

## **RESULTADOS DEL USO EN CANCER DE PRÓSTATA DEL BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO EN AREA DE SALUD CON HOSPITAL DE REFERENCIA TIPO 2 (1ª PARTE). CALIDAD DE VIDA: APLICACIÓN DEL INSTRUMENTO EORTC QLQ-C30**

Nicolás Alberto Cruz Guerra.

Servicio de Urología. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España.

**Resumen.-** OBJETIVOS: Analizar la influencia que ejerce sobre la calidad de vida el bloqueo androgénico completo (BAC) en los pacientes diagnosticados entre los años 2000-2005 de adenocarcinoma de próstata en el área de salud de Zamora y sometidos a dicha terapia.

MÉTODOS: Aplicación basal, al mes 12, mes 24 y mes 36, del instrumento de medición de calidad de vida relacionada con la salud EORTC QLQ-C30 a la muestra poblacional (n= 111) citada, así como a una muestra de sujetos control (n= 100). Estudio comparativo de los resultados entre ambos grupos; entre las di-

ferentes determinaciones temporales para los pacientes con BAC; e inter-categorías/ -intervalos de determinadas variables en pacientes con terapia de privación hormonal (tercer año de seguimiento).

RESULTADOS: Las esferas cognitiva y sintomática resultaron afectadas de forma temporal puntual en los pacientes con BAC. No se aprecia ninguna esfera que mantenga un deterioro significativamente constante a lo largo del periodo de estudio en los pacientes con privación hormonal. Se verifica recuperación en la esfera sociofamiliar. El menor nivel de estudios cursados por los pacientes en tratamiento con BAC, constituye un factor de diferenciación de cara a la obtención de peores resultados en los parámetros de calidad de vida relacionada con la salud aquí analizados.

CONCLUSIONES: Repercusión negativa inicial del BAC sobre determinados aspectos calidad de vida, aunque matizable en función de cada esfera estudiada.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata. Terapia hormonal. Calidad de Vida.

### CORRESPONDENCIA



Nicolás Alberto Cruz Guerra  
Av. de los Reyes Católicos, 5. bajo izda.  
49021 Zamora. (España).

ncruz\_g@hotmail.com

Trabajo recibido: 15 de diciembre 2008.

**Summary.-** OBJECTIVES: To analyze the influence that maximal androgen blockade (MAB) exerts on quality of life in patients from the health area of Zamora diagnosed of prostate adenocarcinoma between 2000-2005.

METHODS: Basal, 12-month, 24-month and 36-month application of the health-related quality of life measurement instrument EORTC QLQ-PR25 to the population sample (n= 111), as well as a control sample (n= 100). We performed a comparative study of the outcomes between groups; between various time measurements

*in MAB patients; and inter-categories/ intervals of some variables in patients with hormonal deprivation therapy (third year of follow-up).*

*RESULTS: Cognitive and symptomatic fields were affected in patients with MAB at some specific time points. No field showed a significant constant worsening through the period of study for hormonally deprived patients. A recovery is seen in the sociofamiliar field.*

*Less academic level in MAB patients represents a distinguishing factor leading to worse outcomes in the health-related quality of life parameters analyzed here.*

*CONCLUSIONS: There is a negative initial repercussion of MAB on quality of life, although tinged according to the different fields studied.*

**Keywords:** Prostate cancer. Hormonal therapy. Quality of life.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata constituye una de las patologías de mayor incidencia en la actualidad dentro del ámbito de la Urología, representando a nivel mundial la cuarta neoplasia más frecuente en el hombre (1). En Estados Unidos y Europa Occidental constituye la segunda causa oncológica de mayor mortalidad, tras el cáncer pulmonar (2). Las estimaciones de incidencia del cáncer de próstata en Norteamérica en 2007 se sitúan en 218.890 nuevos casos, lo que constituye un 29 % del conjunto de cánceres masculinos, siendo el origen de un 9 % de todas las muertes por cáncer esperadas en dicho sexo (3).

En Europa, el cáncer de próstata representa aproximadamente un 11 % del total de neoplasias en varones (4), y supone un 9 % de la mortalidad total cáncer-específica masculina en la Unión Europea (5). En nuestro País, el cáncer de próstata es el tercer tumor más frecuente en varones y la tercera causa de muerte por cáncer (6). Según la extrapolación de datos obtenidos de la Comunidad de Madrid - año 2000 -, la incidencia ajustada a la población española sería de 120,1 casos por 100.000 varones (7).

Todos los datos aportados reflejan la importancia que en términos cuantitativos presenta esta enfermedad. En varias naciones la incidencia de la neoplasia prostática ha aumentado en los últimos años. Esto viene revestido de mayor significación en poblaciones que adoptan patrones evolutivos de envejecimiento progresivo en sus pirámides de distribución por edad, ejemplo de lo cual es la correspondiente

a la Provincia de Zamora, en la que se sitúa nuestro estudio.

La privación androgénica, por su parte, es la opción más generalizada en nuestro medio como tratamiento paliativo del adenocarcinoma de próstata, en sus cuatro modalidades disponibles (castración quirúrgica mediante orquiectomía subalbugínea, castración química mediante análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas, monoterapia con antiandrógenos, o bloqueo completo con asociación de análogos y antiandrógenos). La última variante mencionada resulta elegida con significativa frecuencia. No nos encontramos por tanto ante el intento de curación de la enfermedad, sino de la estabilización del curso de la misma y el retraso en la aparición de eventos adversos propios de su historia natural. En este contexto, el incremento en las tasas de supervivencia, paralelo a la mejora en la calidad de vida global que presentan estos pacientes - ambos puntos objeto de gran controversia y debate en la literatura de nuestra Especialidad - se convierten en objetivos de primer orden, y por tanto adoptarán prioridad en el estudio aquí presentado.

Se estima el coste anual del bloqueo androgénico completo - BAC - entre 8.717 y 12.209 dólares estadounidenses (8). Desde un punto de vista presupuestario, el impacto de la cuantía de los costes terapéuticos no sería - al menos "a priori"- despreciable, máxime si consideramos la tendencia actual a instaurar la supresión androgénica de forma temprana. En sistemas de salud como el de nuestro país, en el que se pretende la optimización general de recursos y en particular la racionalización del gasto farmacéutico, se convierte en aspecto interesante el conocimiento acerca de la evolución temporal que ha tenido el peso económico de la prescripción de los fármacos citados sobre el presupuesto sanitario del área estudiada, así como su relación coste/ utilidad.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Teniendo en cuenta los aspectos comentados anteriormente, se pretenden como objetivos del presente estudio:

- Descripción de la subpoblación de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata, sometidos a tratamiento con bloqueo androgénico completo continuo (flutamida o acetato de ciproterona, más análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas - GnRH -), pertenecientes al área de salud de la provincia de Zamora, entre los años 2000 y primer trimestre del 2005.

