	Años cumplidos por los pacientes al momento de realizar las mediciones	Ficha de Recolección de información	Cuantitativa Discreta	1. 35 a 50 años 2. 50 a 65 años 3. > 65 años
		Procedencia	Origen o área geográfica de donde una persona	Ficha de Recolección de información		Cualitativa Dicotómica

			vive habitualmente			
		Profesión	Actividad realizada por el paciente.	Ficha de Recolección de información.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obrero. 2. Agricultor. 3. Comerciante. 4. Técnico. 5. Profesional.
		Raza	Conjunto de características étnicas que diferencian a la población de un diferente espacio geográfico.	Ficha de Recolección de información	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mestizo. 2. Blanco. 3. Negro. 4. Misquito 5. Otros.

Objetivo Específico N° 2	Variable Conceptual	Subvariables, Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
Describir el estadio clínico al momento del diagnóstico encontrados en la población de estudio.	Características clínicas presente en los pacientes en estudio, referente al cáncer de próstata al momento del diagnóstico de la enfermedad.	Peso Prostático.	Diámetros adquiridos al medir la próstata por Ecografía.	Ficha de Recolección de información	Cuantitativa Continua	1. Peso en Gramos.
		Valor de PSA	Valores resultantes al medir pasa total del paciente.	Ficha de Recolección de información.	Cuantitativa Continua	1. Valor del PSA Total.
		Escala de Gleason	Escala basada en la arquitectura histológica distinguidas en el tumor.	Ficha de Recolección de información.	Cuantitativa discreta.	1. Valor del patrón primario. 2. Valor del patrón Secundario.

		TMN	Sistema de estadiaje en patologías neoplásicas que nos brinda información del grado de extensión del tumor (T), afectación ganglionar (N) y metástasis(M).	Ficha de Recolección de información.	Cuantitativa discreta.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Valor De T 2. Valor de N 3. Valor De M
		Escala de la Sociedad Internacional de Patología Urológica	Escala pronostica basada en Escala de Gleason, para estratificar el grupo de riesgo del paciente.	Ficha de Recolección de información.	Cuantitativa discreta.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado de la ISUP.
		Extensión del tumor.	Grado de avance del cáncer de próstata a nivel local del tumor.	Ficha de Recolección de información	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Localizado. 2. Localmente Avanzado.

Objetivo Específico N° 3	Variable Conceptual	Subvariables, Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
Identificar los grupos de riesgo en cáncer de próstata al momento del diagnóstico de los pacientes en estudio.	Estratificación de grupos de Riesgo desarrollado por la EUA en pacientes con cáncer de próstata.	Grupos de Riesgo	Escala pronostica en la cual se dividen los pacientes con cáncer de próstata en base a los hallazgos encontrados en el PSA/ Gleason/ TMN.	Ficha de Recolección de información .	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Riesgo bajo. 2. Riesgo Intermedio. 3. Riesgo Alto.

Objetivo Específico N° 4	Variable Conceptual	Subvariables, o Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
Detallar la conducta terapéutica recibida por los pacientes en estudio.	Conducta terapéutica tanto curativa como no curativa recibida por el paciente en sus diferentes modalidades.	Conducta Terapéutica.	Procedimiento médico o quirúrgico realizado en el paciente de tipo curativo y no curativo según el estadio clínico del paciente.	Ficha de Recolección de información.	Cualitativa politémica	1. Terapia no curativa: Supresión hormonal química. Supresión Hormonal quirúrgica. Supresión Hormonal combinada. Radioterapia de rescate. Quimioterapia. RT/QT 2. Terapia curativa Radioterapia Prostatectomía Radical.

Objetivo Específico N° 5	Variable Conceptual	Subvariables, o Dimensiones	Variable Operativa o Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información	Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
Correlacionar la supervivencia global y libre de progresión a 3 años con el grupo de riesgo encontrado en los pacientes en estudio.	Relación existente entre la supervivencia global y libre de progresión de enfermedad con los grupos de riesgos en cáncer de próstata	Supervivencia Global	Cantidad de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó la enfermedad.	Ficha de Recolección de información.	Cualitativa dicotómica.	1. Vivo 2. Fallecido
	luego de 3 años.		Tiempo en meses de seguimiento al paciente	Ficha de Recolección de información.	Cuantitativa Continua.	1. Tiempo de seguimiento.

		Supervivencia libre de progresión.	Cantidad de pacientes libres de progresión desde que comenzó la enfermedad.	Ficha de Recolección de información.	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none">1. Progresión Química.2. Progresión clínica.
--	--	------------------------------------	---	--------------------------------------	------------------------	---

9. Resultados

En el estudio sobre Supervivencia global y libre de progresión a tres años en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata según grupos de riesgo atendidos en el servicio de Urología del Hospital Antonio Lenin Fonseca durante el período de septiembre 2015 a septiembre 2018, se encontraron los siguientes resultados:

Características sociodemográficas de los pacientes en estudio.

La tabla 1 muestra el grupo etario de > 65 años representaron el 86 % de los pacientes en estudio siendo este el grupo mayoritario, seguido de un 12.3 % en los grupos de 50 a 65 años y con un 1.8 % de pacientes en el grupo etario de 35 a 50 años; teniendo una media de edad de 72.12 años, con un mínimo de 47 años al diagnóstico y un máximo de 91 años.

Grupos Etarios						
		Frecuencia	Porcentaje	Media	Mínimo	Máximo
Grupos Etarios	35 a 50 años	1	1.8			
	50 a 65 años	7	12.3	72.12	47	91
	> 65 años	49	86.0			
	Total	57	100.0			

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla 2 nos evidencia la procedencia de los pacientes, encontrando que en un 59.6% de los pacientes son de área urbana y un 40.4 % de los pacientes de procedencia rural.

Tabla 2. Procedencia

		Frecuencia	Porcentaje
Procedencia	Urbano	34	59.6
	Rural	23	40.4
	Total	57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla 3 nos aporta en cuanto a la profesión se encontraron un 43.9 % de los pacientes eran obreros, un 35.1 % agricultores, un 15.8% de los pacientes eran comerciantes, un 3.5 % profesionales y solo un 1.8% eran técnicos.

Tabla 3. Profesión

		Frecuencia	Porcentaje
Profesión	Obrero	25	43.9
	Agricultor	20	35.1
	Comerciante	9	15.8
	Técnico	1	1.8
	Profesional	2	3.5
	Total	57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla 4 nos aporta en cuanto a la raza de los pacientes encontrando un 96.5 % de los pacientes eran mestizos y un 3.5 % de origen misquitos.

Tabla 4. Raza

		Frecuencia	Porcentaje
Raza	Mestizo	55	96.5
	Misquito	2	3.5
	Total	57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos

Estadio clínico al momento del diagnóstico encontrados en la población de estudio.

La tabla 5 nos muestra el peso prostático en los pacientes en estudio se encontró que, de los 57 pacientes, la media de peso prostático se encontró en 66.15 gramos, con una mediana de 60 gramos, con un peso prostático mínimo de 21 gramos y un peso máximo de 183 gramos.

Tabla 5. Peso Prostático

N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
57	66.15	60.00	21	183

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla 6 detalla el valor de Psa que se encontró en lo pacientes en estudio con una media de 78.20 ng/ml, una mediana de 29.48 ng/ml, con valores máximo de 1000 ng/ml y valores mínimos de 1.72 ng/ml.

Tabla 6. Valor de PSA

N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
57	78.2018	29.4800	1.72	1000.00

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla 7 se detalla los grupos según el valor de Psa en los pacientes en estudio, se encontró que un 59.6% de los pacientes tenían Psa > 20ng/ml, un 29.5 % con valores de Psa con valores entre 10 – 20 ng/ml y solo un 10.5 % de los pacientes con Psa < a 10 ng/ml.

Tabla 7. Grupos de Valores del PSA

	PSA	Frecuencia	Porcentaje
Grupo de PSA	< 10 ng/ml	6	10.5
	10 - 20 ng/ml	17	29.8
	>20 ng/ml	34	59.6
	Total	57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla 8 se representa el valor de Gleason predominante en los resultados de biopsias de los pacientes en estudio, encontrando un 24.6 % de Gleason 4+3:7, un 19.3 % de Gleason 4+5: 9, seguido de un 12.3% para los Gleason 5+4: 9 y 5 +5: 10; en menor cantidad un 8.8 % Gleason 4+4: 8 y por último un 7 % para el Gleason 3+4: 7.

Escala de Gleason			
	Gleason	Frecuencia	Porcentaje
Escala de Gleason	Gleason 3+3:6	9	15.8
	Gleason 3+4: 7	4	7.0
	Gleason 4+3:7	14	24.6
	Gleason 4+4:8	5	8.8
	Gleason 4+5: 9	11	19.3
	Gleason 5+4: 9	7	12.3
	Gleason 5+5: 10	7	12.3
	Total	57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla 9 se evidencian los estadios TMN de los pacientes en estudio, se puede evidenciar que el 64.91% de los pacientes no tenían metástasis al momento del diagnóstico, un 35.1 % presentaban metástasis al diagnóstico y de estos un 5.2 % presentaban nódulos y metástasis al diagnóstico, se identificó que la extensión tumoral más predominante fue T2c con un 35%, seguido de un 21 % es estadio T3a, un 14 % de los pacientes se encontraban en un estadio T4 de estos solo un 1.75 % (1 Paciente) no presentaba metástasis a distancia o ganglionar; aparte se encontró un 19.2 % en estadio T2b, un 7 % en estadio T2a y 1.75% en T1a los cuales se encontraban todos sin datos de Metástasis.

Tabla 9. Estadía del TMN

Recuento			Extensión Tumoral							Total
Extensión			T1a	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4	
N Metástasi O s	Ganglionar	M 0	1	4	11	16	3	1	1	37
		M 1b Hueso	0	0	0	1	7	0	3	11
		M 1c Otras localizaciones	0	0	0	3	2	0	1	6
Total			1	4	11	20	12	1	5	54
N Metástasi 1 s		M 1b Hueso							2	2
		M 1c Otras localizaciones							1	1
	Total								3	3

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla 10 se logra identificar que el 43.9% de los pacientes tenían un grado V de la ISUP, seguido de un 24.6% con grado II, un 15.8 % con grado I, y en menor medida se encontró grado IV en un 8.8 % y grado en un 7 %.

Grado de ISUP			
	Frecuencia	Porcentaje	
Grado ISUP	Grado I	9	15.8
	Grado II	4	7.0
	Grado III	14	24.6
	Grado IV	5	8.8
	Grado V	25	43.9
Total		57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla 11 se detalla la extensión del tumor a nivel prostático encontrando que un 63.16 % de los tumores se encontraban localizados y un 36.84 % se encontraban localmente avanzado.