- Medición - mediante la aplicación de instrumentos psicométricos validados - de la influencia que la administración de dicha terapia ejerce sobre la calidad de vida relacionada con la salud - CDVRS - de los pacientes referidos.
- Valoración del impacto económico que la prescripción de la combinación de dichos fármacos presenta sobre el presupuesto farmacéutico del Área mencionada, con la obtención subsecuente de resultados en términos de coste/ utilidad - a través de índices de ponderación preferencial - en el contexto de la patología que nos ocupa.

Antes de focalizarnos en dichos objetivos deben precisarse algunos aspectos:

### CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La calidad de vida constituye una cuestión cada vez más importante para los pacientes a la hora de participar en la elección de tratamiento del cáncer de próstata (9). La expectativa y estilo de vida resultan actualmente factores significativos en el contexto de la instauración de una terapia que tradicionalmente se ha focalizado en la maximización de la supervivencia en términos temporales. La calidad de vida relacionada con la salud - CDVRS - es un concepto que abarca todos los aspectos - positivos y negativos - de la experiencia vital (10), incluyendo la sintomatología que provoca la enfermedad, la influencia que ésta ejerce sobre la capacidad funcional del paciente en su vida diaria, la percepción que el paciente tiene de su enfermedad (11), así como la respuesta conductual personal manifestada ante la misma; y su enfoque actual está en gran parte basado en la definición que la Organización Mundial de la Salud hace de este último término: "estado de completo bienestar físico, mental y social, y no simplemente la ausencia de enfermedad" (12).

La multidimensionalidad es requisito imprescindible para los instrumentos de medición de CDVRS, y supone la integración de las áreas funcionales física - incluyendo las actividades de la vida diaria y la capacidad para realización de esfuerzos -, psicológica - incluyendo aspectos cognitivos y afectivos -, social - interacción con familia, amigos, compañeros y resto de la sociedad -, somática - manifestaciones fisiopatológicas derivadas de la enfermedad y/ o tratamiento -, y de percepción de salud - incluyendo las evaluaciones que el paciente hace acerca de la influencia que su estado de salud ejerce sobre otros aspectos de la vida, incluida la esfera espiritual - (13).

Para la cuantificación de la CDVRS existe una amplia variedad de instrumentos disponibles, de los cuales consideramos conveniente destacar los siguientes:

#### *El EuroQol 5-D* (14)

Es un instrumento genérico de medición de CDVRS creado a partir de la constitución de un grupo de trabajo multidisciplinario del que formaban parte médicos, personal de enfermería, sociólogos, psicólogos, filósofos y economistas procedentes de Gran Bretaña, Finlandia, Países Bajos, Suecia y Dinamarca. Consta de cuatro partes:

- Un sistema descriptivo del estado de salud del paciente, que abarca cinco dimensiones - movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/ malestar, y ansiedad/ depresión -, cada una de cuyas respuestas puede demostrar tres niveles de gravedad - 1= "sin problemas", 2= "algunos/ moderados problemas", y 3= "muchos problemas" -, permitiendo definir por tanto un total de 243 estados de salud diferentes.

- Una escala visual analógica vertical milimetrada, de 20 cm de longitud, cuyos extremos aparecen etiquetados como "peor estado de salud imaginable" y "mejor estado de salud imaginable", debiendo el paciente dibujar una línea desde el punto más bajo de la escala - cero - hasta el punto que en su opinión se corresponda con su estado de salud actual.

- Un sistema de "ponderación preferencial" o valoración individual de los diferentes estados de salud definidos por el sistema descriptivo ya mencionado. Realiza un ajuste de los estados definidos por los valores "11111" y "00000", como 1 y 0, respectivamente, de forma que los valores correspondientes al resto de estados de salud adoptarán valores positivos si son considerados como mejores que la muerte, o negativos si se consideran como peores que ésta. Con lo anterior se logra una relación de coeficientes, utilizados para el cálculo de un valor final de tarificación - T - a través de la fórmula:

$$T=0,8498 - [(Vm-1) \times (0,0897)] - [(Vcp-1) \times (0,1012)] - [(Vah-1) \times (0,0551)] - [(Vdm-1) \times (0,0596)] - [(Vad-1) \times (0,0512)] - [(N3) \times (0,2119)], \text{ donde}$$

Vm= valor obtenido para la dimensión "movilidad" en el sistema descriptivo.

Vcp= valor obtenido para la dimensión "cuidado personal" en el sistema descriptivo.

Vah= valor obtenido para la dimensión "actividades habituales" en el sistema descriptivo.

Vdm= valor obtenido para la dimensión "dolor y malestar" en el sistema descriptivo.

Vad= valor obtenido para la dimensión "ansiedad y depresión" en el sistema descriptivo.

N3= 1, en el caso de que haya algún valor "3" para al menos una dimensión del sistema descriptivo. En caso contrario, N3= 0.

**El Core Quality of Life Questionnaire - QLQ-C30 -**,

Desarrollado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer - EOR-

TC - (15) - Figuras 1A y 1B - es el más frecuentemente utilizado, según la revisión realizada por algunos autores (16). Sus 30 ítem evalúan dominios comunes para las diferentes variedades de tumor. El cuestionario incluye cinco escalas funcionales - correspondientes a los ámbitos físico, emocional, cognitivo, de desempeño de roles, y de relación social -, tres escalas de síntomas - fatiga, náuseas/ vómitos y dolor -, y seis ítem individuales acerca de la existencia o no de

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4
<b>Durante la semana pasada:</b>	<b>En absoluto</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo asfixia?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4

FIGURA 1A. Instrumento QLQ-C30 de la EORTC (versión 3.0).

disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades financieras derivadas de la existencia de la enfermedad. Las respuestas a cada ítem de los grupos citados son cuantificadas con una cifra entera que oscila del 1 al 4, correspondiéndose el menor valor con un mejor estado respecto al

aspecto estudiado. El instrumento se completa con los dos ítem finales: una escala de estado global de salud y otra de calidad de vida, - ambas cuantificadas con una cifra entera que oscila entre 1 y 7, correspondiéndose con un estado "pésimo" o "excelente" del paciente, respectivamente. Los ítem hacen

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho			
16. ¿Ha estado estreñado?	1	2	3	4			
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4			
18. ¿Estuvo cansado?	1	2	3	4			
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4			
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4			
21. ¿Se sintió nervioso?	1	2	3	4			
22. ¿Se sintió preocupado?	1	2	3	4			
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4			
24. ¿Se sintió deprimido?	1	2	3	4			
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4			
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	1	2	3	4			
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?	1	2	3	4			
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4			
29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7
	Pésima			Excelente			
30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7
	Pésima			Excelente			

FIGURA 1B. Instrumento QLQ-C30 de la EORTC (versión 3.0) (continuación).

referencia temporal al periodo comprendido dentro de la última semana antes de la administración del cuestionario.

Los valores de los coeficientes  $\alpha$  de Cronbach calculados para cada escala oscilan entre 0,52-0,89 - correspondiendo el menor valor al ámbito del desempeño de roles -. La validez de constructo ha sido asimismo confirmada. Mediante la aplicación de análisis de covarianza no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas en la dispersión de respuestas en los sujetos al comparar la autoadministración del cuestionario frente a la entrevista del facultativo basada en el mismo (15). A pesar de no incluir dominios específicos para el cáncer de próstata, se ha demostrado su utilidad a la hora de aplicarlo en esta población de pacientes (17).

### **El módulo QLQ-PR25**

de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer - Figuras 2A y 2B-, ha sido desarrollado como instrumento específico para cáncer de próstata, de su uso simultáneo con el cuestionario EORTC QLQ-C30.

Sus 25 ítem incluyen escalas para la sintomatología digestiva, urinaria, y la esfera sexual, así como tres ítem relativos a la presencia de ginecomastia, sofocos e hinchazón de extremidades inferiores, respectivamente. La puntuación obtenida para cada ítem puede oscilar entre 0 y 4 - correspondiéndose las mayores cifras con peores resultados en términos de CDVRS, excepto para tres de los ítem englobados en la esfera sexual, en los que la interpretación es inversa -. Del conjunto de ítem, 16 de ellos hacen referencia temporal al periodo comprendido dentro de la última semana antes de la administración del cuestionario, mientras que los otros nueve se refieren a las últimas cuatro semanas. Los cuatro ítem finales sólo deben contestarse en caso de haber existido actividad sexual en las mencionadas últimas cuatro semanas.

Presenta validez y fiabilidad confirmadas tanto para pacientes con enfermedad localizada (18) como metastática (19).

### **AÑOS DE VIDA AJUSTADOS A LA CALIDAD (AVACs o QALYs).**

Para resultar útil, la medición en el contexto de un estudio económico de los resultados en mejora de salud debe cuantificar adecuadamente el impacto que las actuaciones sanitarias ejercen sobre todos los aspectos de aquélla que los pacientes valoran.

Dichas mediciones deberían tener un carácter suficientemente global como para hacerse comparables diferentes tipos de intervenciones sanitarias, así como poseer una sensibilidad suficiente como para reflejar aquellos cambios en la salud que supusieran un incremento significativo en el sentimiento de bienestar del paciente.

La expectativa de vida es el concepto más ampliamente utilizado como medición de los resultados de salud desde un punto de vista general, pero no resulta adecuado para la detección de cambios en los atributos correspondientes a la CDVRS. Los AVACs son el resultado del producto aritmético entre el número de años de supervivencia neta añadida y un valor de tarificación condicionado al estado de salud - que en nuestro caso es el obtenido a partir del sistema de "ponderación preferencial" correspondiente al instrumento EuroQol 5-D - (20). Los AVACs, por tanto, adjudican un menor valor a los años de vida que vayan asociados a morbilidad. De igual forma, los años de vida del futuro inmediato ejercen un mayor peso que los del futuro lejano sobre el resultado final del cálculo de AVACs - efecto de "descuento cronológico" - (21).

La cifra de la denominada "ponderación preferencial" o "utility" oscila habitualmente entre 0 - en aquellos casos en los que el estado de salud sea considerado por el sujeto tan negativo como la propia muerte - y 1 - en casos de presentar un grado de salud equivalente al mejor imaginable -. Refleja (22) la preferencia o valor adjudicado por el individuo o sociedad a cada uno de los diferentes niveles específicos de salud posibles - o mejoría en el estado de ésta -, y puede obtenerse (23) por cálculo directo mediante:

**A). Técnicas de "riesgos estándar":** elección del paciente entre vivir determinado número de años con enfermedad frente a arriesgarse entre las opciones opuestas de vivir dicho periodo sin enfermedad o la muerte inmediata, variando la probabilidad relativa de que ocurran estas dos.

**B). Técnica del "time trade off":** cuantificación del tiempo de supervivencia con enfermedad que el paciente estaría dispuesto a sacrificar por vivir sin ella o con otros estados de salud mejores.

Otra opción de cara a la obtención de la ponderación preferencial es través del uso de índices previamente disponibles en la literatura, como el incluido en el instrumento EuroQol 5-D. La ponderación preferencial total para una determinada edad resulta a su vez de la suma de los productos de las ponderaciones parciales estimadas para cada estado de

salud por la probabilidad de presentar cada uno de ellos. Algunos autores (24) han demostrado que las ponderaciones preferenciales pueden verse influidas por la duración de los estados de alteración de la salud, así como por la secuenciación de eventos relacionados con la misma.

Ejemplos de estimaciones ponderadas en pacientes con cáncer de próstata están reflejados en determinadas publicaciones (25). Los pacientes equiparan un año de vida con enfermedad metastática asintomática o estabilizada a 0,92 años libres de enfermedad, mientras que los valores atribuidos a una progresión temprana y tardía de la enfermedad metastática fueron 0,83 y 0,42 respectivamente.

El uso de los AVACs en los ensayos coste-utilidad presenta una serie de ventajas en tanto constituyen un marco de valoración de la mejora en el estado de salud obtenida a través de determinadas actuaciones asistenciales, pudiendo utilizarse como guía a la hora de establecer prioridades presupuestarias, y permitiendo establecer comparaciones entre alternativas asistenciales que originen diferentes resultados (26).