Tabla 11. Extensión del Tumor a Nivel Prostático.

	Tumor	Frecuencia	Porcentaje
Extensión del Tumor	Localizado	36	63.2
	Localmente Avanzado	21	36.8
	Total	57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grupos de riesgo en los pacientes en estudio.

En la table 12 se detallan los grupos de riesgo en cáncer de próstata presente en los pacientes estudiados, encontrando un 71.9% de los pacientes con riesgo alto, seguido de un 19.3 % con riesgo intermedio y solo un 8.8 % de los pacientes se encontró con riesgo bajo.

Tabla 12. Grupos de Riesgo en Cáncer de Próstata.

	Riesgo	Frecuencia	Porcentaje
Grupos de Riesgo	Riesgo Bajo	5	8.8
	Riesgo Intermedio	11	19.3
	Riesgo Alto	41	71.9
	Total	57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grupos de riesgo en los pacientes en estudio.

La tabla 13 enumeramos los tipos de tratamientos recibidos por los pacientes en estudio, encontrando que el 84.2 % recibieron tratamiento no curativo y un 15.8% recibieron tratamiento de tipo curativo.

Tabla 13. Tipo de Tratamiento Recibido

		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de Tratamiento Recibido	Tratamiento No Curativo	48	84.2
	Tratamiento Curativo	9	15.8
	Total	57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla 14 se detalla del total de pacientes en estudio el tipo de terapia no curativa que recibieron encontrando un 42 % de los pacientes recibieron supresión hormonal quirúrgica, seguido de un 19.5 % los cuales recibieron terapia paliativa, un 10.5 la combinación de radioterapia y terapia deprivación androgénica, un 7.1 % para supresión hormonal combinada y solo un 5.3% recibieron quimioterapia.

Tabla 14. Tipo de Terapia no Curativa

		Frecuencia	Porcentaje
Terapia no Curativa	Supresión hormonal Quirúrgica	24	42
	Supresión hormonal Combinada	4	7.1
	Quimioterapia	3	5.3
	RT/ ADT	6	10.5
	Paliativo	11	19.3
	Total	48	84.2

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla 15 se describen del total de pacientes la proporción a los cuales que se les brindo terapia de tipo curativa, en los cuales un 12.3 % se les hizo prostatectomía radical y solo un 3.5 recibieron radioterapia curativa.

Tabla 15. Tipo de Terapia Curativa

		Frecuencia	Porcentaje
Terapia Curativa	Radioterapia	2	3.5
	Prostatectomía Radical	7	12.3
	Total	9	15.8

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Correlacionar la supervivencia global y libre de progresión a 3 años con el grupo de riesgo encontrado en los pacientes en estudio.

En la tabla 16 se presenta el porcentaje de pacientes vivos en un 57.9% en comparación con los muertos que sumaron un 42.1 %.

Tabla 16. Estado del Paciente

		Frecuencia	Porcentaje
Estado del Paciente	Vivo	33	57.9
	Muerto	24	42.1
	Total	57	100.0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la Tabla 17 se describe la media de supervivencia global estimada para los pacientes en estudio encontrando una media de 36.68 meses, con un error estándar del 3.04, cuyo límite inferior es del 30.72 meses y superior de 42.63 meses con un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 17. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de Confianza de 95%	
		Límite Inferior	Límite Superior
36.680	3.040	30.722	42.638

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla 18 nos indica la media en meses del seguimiento a los pacientes en estudio, encontrando una media de 26.04 meses y una mediana de 26 meses, se estima una moda de 12 meses, con un mínimo de meses de seguimiento de 1 mes y máximo 56 meses.

Tabla 18. Tiempo de Seguimiento en Meses

N	Media	Mediana	Moda	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
Pacientes	26.04	26.00	12	16.356	1	56

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla 19, se describe la media para el tiempo de supervivencia libre de progresión estimando 52.01 meses con una desviación estándar de 1.983, con un límite inferior de 48.13 meses y un límite superior de 55.904 meses con un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 19. Medias para el tiempo de supervivencia libre de progresión.

Estimación	Desv. Error	Intervalo de Confianza de 95%	
		Límite Inferior	Límite Superior
52.019	1.983	48.133	55.904

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

En la tabla 20, se detallan los pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad por cáncer de próstata, del total de pacientes vivos durante el estudio se encontró un 14.7 % de paciente que tuvieron progresión de la enfermedad; de estos un 8.82 % tuvieron progresión química y un 5.88 % progresión clínica de la enfermedad; solo en un 5.88 % de los casos se dio tanto progresión clínica y química de la enfermedad.

Tabla 20. Progresión de la Enfermedad química y Clínica en Cáncer de Próstata

Progresión de la Enfermedad			Progresión Clínica		Total
			Si	No	
Si	Progresión Química	Si	2	1	3
	Total		2	1	3
No	Progresión Química	No	3	28	31
	Total		3	28	31
Total	Progresión Química	Si	2	1	3
		No	3	28	31
Total			5	29	34

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La tabla 21 se evidencia la sobrevivida de los pacientes en estudio relacionada con los grupos de riesgo, identificando que en el grupo de riesgo bajo e intermedio no se evidenciaron casos de muertes, con buenos periodos de seguimiento, en el caso de del grupo de alto riesgo se encuentran todos los casos de mortalidad representando un 58.53 % de todo el grupo de alto riesgo, además se evidencia pocos meses de seguimiento en dicho grupo.

Tabla 21. Supervivencia Según Grupos de Riesgo en Cáncer de Próstata

Grupos de Riesgo	Meses de seguimiento	Estado	Estimación	Desv. Error	Proporción	N	N
					acumulada que sobrevive en el tiempo	eventos acumulados	casos rest antes
Riesgo Bajo	1	23.000	Vivo	.	.	0	4
	2	36.000	Vivo	.	.	0	3
	3	38.000	Vivo	.	.	0	2
	4	39.000	Vivo	.	.	0	1
Riesgo Intermedio	1	12.000	Vivo	.	.	0	10
	2	18.000	Vivo	.	.	0	9
	3	26.000	Vivo	.	.	0	8
	4	29.000	Vivo	.	.	0	7
	5	36.000	Vivo	.	.	0	6
	6	36.000	Vivo	.	.	0	5
	7	37.000	Vivo	.	.	0	4
	8	40.000	Vivo	.	.	0	3
	9	48.000	Vivo	.	.	0	2
	10	48.000	Vivo	.	.	0	1
Riesgo Alto	1	1.000	Muerto	.976	.024	1	40
	2	3.000	Muerto	.951	.034	2	39
	3	4.000	Muerto	.927	.041	3	38
	4	5.000	Muerto	.	.	4	37
	5	5.000	Muerto	.878	.051	5	36
	6	6.000	Muerto	.	.	6	35
	7	6.000	Muerto	.	.	7	34

8	6.000	Muerto	.	.	8	33
9	6.000	Muerto	.780	.065	9	32
10	7.000	Muerto	.	.	10	31
11	7.000	Muerto	.732	.069	11	30
12	8.000	Muerto	.	.	12	29
13	8.000	Muerto	.683	.073	13	28
14	9.000	Muerto	.659	.074	14	27
15	12.000	Muerto	.	.	15	26
16	12.000	Muerto	.	.	16	25
17	12.000	Muerto	.	.	17	24
18	12.000	Muerto	.561	.078	18	23
19	12.000	Vivo	.	.	18	22
20	15.000	Muerto	.535	.078	19	21
21	16.000	Muerto	.510	.078	20	20
22	24.000	Muerto	.	.	21	19
23	24.000	Muerto	.459	.078	22	18
24	24.000	Vivo	.	.	22	17
25	24.000	Vivo	.	.	22	16
26	28.000	Vivo	.	.	22	15
27	32.000	Muerto	.428	.079	23	14
28	32.000	Vivo	.	.	23	13
29	32.000	Vivo	.	.	23	12
30	34.000	Vivo	.	.	23	11
31	37.000	Muerto	.389	.081	24	10
32	37.000	Vivo	.	.	24	9
33	38.000	Vivo	.	.	24	8
34	38.000	Vivo	.	.	24	7
35	38.000	Vivo	.	.	24	6
36	44.000	Vivo	.	.	24	5
37	52.000	Vivo	.	.	24	4
38	52.000	Vivo	.	.	24	3
39	52.000	Vivo	.	.	24	2
40	56.000	Vivo	.	.	24	1
41	56.000	Vivo	.	.	24	0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la tabla 22 se detalla las comparaciones globales entre los grupos de riesgos en cáncer de próstata, encontrando un Chi- cuadrado de 13.314, un gl de 2 y $p < 0.05$.

Tabla 22. Comparaciones globales entre grupos de riesgo

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13.314	2	.001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Grupos de Riesgo.

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la Tabla 23 se aprecia la supervivencia libre de progresión a 3 años en los pacientes vivos durante el estudio encontrando que solamente un 14.70 % (5) de los pacientes tuvieron progresión de la enfermedad, y en el grupo de alto riesgo se encontró con mayor frecuencia dicho evento encontrando el 11.76 % de los casos.

Tabla 23. Supervivencia libre de progresión a 3 años

Grupos de Riesgo	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Desv. Error			
Riesgo Bajo	1	23.000	No	.	.	0	4
	2	36.000	No	.	.	0	3
	3	38.000	No	.	.	0	2
	4	39.000	No	.	.	0	1
Riesgo Intermedio	1	12.000	No	.	.	0	10
	2	18.000	No	.	.	0	9
	3	26.000	No	.	.	0	8
	4	29.000	No	.	.	0	7
	5	36.000	Sí	.857	.132	1	6
	6	36.000	No	.	.	1	5
	7	37.000	No	.	.	1	4

	8	40.000	No	.	.	1	3
	9	48.000	No	.	.	1	2
	10	48.000	No	.	.	1	1
	11	48.000	No	.	.	1	0
Riesgo	1	12.000	No	.	.	0	17
Alto	2	24.000	No	.	.	0	16
	3	24.000	No	.	.	0	15
	4	24.000	No	.	.	0	14
	5	28.000	No	.	.	0	13
	6	32.000	No	.	.	0	12
	7	32.000	No	.	.	0	11
	8	34.000	No	.	.	0	10
	9	37.000	Si	.900	.095	1	9
	10	38.000	Si	.	.	2	8
	11	38.000	Si	.700	.145	3	7
	12	38.000	No	.	.	3	6
	13	44.000	No	.	.	3	5
	14	52.000	No	.	.	3	4
	15	52.000	No	.	.	3	3
	16	52.000	No	.	.	3	2
	17	56.000	Si	.350	.258	4	1
	18	56.000	No	.	.	4	0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la Tabla 24 se encuentra las comparaciones globales entre la progresión de la enfermedad y grupos de riesgo, encontrando una chi- cuadrado del 1.113, un gl de 2 y p de 0.573.