## ANÁLISIS COSTE-UTILIDAD

La expresión de resultados farmacoeconómicos en función de la relación coste-utilidad objetivada

<b>Durante la semana pasada:</b>	<b>En absoluto</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
1. ¿Ha tenido que orinar varias veces durante el día?	1	2	3	4
2. ¿Ha tenido que orinar varias veces durante la noche?	1	2	3	4
3. Cuando sintió la necesidad de orinar, ¿tuvo que ir deprisa al baño?	1	2	3	4
4. ¿Ha dormido mal porque ha tenido que levantarse muchas veces por la noche para orinar?	1	2	3	4
5. ¿Ha tenido dificultades para salir de casa porque necesitaba tener un cuarto de baño cerca?	1	2	3	4
6. ¿Ha tenido pérdidas involuntarias de orina?	1	2	3	4
7. ¿Tuvo dolor al orinar?	1	2	3	4
8. ¿Fue para usted un problema llevar una prenda para la incontinencia?	1	2	3	4
9. ¿Se vieron limitadas sus actividades diarias por sus problemas urinarios?	1	2	3	4
10. ¿Se vieron limitadas sus actividades diarias por sus problemas intestinales?	1	2	3	4
11. ¿Alguna vez evacuó sin querer?	1	2	3	4
12. ¿Hubo sangre en las heces?	1	2	3	4

FIGURA 2A. Instrumento QLQ-PR25 de la EORTC.

forma parte de un análisis de carácter multidimensional, de tal forma que son evaluados simultáneamente los diferentes dominios - denominados en este caso atributos - de mejora de la CDVRS. Los costes se reflejan en forma de unidades monetarias, mientras que los resultados son valorados a través de ponderación preferencial - mejora en la cuantía de la superviven-

cia ajustada a la CDVRS -, siendo reflejados habitualmente en forma de AVACs. Otros conceptos utilizados asimismo (27), aunque con menor frecuencia, son los años de vida ajustados a la discapacidad - AVADs o DALYs, como medición de años de salud perdidos -; y los "equivalentes-año de salud" - EASs o HYE, como medición de la equivalencia que un

<b>Durante la semana pasada:</b>	<b>En absoluto</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
13. ¿Ha tenido sensación de hinchazón en el abdomen?	1	2	3	4
14. ¿Tuvo usted sofocos?	1	2	3	4
15. ¿Tuvo usted los pechos o los pezones doloridos o hinchados?	1	2	3	4
16. ¿Tuvo usted las piernas o los tobillos hinchados?	1	2	3	4
<b>Durante las últimas cuatro semanas:</b>	<b>En absoluto</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
17. ¿Fue para usted un problema la pérdida de peso?	1	2	3	4
18. ¿Fue para usted un problema el aumento de peso?	1	2	3	4
19. ¿Se sintió menos varonil a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
20. ¿Hasta qué punto estuvo interesado en el sexo?	1	2	3	4
21. ¿Hasta qué punto tuvo una vida sexual activa (con o sin coito)?	1	2	3	4
<b>Durante la semana pasada:</b>	<b>En absoluto</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
22. ¿Hasta qué punto disfrutó del sexo?	1	2	3	4
23. ¿Le costó alcanzar o mantener la erección?	1	2	3	4
24. ¿Tuvo algún problema con la eyaculación (por ejemplo, una eyaculación sin la emisión de esperma)?	1	2	3	4
25. ¿Se sintió usted incómodo ante el hecho de tener relaciones íntimas?	1	2	3	4

FIGURA 2B. Instrumento QLQ-PR25 de la EORTC (continuación).



paciente adjudica en años de salud completa a un estado de alteración de la misma con una determinada prolongación temporal -. Al igual que ocurre con los análisis coste-beneficio, el grado de efectividad entre las alternativas de actuación comparadas no es coincidente.

El índice básico en la presentación de resultados es el ratio coste-utilidad, definido como el "coste por año de vida ajustado a la calidad ganado - coste/ AVAC -" o más concretamente la mejora cuantitativa en el estado de salud ajustado de forma cualitativa obtenida a partir de una actuación sanitaria. El denominado ratio coste-utilidad incremental, resulta del cociente entre la diferencia de costes - coste incremental - y la diferencia de "años de vida ajustados a la calidad logrados" - utilidad incremental - al comparar dos opciones diferentes de actuación sanitaria.

Los umbrales máximos de valores coste-utilidad aceptados son variables entre los diferentes países, y en muchas ocasiones no existe una limitación oficialmente aceptada o reconocida por las instituciones sanitarias, si bien pueden ser inferidos indirectamente (28).

## **MATERIAL Y METODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO Y BASE POBLACIONAL**

#### **Tipo de estudio**

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y analítico.

#### **Subpoblación base del estudio**

Aquellos sujetos sometidos a procedimientos biopsicos prostáticos realizados en el Servicio de Urología del Complejo Asistencial de Zamora entre los años 2000 y primer trimestre del 2005. La cifra total resultó ser 852 pacientes.

Se incluyó al conjunto de pacientes que resultaron ser subsidiarios - en virtud de criterio clínico y/ o analítico correspondiente establecido previamente en el marco de las consultas externas de la Especialidad - de realización de toma biopsica prostática, dirigida por imagen ecográfica transrectal, por sospecha de neoplasia prostática.

#### **Muestra de pacientes y muestra comparativa**

A partir de la subpoblación descrita, se incluyeron en el estudio aquellos pacientes en los cuales

se verificó el cumplimiento de los criterios de:

- Confirmación histopatológica positiva de existencia de adenocarcinoma de próstata - con carácter al menos focal en alguno de los cilindros obtenidos en la biopsia -.
- Instauración de terapia supresiva hormonal antiandrogénica completa, mediante un antiandrógeno esteroideo - acetato de ciproterona - o no esteroideo - bicalutamida o flutamida -, en asociación con un análogo de la GnRH - busarelina, goserelina, leuprorelina o triptorelina -.

El tamaño muestral resultante fue  $n = 111$ .

Se excluyeron aquellos pacientes caracterizados por:

- Indicársele otro tipo de tratamiento asociado a la hormonoterapia en relación con el proceso neoplásico prostático diagnosticado - prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia o quimioterapia -.
- Presentar historia - previa o concomitante - de cualquier otro proceso neoplásico maligno, independientemente de su situación actual.
- Solicitar seguimiento en otro centro hospitalario post-instauración del tratamiento descrito.
- Ser objeto de pérdida para su seguimiento clínico.

Como muestra poblacional comparativa (dada la escasa representación de pacientes con cáncer no tratados) se optó por seleccionar - mediante muestreo probabilístico, estratificado; y a partir de la población de pacientes varones registrados en la base informática de datos de consultas externas del Servicio de Admisión del Complejo Asistencial de Zamora -, un conjunto de pacientes (tamaño muestral,  $n = 100$ ) que cumplieran las siguientes características:

- Pertener al sexo masculino.
- Tener una distribución de edades, nivel de estudios, y ámbito del domicilio superponibles a los de la muestra poblacional a estudio diagnosticada de adenocarcinoma de próstata.
- No presentar antecedentes de patología urológica previa, o actual.
- No presentar historia de enfermedad neoplásica maligna, independientemente del estadio actual.

- No presentar antecedentes psiquiátricos ni retraso mental.
- Haber sido visto en consulta externa de alguna Especialidad - excepto Urología -, habiendo sido dado de alta por el proceso estudiado, antes del momento de inclusión como sujeto muestral, sin evidencia - mediante revisión de su historia clínica - de existencia de comorbilidades residuales derivadas de el/ los proceso/ s tratado/ s.

## VARIABLES ESTUDIADAS

### Generales

**Edad basal.** Se consideró la edad del paciente en el momento de inicio del tratamiento con BAC. Agrupación en dos categorías:

- \* A:  $\leq 75$  años.
- \* B:  $> 75$  años.

**Tacto rectal.** Se consideraron las siguientes categorías:

- \* A: próstata lisa, de consistencia fibroelástica, móvil.
- \* B: próstata regular, con área/ s de mayor consistencia, no adherida.
- \* C: próstata de consistencia dura, superficie irregular o asimétrica, y/ o no desplazable.

**Valor del PSA al inicio del BAC.** Categorías agrupadas:

- \* A:  $< 20$  ng/ mL.
- \* B:  $\geq 20$  ng/ mL.

**Estadio ecográfico.** Se consideraron las siguientes categorías:

- \* A: no evidencia de áreas de ecogenicidad anómala.
- \* B: área de ecogenicidad anómala en zona periférica, sin afectación capsular ni de vesículas seminales (compatible con estadio localizado).
- \* C: área de ecogenicidad anómala en zona periférica, con afectación capsular y/ o de vesículas seminales (compatible con estadio localmente avanzado).

**Positividad de biopsia prostática.** Las muestras biópsicas constaban de tres cilindros por lóbulo. Categorías consideradas:

- \* A: afectación unilateral.
- \* B: afectación bilateral.

**Puntuación Gleason.** Expresada como la suma de los valores - 1 a 5, de mayor a menor diferenciación histológica - correspondientes a cada uno de los dos patrones de crecimiento más frecuentes - primario y secundario -, identificados en el conjunto de la muestra biopsica. Categorías:

- \* A: bien diferenciado (de 2 a 4).
- \* B: moderadamente diferenciado (de 5 a 7).
- \* C: pobremente diferenciado (de 8 a 10).

**Gammagrafía ósea.** Definida como existencia o no de imágenes de captación de trazador sugestiva de existencia de metástasis. Categorías:

- \* A: negativa.
- \* B: positiva.

**Tipo de bloqueo androgénico completo.** Definido por el resultado de las combinaciones entre un antiandrogénico (esteroideo - acetato de ciproterona - o no esteroideo - bicalutamida o flutamida -), y un análogo de la GnRH - buserelina, goserelina, leuprorelina o triptorelina -. Categorías consideradas:

- \* A: análogo + acetato de ciproterona.
- \* B: análogo + bicalutamida.
- \* C: análogo + flutamida.

### De Calidad de Vida Relacionada con la Salud

**Variables integradas en los diferentes dominios que constituyen los cuestionarios de CDVRS pertenecientes a la EORTC: el QLQ-C30 y el QLQ-PR25.**

**Supervivencia ajustada a la calidad de vida.** Resultado de la aplicación de los índices de ponderación preferencial correspondientes al instrumento EURO-QoL 5-D. Expresada en AVACs.

### Farmacoeconómicas

**Gasto farmacéutico.** Expresado en Euros.

**Ratio coste-utilidad.** Expresada en Euros/ AVAC ganado.

### Otras variables

(Aplicadas a la subpoblación de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata):

**Ambito de localización del domicilio.** Categorías:

- \* A: rural.
- \* B: urbano.

**Nivel de estudios del paciente.** Categorías agrupadas:

- \* A: ninguno o básicos.
- \* B: medios o superiores.

### **INSTRUMENTOS DE MEDICION DE VARIABLES DE CDVRS.**

Ya descritos previamente, y que son:

**EORTC QLQ-C30.** (Versión 3.0).

**EORTC QLQ-PR25.**

**Indices de ponderación preferencial del instrumento EUROQoL 5-D.**

### **OBTENCION DE DATOS. TRATAMIENTO ESTADISTICO.**

La aplicación de los instrumentos de CDVRS, así como de los índices de ponderación preferencial se realizó en cuatro ocasiones: basal - previo al inicio del tratamiento con BAC -, y posteriormente otras tres determinaciones, todas separadas por un intervalo temporal de doce meses. Se utilizó como método de obtención de información la entrevista telefónica directa con los pacientes, previa explicación de su carácter de investigación clínica, y obtención del consentimiento verbal por parte de los mismos de cara a su participación en ésta.

La evaluación estadística de los resultados de la base de datos se realizó mediante el empleo de la aplicación informática SPSS© versión 11.5 para sistema operativo Windows. Para el estudio comparativo de los resultados de los pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo frente a los de aquellos sujetos sin neoplasia se aplicó la prueba de Mann-Whitney - comparación de dos muestras independientes -. De cara a la comparación de los resultados entre los diferentes rangos establecidos - en los pacientes sometidos a deprivación androgénica completa - para cada una de las variables en su determinación del mes 36 de seguimiento se aplicó la prueba de Mann-Whitney o la de Kruskal-Wallis, en función de que el número de dichos rangos a comparar fuera igual o mayor de dos, respectivamente - comparación de dos o k muestras independientes, en cada caso -. Por su parte, el estudio comparativo entre las diferentes determinaciones temporales realizadas - en los pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo - mediante los instrumentos de CDVRS se llevó a cabo aplicando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon - comparación de dos muestras dependientes -.

## **RESULTADOS**

### **PARAMETROS DESCRIPTIVOS BASALES**

La distribución de edades de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata demostró un porcentaje del 8,11 % para el intervalo comprendido entre los 60-69 años. El correspondiente al intervalo entre 70-79 años resultó ser del 57,65 %, mientras que el del intervalo de 80 años o más fue del 34,24 %. Dichos porcentajes fueron superponibles a los correspondientes a la muestra de sujetos sin neoplasia.

La edad media que se obtuvo para los pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo fue de 77,33 años con DT (desviación típica) de 5,08. La media de edad perteneciente al grupo de sujetos sin neoplasia prostática fue de 77,17 años (DT= 6,21).