Tabla 24. Comparaciones globales entre progresión de la enfermedad y grupos de riesgo.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.113	2	.573

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Grupos de Riesgo.

Fuente: Ficha de recolección de datos.

10. Discusión de los resultados

El cáncer de próstata es una causa importante de morbi – mortalidad a nivel nacional y mundial; es importante determinar los grupos de riesgos descritos desde 1998 por D´Amico et al. y modificada hasta la actualidad en las guías europeas de urología 2021 (EAU, 2021) para tomar decisiones oportunas en las conductas terapéutica y manejo de los pacientes con patología oncológica.

Los estudios citados de la literatura internacional hacen referencia acerca de la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de próstata y su evolución según la terapéutica empleada (J.M. Cózar G. G., 2016) e inclusive relacionándolos con otras variables como el Gleason, edad y el estadio (J. Campá, 2016) ; nuestro estudio evalúa los sobrevida global y libre de progresión relacionándola con los grupos de riesgos detallados en las guías Europeas de urología sin contar con precedentes publicados a la fecha.

Se determinó que la mayoría de los pacientes corresponden al grupo etario > 65 años, con una media de edad de 72.12 años que son las edades de mayor prevalencia a nivel mundial; encontramos que la procedencia urbana fue la más prevalente registrada con la profesión obrero y seguido del trabajo en la agricultura; y la raza fue predominantemente mestizo; cabe destacar que el único paciente captado en edades tempranas (47 años) era de raza misquita y expuesto a químicos con una mortalidad en pocos meses.

Podemos describir en cuanto al estadio clínico al momento del diagnóstico del cáncer de próstata que los pacientes tenían una media de peso prostáticos de 66.15 grs, con volúmenes tan bajos de hasta 21 grs, con PSA con valores media de 78.20 ng/ml con valores tan elevados de hasta 1000 ng/ml y tan bajos de hasta 1.72 ng/ ml con datos de malignidad por tacto

digito rectal; la mayor cantidad de casos se registro por ende en el grupo de PSA > 20 ng/ml, esto se presentó con resultados de Gleason poco diferenciados siendo un 52.63 % con Gleason mayores a 7, que se correlaciona con grado de la ISUP mayor de III en un 77.19% de los casos. Se encontró que el 36.8 % de los pacientes ya se encontraban con un tumor localmente avanzado con alta presencia de un 35.1 % de los pacientes ya con enfermedad metástasis al momento del diagnostico cuyo sitio mas frecuente fue a nivel óseo.

Se evidenció además que la mayor cantidad de pacientes se encontraban enmarcados dentro del grupo de alto riesgo lo cual es resultado del diagnóstico tardío de la enfermedad asociado a enfermedad localmente avanzada y en estadios mas elevados del cáncer de próstata.

Se logro identificar el tratamiento elegido en los pacientes encontrando que el 84.2% de los pacientes fue no curativo, teniendo mayor relevancia la supresión hormonal quirúrgica (42%) como tratamiento elegido de estos se evidencia un 58.33% aún se encuentran vivos, es destacable que un 19.3% de los pacientes solos se les pudo brindar medidas paliativas, es notable la combinación de RT/ADT en pacientes estadios avanzados donde los pacientes continúan vivos. Al emplear tratamiento curativo predomino la prostatectomía radical (7 casos) y ningunos de los casos tuvo recurrencia química ni clínica con buenos niveles de sobrevida, 1 casos a destacar es 1 caso de prostatectomía radical en la cual en el primer control de PSA presento cifras aun elevadas y se le hizo orquiectomía troncal bilateral sin considerarse recurrencia biológica con PSA normales posteriores.

La Supervivencia global de los pacientes fue de 36.68 meses con un 57.9% de pacientes vivos, se obtuvo una media de seguimiento de 26.04 meses, referente a la supervivencia libre de progresión fue de 52.01 meses y se evidencio un 14.7% de progresión de la enfermedad siendo la recurrencia bioquímica la forma más común de recurrencia.

Al correlacionar la supervivencia global con los grupos de riesgo de los pacientes, encontramos que el total de casos de mortalidad se presentaron en el grupo de alto riesgo con una mortalidad del 58.53% de los casos dentro de dicho grupo, lo cual al realizarle la prueba Log Rank (Mantel-Cox) se evidenció fue estadísticamente significativa con una $p=0.0001$, con un índice de dispersión de 2 y con chi cuadrado de 13.34, así descartando la hipótesis de los grupos de riesgos no influyen directamente en la mortalidad de los pacientes con cáncer de próstata. La supervivencia libre de progresión se encontró que en el grupo de riesgo alto se encontró la mayor cantidad de casos de progresión de la enfermedad al realizarle la prueba Log Rank (Mantel-Cox) se evidenció una p sin significancia estadística $p > 0.5$, con un índice de dispersión de 2 y con chi cuadrado de 1.113, lo anterior se produce debido a que la progresión de la enfermedad media registrada en el estudio es de 52.019 meses lo cual sobrepasa el periodo de seguimiento del estudio.

11. Conclusiones

1. El estudio estuvo conformado principalmente por pacientes mayores de 65 años, procedentes de área urbanas, de ocupación obrera y de raza mestizo.
2. Se encontró alta prevalencia de pacientes con estadio clínico avanzado al momento del diagnóstico con PSA elevados y poca diferenciación histológica.
3. La mayoría de los pacientes fueron clasificados dentro del grupo de riesgo alto, lo cual influyó en el pronóstico y manejo del cáncer de próstata.
4. La conducta terapéutica no curativa fue la más utilizada con la supresión hormonal quirúrgica como método principal; se evidenció buena evolución y supervivencia sin progresión de todos los pacientes con tratamiento curativo.
5. Supervivencia global y grupos de riesgos se correlacionan directamente, de tal manera que, a mayor riesgo mayor probabilidad de muerte, asociado a una inadecuada evolución y tendencia a la progresión de la enfermedad con recurrencia química y clínica del cáncer de próstata.

12. Recomendaciones

1. Al paciente, participar en las jornadas de tamizaje en cáncer de próstata, realizarse chequeo para valorar salud prostática desde los 45 años, adoptar hábitos de vida saludables e incluir el TDR como una practica sin tabúes en la población masculina.
2. Al personal de salud que atiende día a día a los pacientes con patología prostática, realizar adecuado tamizaje en los pacientes con sintomatología urinaria y antecedentes familiares de cáncer de próstata, garantizando una referencia oportuna para manejo especializado.
3. Al hospital, seguir garantizando el adecuado manejo de los pacientes, la aplicación de guías internacionales y normativas vigentes incluyendo la aplicación de las escalas de riesgo y asegurando intervenciones oportunas, asegurando dar prioridad a los pacientes oncológicos, continuar con manejo multidisciplinario que permite la coordinación pertinente en caso de pacientes que requieran Radioterapia/Quimioterapia.
4. Fortalecer las intervenciones de salud en el aspecto psicológico y manejo paliativo de la enfermedad avanzada en cáncer de próstata. Garantizando desde su sector de salud seguimiento oportuno, manejo del dolor y garantizar los requerimientos del paciente para sobrellevar la enfermedad.
5. Al ministerio de salud, generar acciones y campañas de tamizaje para diagnóstico precoz de la enfermedad, incluyendo la actualización de la normativa 036 (2011) Norma para el Abordaje del cáncer de próstata, asegurar la disponibilidad de PSA como método de diagnostico a pacientes mayores de 45 años desde atención

primaria, incrementar la disponibilidad de la terapia de deprivación androgénica en hospitales de referencia nacional y fortalecer las unidades que realizan manejo del cáncer de próstata dando las herramientas terapéuticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

13. Bibliografía

1. Afshar M, E. F. (2015). Shifting paradigms in the estimation of survival for castration-resistant prostate cancer. . *Urol Oncol*, 33,338 e1-e7.
2. Alan J. Wein, M. P. (10 Edición, 2015.). *Urología de Campbell-Walsh*. México,: D.E Editorial Médica Panamericana,.
3. Bhavsar A, V. S. (2014). Anatomic imaging of the prostate. *BioMed Res Int*. .
4. Brierley JD, G. M. (2017). TNM classification of malignant tumors. *UICC International Union Against Cancer*.
5. Brierley, J. e. (2017). TNM classification of malignant tumors. . *UICC International Union Against Cancer*.
6. Coelho RF, R. B. (2010). Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. . *J Endourol*. , 24(12):2003-2015. .
7. Cooperberg MR, C. J. (2011). Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. , 29(2):228-34.
8. Correias, J. e. (2021). Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. . *World J Urol.*, 39: 661.
9. Crawford ED, H. C. (2015). Treating patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A comprehensive review of available therapies. *J Urol.*, 194:1537-1547.
10. DU., S. (2008). *Fisiología humana. Cuarta edición*. Argentina: Editorial Médica panamericana.
11. EAU, S. -E.-E.-E.-I. (2021). Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*, 20-21.
12. ED, C. (2009). Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*, 73 (5): S4-S10.
13. Enrique Broseta, A. B. (2016). *Urología Práctica*. Madrid: Elsevier.
14. Ferlay, J. e. (2105). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN. *Int J Cancer*, 136: E359.
15. FH., G. (2001). *Histología. Tercera edición*. . Madrid: Médica Panamericana.

16. Fossati N, W. P. (2017). The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. . *Eur Urol.* , 72(1):84-109.
17. García-Porrero JA, H. J. (2005). *Anatomía humana. Primera edición.* Madrid: McGraw Hill – Interamericana de España.
18. González, R. (2010-2014.). Prostatectomia Radical; Experiencia en el Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca .
19. Hall., H. J. (2011). *Tratado de fisiología médica. Decimosegunda edición.* Barcelona: Elsevier España; 2011.
20. Herget KA, P. D. (2016.). Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. . *Cancer Med.* , 5(1):136-41.
21. I. Nalda Ariza, M. P. (2021). Cáncer de Próstata . *Medicine* , 13(26):1454-66.
22. J. Campá, G. M.-B. (2016). Supervivencia del cáncer de próstata avanzado en España según escala de Gleason, edad y estadio. *Actas Urológicas Españolas.*
23. J. Campá. G. Mar-Barrutia, J. E. (2016). Supervivencia del cáncer de próstata avanzado en España según escala de Gleason, edad y estadio. *Actas Urológicas Españolas*, 8.
24. J.M. Cózar, B. M. (2019). Resultados preliminares de supervivencia global y libre de progresión a tres años en una cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata . *Actas Urológicas Españolas*, 4-11.
25. J.M. Cózar, G. G. (2016). Resultados preliminares de supervivencia global y libre de progresión a tres años en una cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas.*
26. JI, E. (2014). An update of the Gleason grading system. *J Urol.* .
27. Johnson, D. e. (2019.). Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. . *Eur Urol*, 75: 712.
28. Martínez BMA, P. M. (2013). Actualización en cáncer de próstata. *Medicine*, 11 (26): 1578-1587.
29. Miller KD, S. R. (2016). Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin.* , 2016;66:271-89.
30. NCCN. (2021). Guidelines on Prostate Cancer. *National Comprehensive Cancer Network*, 12.