Con respecto al nivel académico de los pacientes, estos referían no poseer estudios en un 49,5 % de casos, frente a un 47,8 % con estudios primarios, un 1,8 % correspondiente a los poseedores de estudios secundarios, y el 0,9 % con estudios superiores.

El ámbito del domicilio de los pacientes se situó en el medio rural en un 80,2 % de casos, frente al 19,8 % en el urbano, resultados superponibles a los del grupo seleccionado de sujetos sin cáncer.

El tacto rectal de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma prostático evidenció una próstata no sospechosa en el 30,6 % de casos. En el 50,5 % en dicha exploración se apreció una próstata sospechosa, móvil. En el 18,9 % restante de pacientes el tacto rectal permitió objetivar una próstata sospechosa, irregular y/ o fija.

Los niveles de PSA basales fueron menores de 20 ng/ mL en el 35,1 % de casos, frente al 64,9 % con valores mayores o iguales a 20 ng/ mL; siendo el valor medio obtenido de 80,45 ng/ mL (DT=160,01).

Las imágenes obtenidas mediante ecografía transrectal prostática permitieron evidenciar una próstata sin imágenes sospechosas de malignidad en el 0,9 % de casos. En el 71,2 % de pacientes fueron sugerentes de un estadio localizado, mientras que en el 27,9 % resultaron compatibles con estadio localmente avanzado.

La biopsia prostática transrectal ecodirigida resultó positiva para adenocarcinoma en un solo ló-

bulo en el 28,8 % de casos, frente al 70,2 % de pacientes con positividad bilateral.

La puntuación Gleason resultó entre 2-4 en el 23,4 % de casos; 5-7 en el 64 % de pacientes; y 8-9 en el 12,6 % restante.

La gammagrafía ósea resultó positiva en el 18 % de casos.

El bloqueo androgénico completo instaurado se basó en la combinación de análogo de GnRH más acetato de ciproterona en el 4,5 % de casos; análogo más bicalutamida en el 18,8 % de pacientes; y análogo más flutamida en el 75,7 % restante.

## CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

### A. Parámetros descriptivos correspondientes a los resultados de la aplicación del instrumento EORTC QLQ-C30.

El valor correspondiente al ámbito de la función física está constituido por la suma de los ítem 1 al 7 del instrumento QLQ-C30. El resultado para la esfera emocional, por su parte, es la suma de los ítem

21 al 24. La esfera cognitiva se basa en los ítem 20 y 25. La esfera sintomática engloba la sensación de fatiga, náuseas/ vómitos y dolor - suma de los ítem 10, 12 y 18; 14 al 15; y 9 más 19 del QLQ-C30, respectivamente -. La esfera sociofamiliar abarca la suma de los ítem 26 y 27 del instrumento citado.

La relación completa de los valores de la media, desviación típica y mediana para cada uno de los ámbitos de CDVRS mencionados, así como para la suma total del instrumento QLQ-C30 se reflejan en las Tablas I-IV.

### B. Resultados en función de las categorías/ intervalos de determinadas variables (mes 36 de seguimiento).

La relación de los valores de la media, desviación típica y mediana - correspondientes a la determinación del mes 36 en pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo - para la suma total del instrumento QLQ-C30 en función de las diferentes categorías/ intervalos de las variables "nivel de estudios" y "ámbito del domicilio" se reflejan en la Tabla V.

La relación de los valores de la media, desviación típica y mediana - correspondientes a la de-

TABLA I. PRINCIPALES ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS CORRESPONDIENTES A LAS DIFERENTES ESFERAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DEL INSTRUMENTO QLQ-C30, ASÍ COMO LOS REFERENTES A LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL MISMO. RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO Y SUJETOS SIN NEOPLASIA PROSTÁTICA. MEDICIÓN BASAL.

	Pacientes con bloqueo androgénico completo		Sujetos sin neoplasia		p**
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
ESFERA FISICA	8,58 (2,06)	8	8,62 (2,94)	8	0,514
ESFERA EMOCIONAL	4,41 (0,74)	4	5,08 (1,8)	4	<b>0,007</b>
ESFERA COGNITIVA	2,61 (0,91)	2	2,48 (0,88)	2	0,226
ESFERA SINTOMATICA	8,76 (2,06)	8	8,52 (2,34)	8	0,215
ESFERA SOCIOFAMILIAR	2,22 (0,51)	2	2,22 (0,79)	2	0,197
TOTAL QLQ-C30*	33,7 (5,81)	32	34,36 (8,14)	31	0,919

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de Mann-Whitney.

Significación estadística si  $p < 0,05$  (resaltados en negrita); (celdas grises= peores resultados en sujetos sin neoplasia).

terminación del mes 36 en pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo - para la suma total del instrumento QLQ-C30 en función de las diferentes categorías/ intervalos de las variables "edad basal", "características prostáticas al tacto rectal", "cifra basal de PSA", "morfología prostática en la ecografía transrectal", "positividad uni- o bilateral de la biopsia transrectal prostática", "puntuación Gleason", "positividad de la gammagrafía ósea", y "tipo de bloqueo en función de antiandrógeno utilizado" se reflejan en las Tablas VI-VII.

### C. Estudio comparativo de los resultados de la aplicación del instrumento QLQ-C30.

#### 1. Pacientes con bloqueo androgénico completo vs sujetos sin neoplasia.

Se objetivaron diferencias significativas en el ámbito emocional en la medición basal, así como en las correspondientes al mes 24 y 36, obteniendo peores resultados los sujetos no diagnosticados de neoplasia.

La comparación correspondiente al ámbito cognitivo sólo deparó diferencias significativas en la

medición del mes 12, obteniendo peor resultado el grupo de pacientes neoplásicos.

Con respecto a la esfera sintomática, que engloba la sensación de fatiga, náuseas/ vómitos y dolor -, se obtuvieron diferencias significativas en las mediciones de los meses 12 y 24, con mejores resultados pertenecientes al grupo de sujetos no diagnosticados de cáncer.

El estudio comparativo correspondiente a la esfera sociofamiliar sólo permitió evidenciar diferencias significativas en la medición del mes 36, con peores resultados para el grupo de sujetos no neoplásicos.

La comparación de las puntuaciones totales del QLQ-C30, - exceptuando los ítem generales 29 y 30 -, sólo permite evidenciar diferencias estadísticamente significativas en la medición correspondiente al mes 12, obteniendo peores resultados el grupo de pacientes en tratamiento con deprivación hormonal.

La relación completa - en cada determinación temporal - de los valores p obtenidos en el estudio comparativo de los pacientes con bloqueo androgé-

TABLA II. PRINCIPALES ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS CORRESPONDIENTES A LAS DIFERENTES ESFERAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DEL INSTRUMENTO QLQ-C30, ASÍ COMO LOS REFERENTES A LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL MISMO. RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO Y SUJETOS SIN NEOPLASIA PROSTÁTICA. MEDICIÓN A LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO.

	Pacientes con bloqueo androgénico completo		Sujetos sin neoplasia		p**
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
ESFERA FISICA	9,41 (3,06)	8	8,78 (3,26)	8	0,096
ESFERA EMOCIONAL	4,79 (1,45)	4	5,11 (1,8)	4	0,281
ESFERA COGNITIVA	2,84 (1,05)	2	2,47 (0,78)	2	<b>0,006</b>
ESFERA SINTOMATICA	9,73 (3)	9	8,54 (2,33)	8	<b>&lt; 0,001</b>
ESFERA SOCIOFAMILIAR	2,25 (0,61)	2	2,23 (0,79)	2	0,253
TOTAL QLQ-C30*	36,8 (8,28)	34	34,58 (8,28)	32	<b>0,015</b>

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de Mann-Whitney.

Significación estadística si  $p < 0,05$  (resaltados en negrita); (celdas grises= peores resultados en pacientes con BAC).

TABLA III. PRINCIPALES ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS CORRESPONDIENTES A LAS DIFERENTES ESFERAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DEL INSTRUMENTO QLQ-C30, ASÍ COMO LOS REFERENTES A LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL MISMO. RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO Y SUJETOS SIN NEOPLASIA PROSTÁTICA. MEDICIÓN A LOS 24 MESES DE SEGUIMIENTO.

	Pacientes con bloqueo androgénico completo		Sujetos sin neoplasia		p**
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
ESFERA FISICA	9,36 (2,87)	8	8,99 (3,50)	8	0,172
ESFERA EMOCIONAL	4,73 (1,50)	4	5,24 (1,65)	5	<b>0,004</b>
ESFERA COGNITIVA	2,88 (1,21)	2	2,56 (0,82)	2	0,113
ESFERA SINTOMATICA	9,72 (3,19)	9	8,83 (2,47)	8	<b>0,033</b>
ESFERA SOCIOFAMILIAR	2,15 (0,41)	2	2,32 (0,87)	2	0,423
TOTAL QLQ-C30*	36,80 (8,61)	35	35,50 (8,86)	32	0,209

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de Mann-Whitney.

Significación estadística si  $p < 0,05$  (resaltados en negrita); (celdas gris claro= peores resultados en sujetos sin neoplasia, celdas gris oscuro= peores resultados en pacientes con BAC).

TABLA IV. PRINCIPALES ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS CORRESPONDIENTES A LAS DIFERENTES ESFERAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DEL INSTRUMENTO QLQ-C30, ASÍ COMO LOS REFERENTES A LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL MISMO. RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO Y SUJETOS SIN NEOPLASIA PROSTÁTICA. MEDICIÓN A LOS 36 MESES DE SEGUIMIENTO.

	Pacientes con bloqueo androgénico completo		Sujetos sin neoplasia		p**
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
ESFERA FISICA	8,87 (2,54)	8	9,52 (4,11)	8	0,735
ESFERA EMOCIONAL	4,66 (1,46)	4	5,48 (2,04)	5	<b>&lt; 0,001</b>
ESFERA COGNITIVA	2,72 (1,04)	2	2,60 (0,86)	2	0,565
ESFERA SINTOMATICA	9,17 (2,69)	8	9,17 (3,19)	8	0,431
ESFERA SOCIOFAMILIAR	2,12 (0,42)	2	2,44 (1,01)	2	<b>0,016</b>
TOTAL QLQ-C30*	35,20 (7,29)	34	37,00 (10,98)	33	0,73

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de Mann-Whitney.

Significación estadística si  $p < 0,05$  (resaltados en negrita); (celdas grises= peores resultados en sujetos sin neoplasia).

nico completo frente a los sujetos sin neoplasia para cada uno de los ámbitos de CDVRS mencionados, y para la suma total del instrumento QLQ-C30 se reflejan en las Tablas I-IV.

## 2. Comparación inter-categorías/ -intervalos de determinadas variables en pacientes con bloqueo androgénico completo (mes 36 de seguimiento).

Se objetivaron diferencias significativas con respecto al valor total obtenido con el instrumento QLQ-C30 entre el subgrupo con estudios básicos o primarios frente a los que poseían estudios medios o superiores, con resultados más satisfactorios para estos últimos. No se obtuvieron diferencias significativas con respecto al resto de variables.

TABLA V. PRINCIPALES ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DIFERENTES CATEGORÍAS/ INTERVALOS CORRESPONDIENTES A LAS VARIABLES "NIVEL DE ESTUDIOS" Y "ÁMBITO DEL DOMICILIO" PARA LAS SUMAS TOTALES DEL INSTRUMENTO QLQ-C30 - EN LA DETERMINACIÓN DEL MES 36, EN PACIENTES CON BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO -.

	TOTAL QLQ-C30* mes 36		
	Media (DT)	Mediana	P**
<b>Nivel de estudios</b>			<b>0,018</b>
<b>Ninguno/ básicos</b>	35,45 (7,30)	34	
<b>Medios/ superiores</b>	28,33 (0,58)	28	
<b>Ambito del domicilio</b>			<b>0,241</b>
<b>Rural</b>	35,57 (7,31)	35	
<b>Urbano</b>	34,05 (7,26)	32	

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de Mann-Whitney. Significación estadística si  $p < 0,05$  (resaltados en negrita); (celdas grises= peores resultados si nivel de estudios ninguno/ básicos).

La relación completa de los valores p obtenidos en el estudio comparativo de las diferentes categorías/ intervalos correspondientes a las variables mencionadas anteriormente para la suma total del instrumento QLQ-C30 - en la determinación del mes 36, en pacientes con bloqueo androgénico completo - se reflejan en las Tablas V-VII.

## 3. Comparaciones intertemporales (pacientes con bloqueo androgénico completo).

La comparación realizada entre las diferentes determinaciones temporales en los pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo permitió objetivar diferencias significativas en el ámbito de la función física entre los valores basal y correspondiente al mes 12, así como entre este último y el del mes 24. La diferencia entre el valor del mes 36 y el basal también resultó significativa desde un punto de vista estadístico.

Con respecto a la esfera emocional, las diferencias significativas se confirmaron entre el valor basal y el del mes 12, además de entre el primero y el del mes 36. Los resultados de significación para la esfera cognitiva coinciden con lo señalado para la esfera emocional.