31. NICARAGUA, M. (Enero de 2018). *Mapa de padecimientos de salud de Nicaragua 2018*. Obtenido de <http://mapasalud.minsa.gob.ni/mapa-de-padecimientos-de-salud-de-nicaragua/>
32. PAHO/WHO. (2012). Boletín Informativo sobre Cáncer en Nicaragua. . *PAHO/WHO*, 1-3.
33. Ray ME, T. H. (2006). PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* , 64(4):1140-50.
34. Ross Michael H, P. W. (2012). *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. Sexta edición*. Buenos Aires – Argentina: Médica Panamericana; 2012.
35. SH., S. (2011). The McNeal prostate: a review. *Urology*. 2011. *Urology*, 78 (6): 1224-1228.
36. Siegel RL, M. K. (2019). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2019;69(1):7-34.
37. Smeenge, M. e. (2012). Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 110: 942.
38. Swallow T, C. S. (2011). Cancer of the prostate gland. *Medicine*, 10-13., 40 (1).
39. Tanagho., S. y. (2014). *Urología General. Décimo octava edición*. Editorial Mc Graw Hill.
40. Zelic, R. e. (2020). Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol*, 77: 180.

14. Anexos:

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

Supervivencia global y libre de progresión a tres años en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata según grupos de riesgo atendidos en el servicio de Urología del Hospital Antonio Lenín Fonseca durante el período de septiembre 2015 a septiembre 2018.

Expediente: _____ Fecha de Diagnóstico: _____

I.- Características Sociodemográficas

1. Edad (Marque la edad en el grupo etario)

- 1) 35 a 50 años _____
- 2) 50 a 65 años _____
- 3) > 65 años _____

2. Procedencia:

- 1) Urbana _____
- 2) Rural _____

3. Profesión:

- 1) Obrero _____
- 2) Agricultor _____
- 3) Comerciante _____
- 4) Técnico _____
- 5) Profesional _____

4. Raza:

- 6) Mestizo _____
- 7) Blanco _____
- 8) Negro _____
- 9) Misquito _____

10) Otros _____

II.- Presentación clínica al momento del diagnóstico encontrados en la población de estudio.

5. Peso Prostático (Peso en gramos): _____

6. Valor del PSA: _____

7. Gleason:

1) Patrón Primario: _____

2) Patrón Secundario: _____

8. TMN:

1) T: _____

2) N: _____

3) M: _____

9. Grado de la ISUP: _____

10. Extensión del tumor:

1) Localizado: _____

2) Localmente avanzado: _____

III.- Identificar los grupos de riesgo en cáncer de próstata al momento del diagnóstico de los pacientes en estudio.

11. Grupo de Riesgo encontrado:

1) Riesgo Bajo: _____

2) Riesgo Intermedio: _____

3) Riesgo Alto: _____

IV. Detallar la conducta terapéutica recibida por los pacientes en estudio

12. Terapia no curativa:

1) Supresión hormonal química. _____

- 2) Supresión Hormonal quirúrgica. _____
- 3) Supresión Hormonal combinada. _____
- 4) Radioterapia de rescate. _____
- 5) Quimioterapia. _____
- 6) RT/QT _____
- 7) ADT Combinada _____
- 8) Ninguna _____

13. Terapia Curativa:

- 1) Radioterapia. _____
- 2) Prostatectomía Radical. _____

V. Correlacionar la supervivencia global y libre de progresión a 3 años con el grupo de riesgo encontrado en los pacientes en estudio.

14. Tiempo de seguimiento: _____

15. Estado del Paciente:

- 1) Vivo: _____
- 2) Fallecido: _____

16. Progresión de la enfermedad:

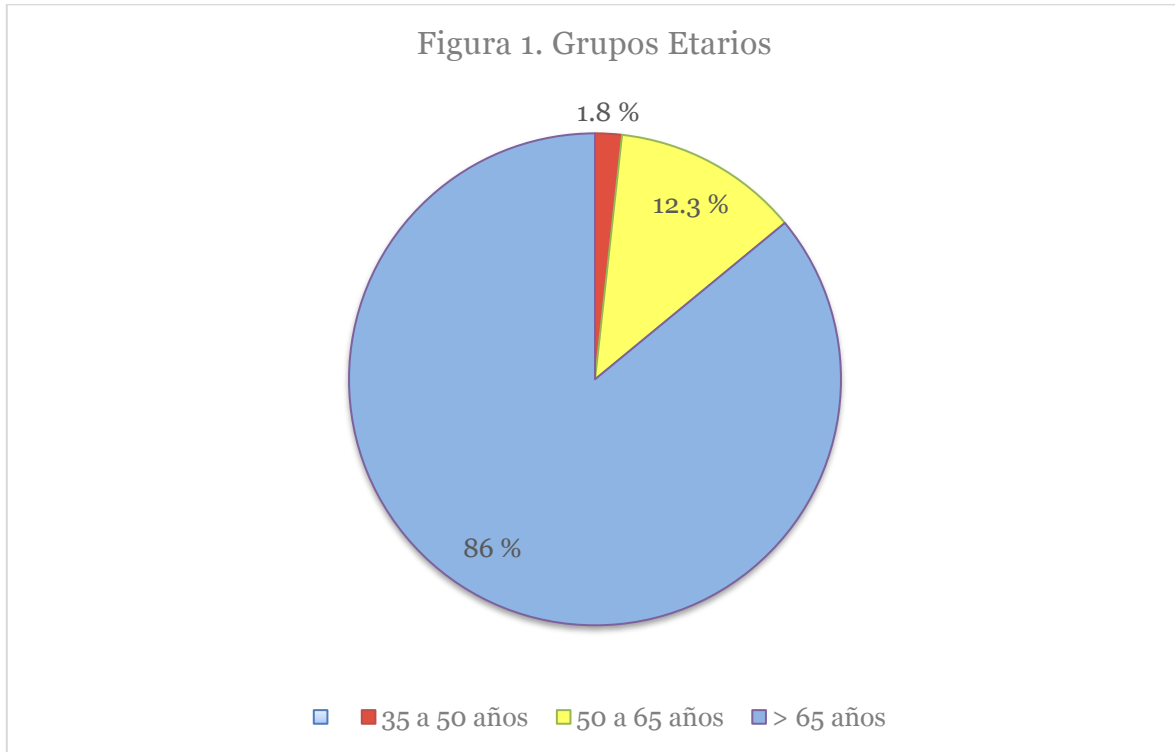
1) Progresión Química a 3 años (escribir valor del Psa Actual)

2) Progresión clínica a 3 años (en caso de ser positivo escribir estadiaje actual/
presencia de MET Ósea/ Visceral/Ganglionar)

OBSERVACIONES:

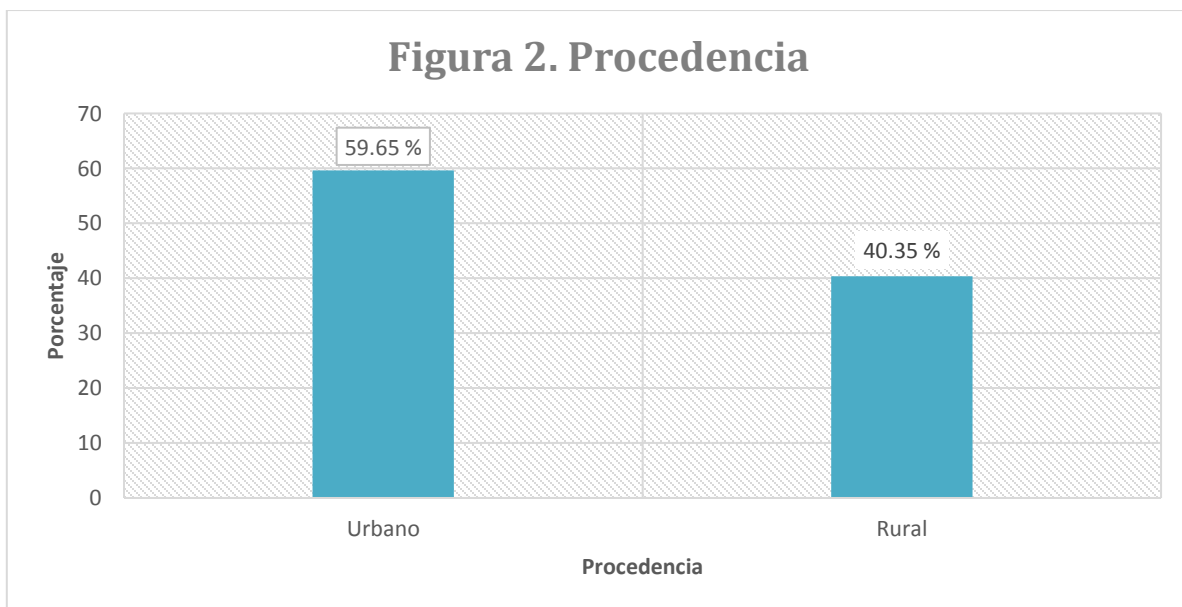
Fecha de Realización: _____

Figura 1:



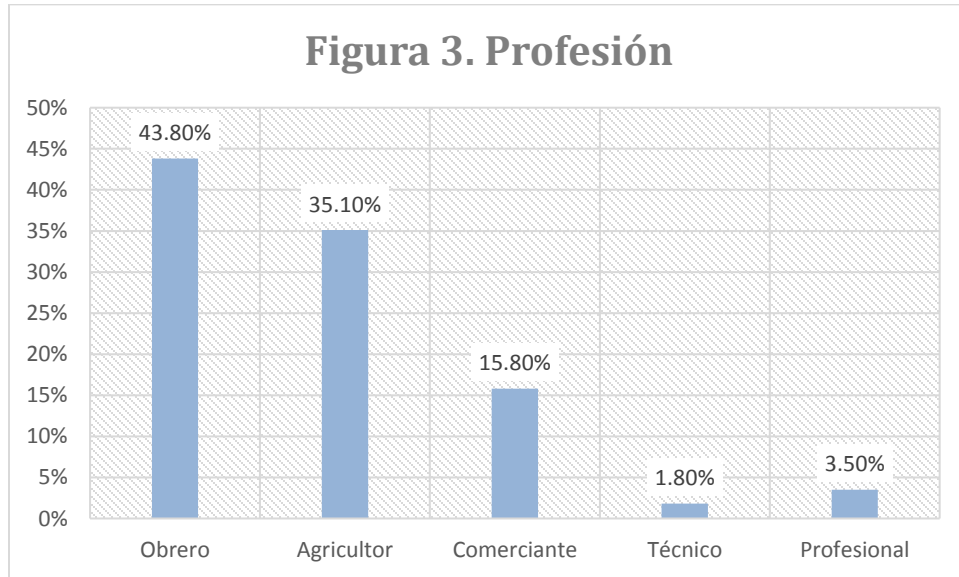
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 2:



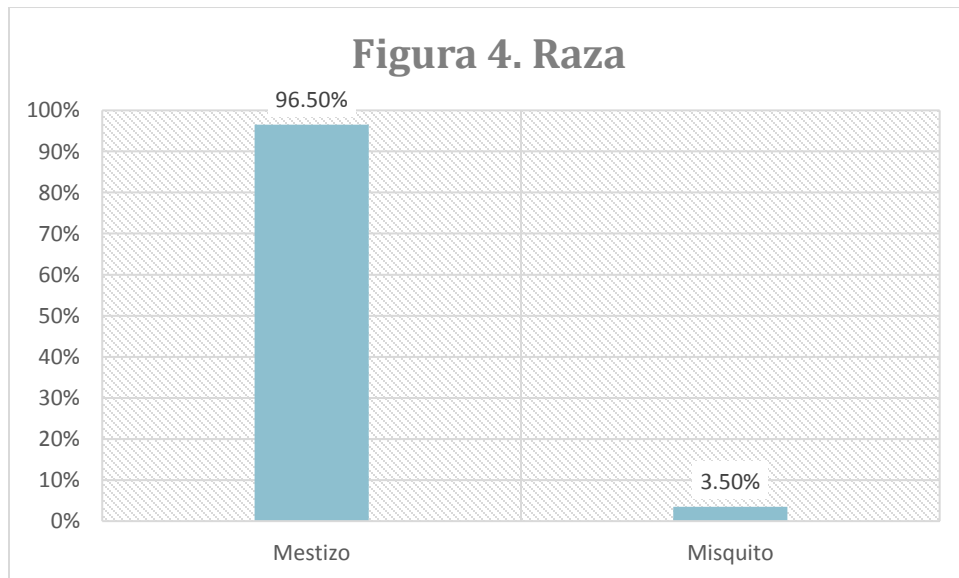
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 3:



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 4



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 5:

Figura 5. Peso Prostático

Peso en Gramos	Frecuencia	Porcentaje
21	1	1.8
23	1	1.8
35	1	1.8
36	1	1.8
40	2	3.5
41	1	1.8
41	1	1.8
42	2	3.5
43	1	1.8
45	1	1.8
46	2	3.5
47	1	1.8
48	1	1.8
49	1	1.8
50	3	5.3
51	1	1.8
53	1	1.8
54	1	1.8
55	2	3.5
56	1	1.8
58	1	1.8
60	2	3.5
62	2	3.5
63	1	1.8
64	1	1.8
65	1	1.8
67	3	5.3
68	1	1.8
69	1	1.8

72	2	3.5
75	1	1.8
76	1	1.8
81	1	1.8
82	1	1.8
84	2	3.5
86	2	3.5
95	1	1.8
97	1	1.8
101	1	1.8
113	1	1.8
123	1	1.8
127	1	1.8
143	1	1.8
183	1	1.8
Total	57	100.0

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 6:

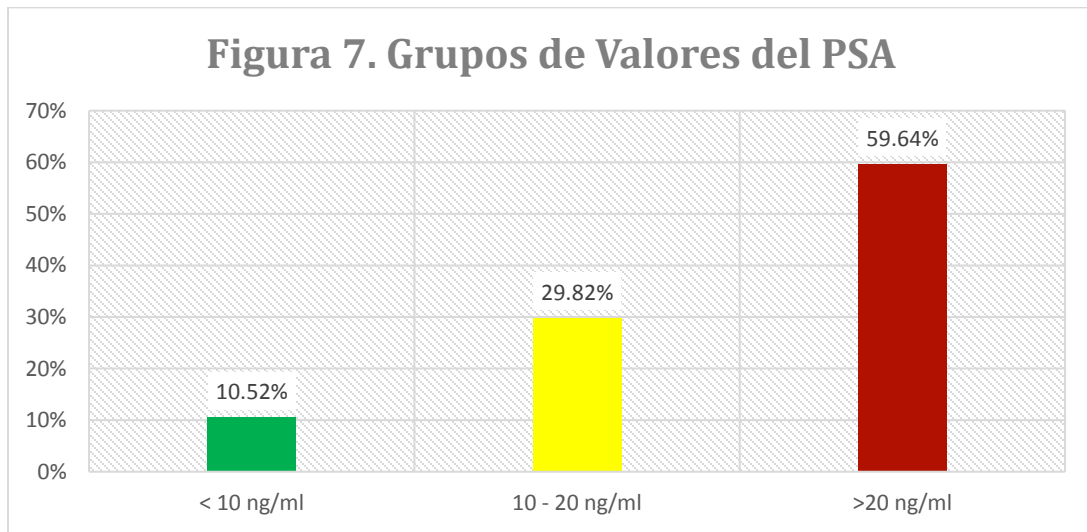
Figura 6. Valor de PSA

PSA ng/ml	Frecuencia	Porcentaje
1.72	1	1.8
2.00	1	1.8
3.20	1	1.8
5.60	1	1.8
6.25	1	1.8
6.60	1	1.8
9.99	1	1.8
10.00	1	1.8
10.38	1	1.8
11.00	1	1.8
13.10	1	1.8
13.43	1	1.8
15.86	1	1.8
16.00	1	1.8
16.50	1	1.8
17.00	1	1.8
17.50	1	1.8
18.00	2	3.5
18.83	1	1.8
19.20	1	1.8
19.40	1	1.8
19.80	1	1.8
19.86	1	1.8
22.00	1	1.8
22.04	1	1.8
23.20	1	1.8
25.00	1	1.8
29.48	1	1.8
30.97	1	1.8
31.90	1	1.8
32.00	1	1.8
33.30	1	1.8
33.70	1	1.8
33.88	1	1.8
42.80	1	1.8

42.90	1	1.8
45.00	1	1.8
50.00	1	1.8
56.70	1	1.8
60.00	1	1.8
68.00	1	1.8
76.00	1	1.8
89.00	1	1.8
90.63	1	1.8
101.00	1	1.8
106.00	1	1.8
128.18	1	1.8
149.50	1	1.8
174.00	1	1.8
180.00	1	1.8
212.80	1	1.8
261.00	1	1.8
267.40	1	1.8
298.90	1	1.8
331.00	1	1.8
1000.00	1	1.8
Total	57	100.0

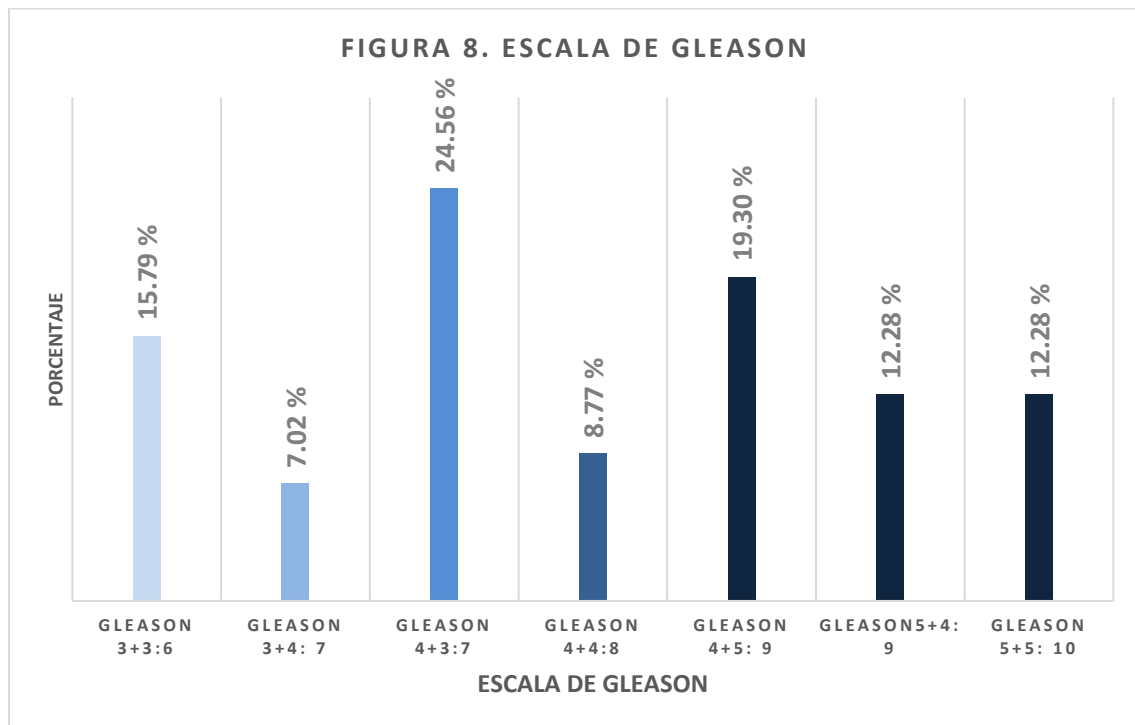
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 7:



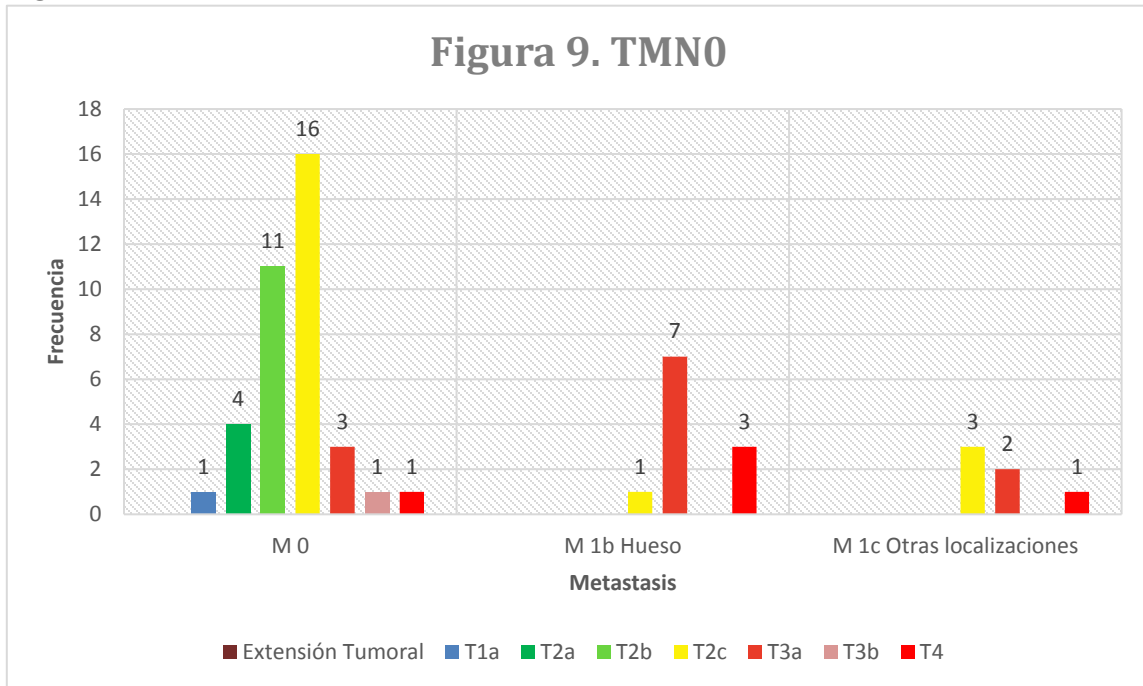
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 8:



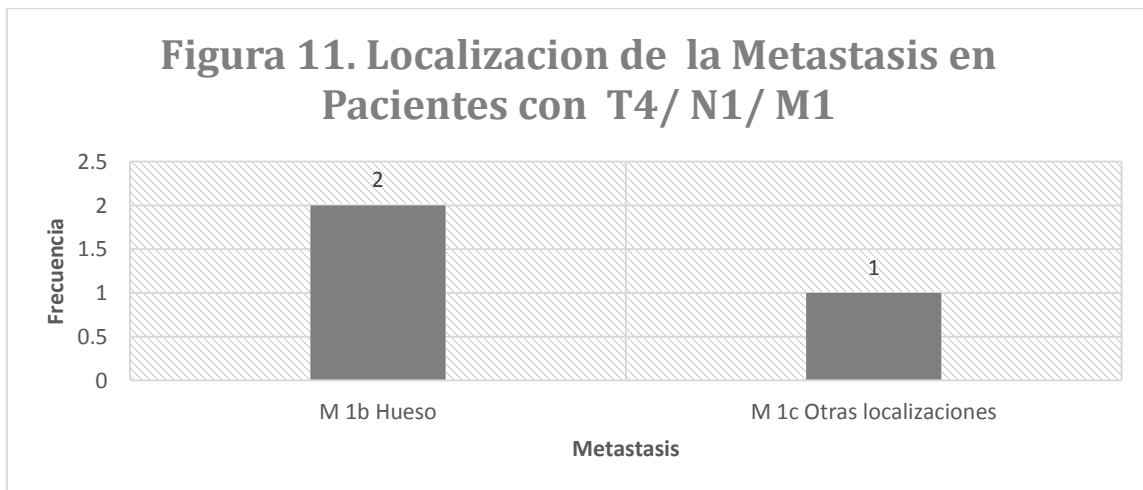
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 9:



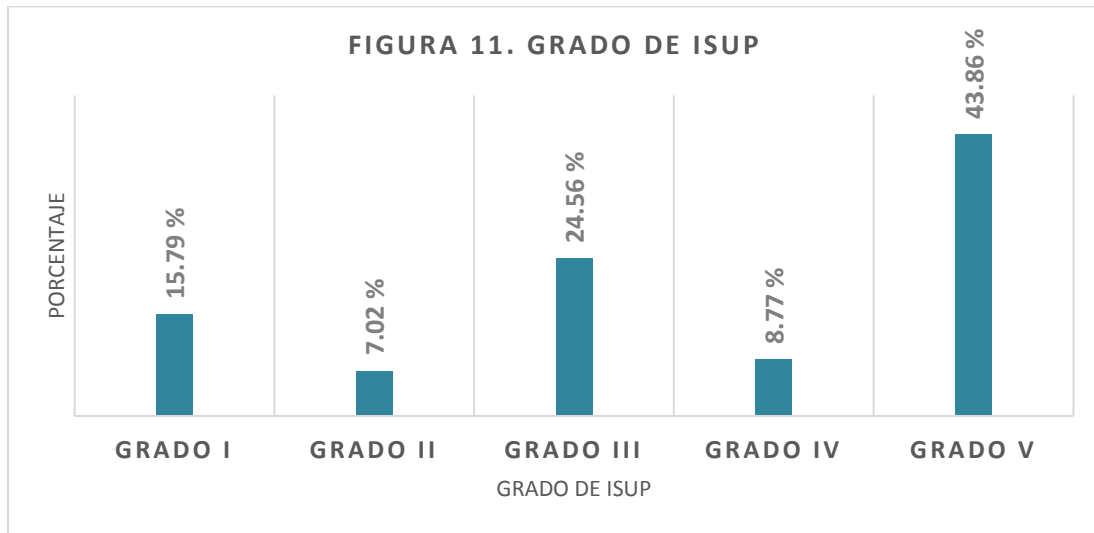
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 10:



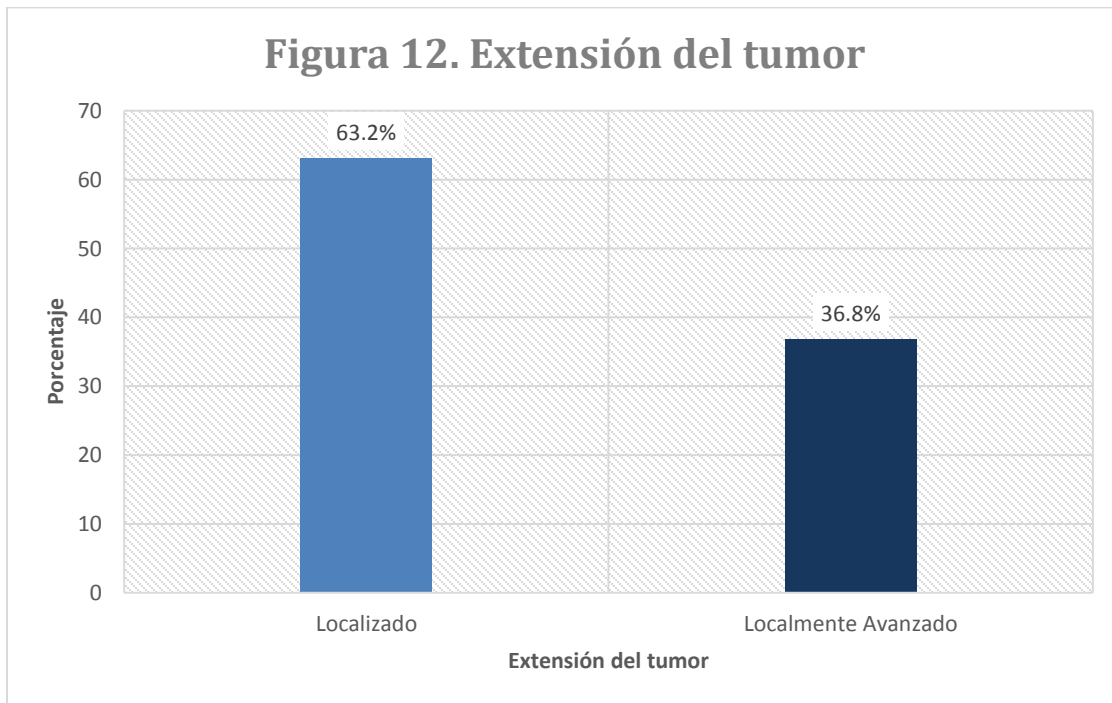
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 11:



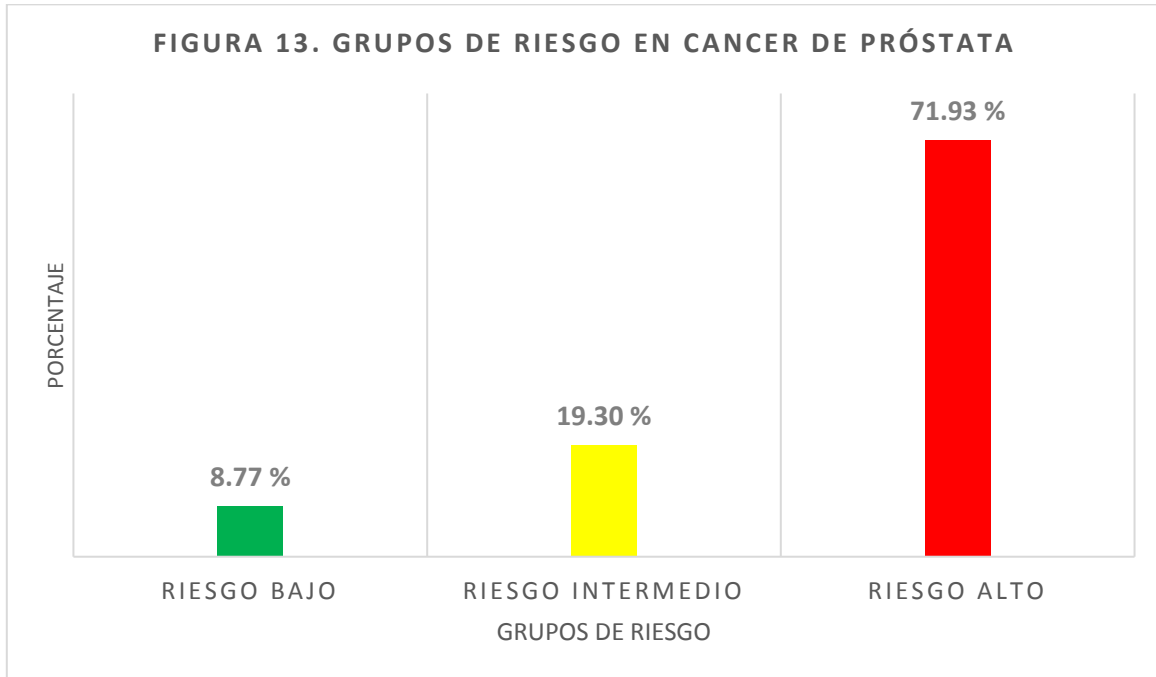
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 12:



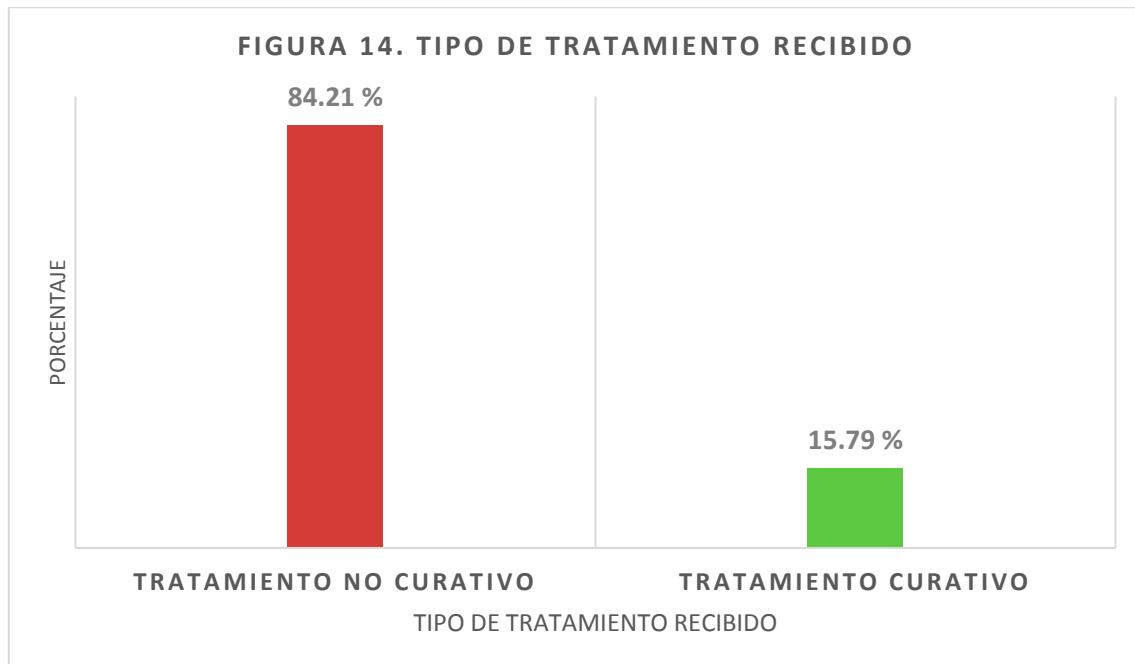
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 13:



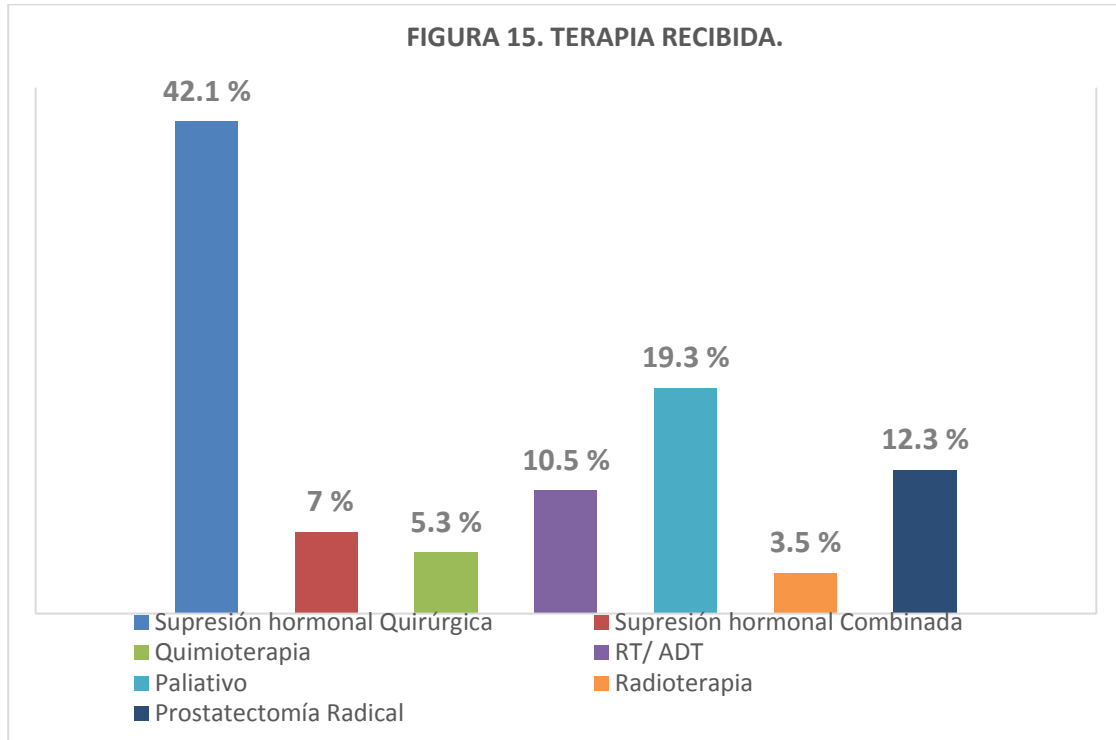
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 14:



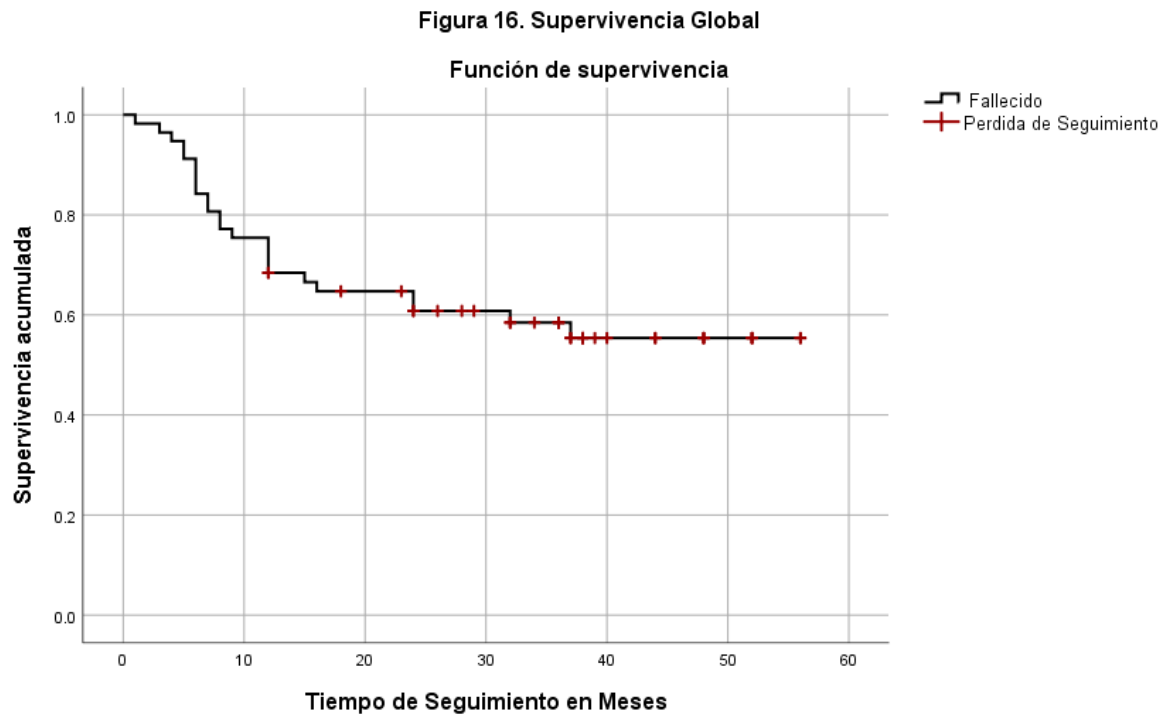
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 15:



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 16:



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 18:

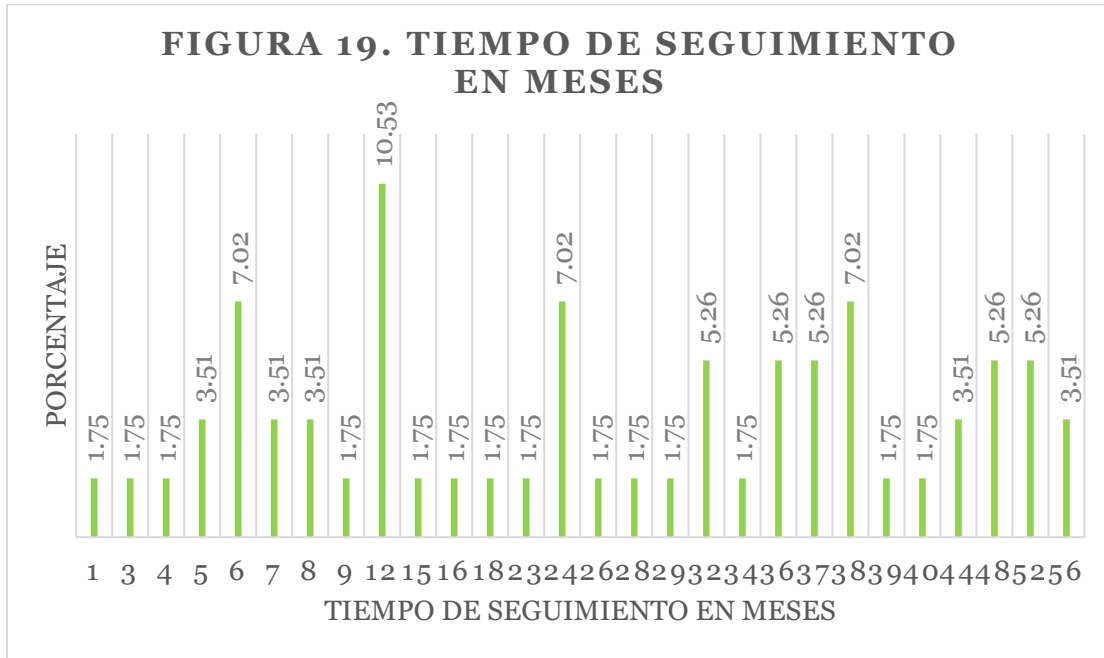
Figura 18. Tabla de supervivencia

	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Desv. Error		
1	1.000	Muerto	.982	.017	1	56
2	3.000	Muerto	.965	.024	2	55
3	4.000	Muerto	.947	.030	3	54
4	5.000	Muerto	.	.	4	53
5	5.000	Muerto	.912	.037	5	52
6	6.000	Muerto	.	.	6	51
7	6.000	Muerto	.	.	7	50
8	6.000	Muerto	.	.	8	49
9	6.000	Muerto	.842	.048	9	48
10	7.000	Muerto	.	.	10	47
11	7.000	Muerto	.807	.052	11	46
12	8.000	Muerto	.	.	12	45
13	8.000	Muerto	.772	.056	13	44
14	9.000	Muerto	.754	.057	14	43
15	12.000	Muerto	.	.	15	42
16	12.000	Muerto	.	.	16	41
17	12.000	Muerto	.	.	17	40
18	12.000	Muerto	.684	.062	18	39
19	12.000	Vivo	.	.	18	38
20	12.000	Vivo	.	.	18	37
21	15.000	Muerto	.666	.063	19	36
22	16.000	Muerto	.647	.064	20	35
23	18.000	Vivo	.	.	20	34
24	23.000	Vivo	.	.	20	33
25	24.000	Muerto	.	.	21	32
26	24.000	Muerto	.608	.065	22	31
27	24.000	Vivo	.	.	22	30
28	24.000	Vivo	.	.	22	29
29	26.000	Vivo	.	.	22	28
30	28.000	Vivo	.	.	22	27
31	29.000	Vivo	.	.	22	26
32	32.000	Muerto	.585	.067	23	25

33	32.000	Vivo	.	.	23	24
34	32.000	Vivo	.	.	23	23
35	34.000	Vivo	.	.	23	22
36	36.000	Vivo	.	.	23	21
37	36.000	Vivo	.	.	23	20
38	36.000	Vivo	.	.	23	19
39	37.000	Muerto	.554	.070	24	18
40	37.000	Vivo	.	.	24	17
41	37.000	Vivo	.	.	24	16
42	38.000	Vivo	.	.	24	15
43	38.000	Vivo	.	.	24	14
44	38.000	Vivo	.	.	24	13
45	38.000	Vivo	.	.	24	12
46	39.000	Vivo	.	.	24	11
47	40.000	Vivo	.	.	24	10
48	44.000	Vivo	.	.	24	9
49	44.000	Vivo	.	.	24	8
50	48.000	Vivo	.	.	24	7
51	48.000	Vivo	.	.	24	6
52	48.000	Vivo	.	.	24	5
53	52.000	Vivo	.	.	24	4
54	52.000	Vivo	.	.	24	3
55	52.000	Vivo	.	.	24	2
56	56.000	Vivo	.	.	24	1
57	56.000	Vivo	.	.	24	0

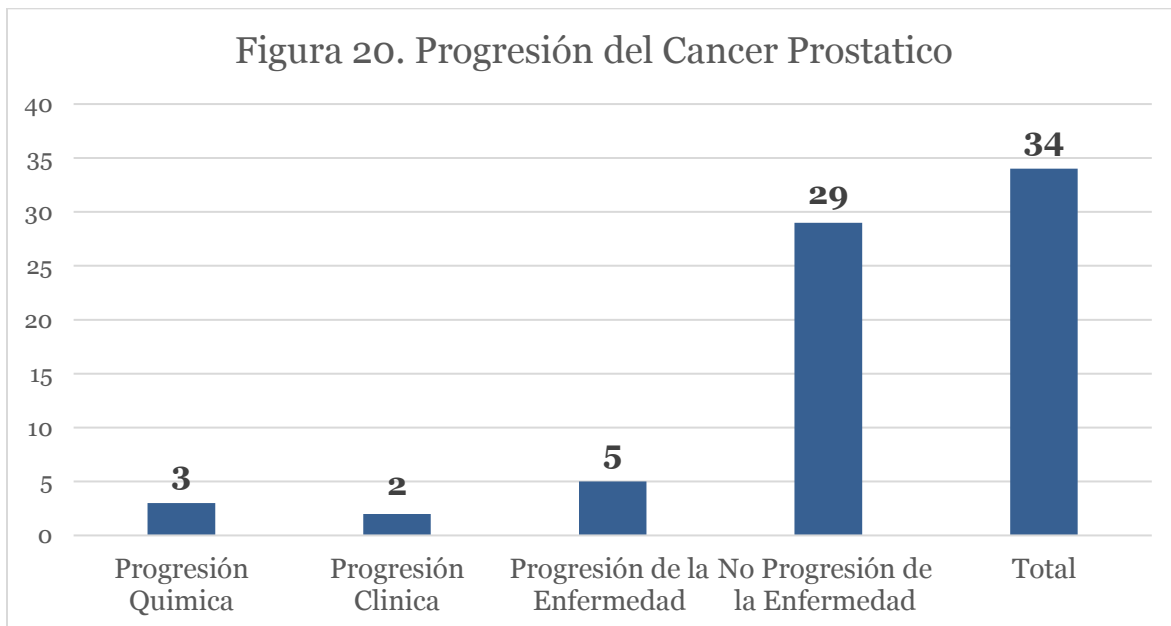
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 19:



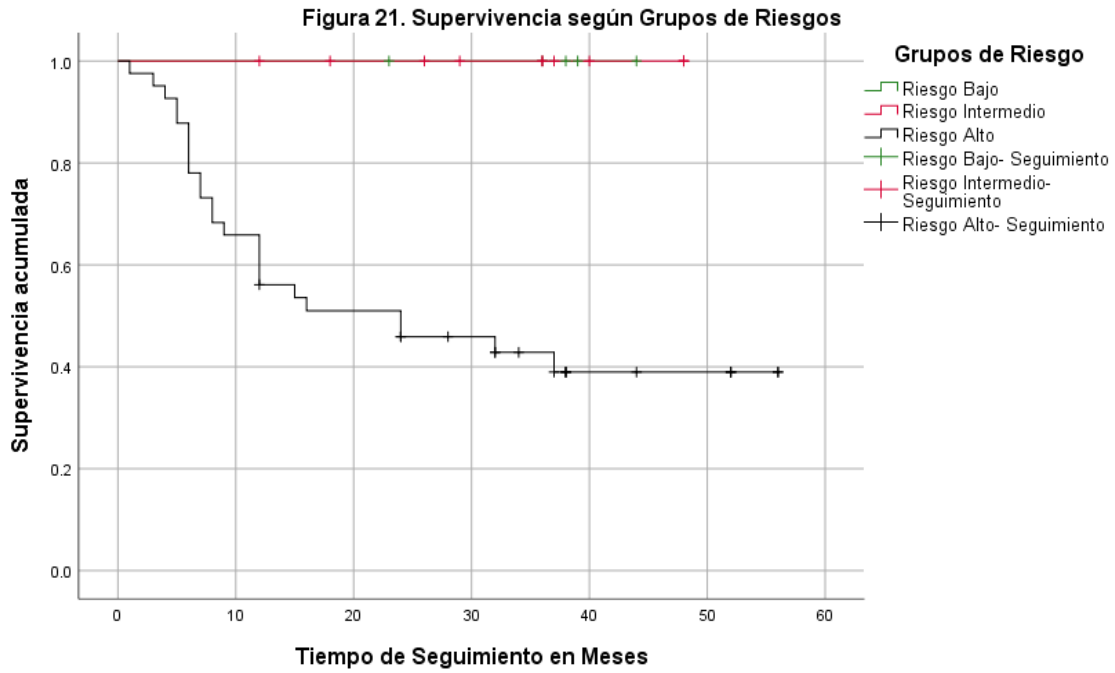
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 20:



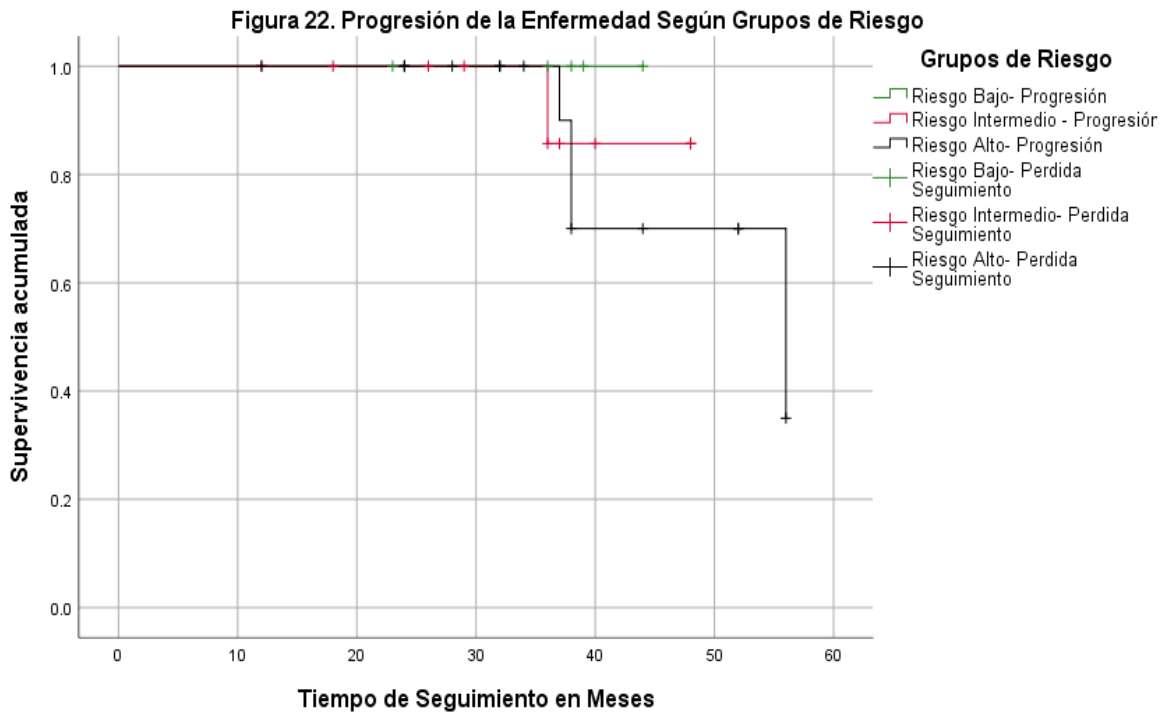
Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 21:



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Figura 22:



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.