Las comparaciones entre los valores de las diferentes determinaciones temporales para la esfera sintomática aportaron diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación basal y la del mes 12, así como entre las de éste y del mes 24. También resultó significativa la diferencia entre la puntuación obtenida en el mes 36 y la basal.

Solamente se objetivaron diferencias significativas dentro del ámbito sociofamiliar al comparar las mediciones basal y la correspondiente al mes 12.

En lo que respecta al valor de la suma de la puntuación total del instrumento QLQ-C30 - exceptuando los ítem generales 29 y 30, como ha sido expuesto anteriormente -, permite apreciar diferencias significativas entre los resultados de la medición basal y del mes 12, así como entre ésta y la del mes 24. La diferencia entre la cifra obtenida en el mes 36 y la basal resultó asimismo estadísticamente significativa.

La relación completa de los valores p obtenidos en el estudio comparativo intertemporal de las mediciones para cada uno de los ámbitos de CDVRS mencionados, y para la suma total del instrumento QLQ-C30 se reflejan en las Tablas VIII-XI.

## DISCUSIÓN

Según datos correspondientes a 2002 (29), España presenta, para el conjunto de la población, una esperanza de vida de 79,9 años, claramente superior a la media de 78,3 años de la Unión Europea - UE -. Después de Italia y Suecia, España es el país de la UE con una esperanza de vida más alta. Desglosando los resultados por sexos, en nuestro País, la esperanza de vida se situó en 76,5 años para los varones, frente a 83 para las mujeres. Si a lo anterior añadimos un índice sintético de fecundidad de 1,346 hijos/ mujer, según datos del Instituto Nacional de Estadística correspondientes al año 2005,

puede intuirse que la población de edades avanzadas cobra paulatinamente mayor importancia a nivel nacional (30).

El área de salud de Zamora, por su parte, ha sido considerada tradicionalmente compuesta por población envejecida. Según las cifras publicadas por la Junta de Castilla y León para el año 2005, el 30,72 % de los varones de la provincia tiene edades iguales o superiores a 60 años. La variación poblacional 2004-2005 mantiene la tendencia negativa de años anteriores, situándose en un valor de -0,24 %, y el índice sintético de fecundidad a nivel provincial es de 0,924 hijos/ mujer, habiéndose reducido

TABLA VI. PRINCIPALES ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DIFERENTES CATEGORÍAS/ INTERVALOS CORRESPONDIENTES A LAS VARIABLES "EDAD BASAL", "CARACTERÍSTICAS PROSTÁTICAS AL TACTO RECTAL", "CIFRA BASAL DE PSA" Y "MORFOLOGÍA PROSTÁTICA EN LA ECOGRAFÍA TRANSRECTAL" PARA LAS SUMAS TOTALES DEL INSTRUMENTO QLQ-C30 - EN LA DETERMINACIÓN DEL MES 36, EN PACIENTES CON BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO -.

	TOTAL QLQ-C30* mes 36		
	Media (DT)	Mediana	P**
<b>Edad basal (años)</b>			0,057
<= 75	34,41 (8,88)	31	
> 75	35,67 (6,27)	35	
<b>Tacto rectal prostático</b>			0,55
No sospechoso	33,48 (5,00)	32	
Sospechoso, móvil	35,81 (7,30)	34	
Sospechoso, irregular y/ o fija	36,50 (10,38)	34	
<b>Cifra basal de PSA (ng/ ml)</b>			0,12
< 20	34,06 (6,87)	32	
>=20	35,89 (7,50)	35	
<b>Morfología prostática (ecografía transrectal)</b>			0,488
Normal	29,00 (-)	29	
Estadio localizado	35,77 (7,84)	34,5	
Estadio localmente avanzado	33,82 (5,23)	32,5	

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de Mann-Whitney (o de Kruskal-Wallis si la variable consta de más de dos categorías/ intervalos diferentes).

Significación estadística si  $p < 0,05$ .



en los últimos 30 años desde una cifra de 1,972. Lo anteriormente mencionado debe situarse en un contexto de predominio de la población rural - 59,03 % de la población de sexo masculino -, con el 88,9 % de ésta distribuida en municipios de entre 101-2000 habitantes (31).

Todo lo mencionado explica la creciente influencia que la población de mayor edad ejerce sobre el ámbito de la demanda asistencial, especialmente con respecto a aquellas patologías como el cáncer de próstata, más típicas de las décadas avanzadas de la vida, y que poseen una potencial capacidad de influencia sobre la CDVRS.

## ESFERA DE LA ACTIVIDAD FISICA

Los efectos fisiológicos que ejerce la hormonoterapia sobre el ámbito físico del paciente son variados, y así en la literatura se encuentran referencias acerca de aspectos de índole genérica como la reducción de los niveles subjetivos de energía (32), junto a otras de carácter más específico como la reducción en los índices de masa muscular (33).

Cuando se intenta explicar la sensación de falta de energía, debe mencionarse el vínculo existente entre la producción de andrógenos y la actividad eritropoyética. La privación hormonal afecta nega-

TABLA VII. PRINCIPALES ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS Y RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DIFERENTES CATEGORÍAS/ INTERVALOS CORRESPONDIENTES A LAS VARIABLES "POSITIVIDAD UNI- O BILATERAL DE LA BIOPSIA TRANSRECTAL PROSTÁTICA", "PUNTUACIÓN GLEASON", "POSITIVIDAD DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA", Y "TIPO DE BLOQUEO EN FUNCIÓN DE ANTIANDRÓGENO UTILIZADO" PARA LAS SUMAS TOTALES DEL INSTRUMENTO QLQ-C30 - EN LA DETERMINACIÓN DEL MES 36, EN PACIENTES CON BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO -.

	TOTAL QLQ-C30* mes 36		
	Media (DT)	Mediana	P**
<b>Positividad biopsia transrectal</b>			0,385
<b>Unilateral</b>	35,11 (9,01)	31,5	
<b>Bilateral</b>	35,26 (6,43)	35	
<b>Puntuación Gleason</b>			0,591
<b>Bien diferenciado</b>	37,50 (9,99)	34	
<b>Moderadamente diferenciado</b>	34,65 (6,45)	33,5	
<b>Pobremente diferenciado</b>	33,89 (4,86)	35	
<b>Gammagrafía ósea</b>			0,071
<b>Negativa</b>	34,96 (7,65)	32	
<b>Positiva</b>	36,57 (4,94)	35	
<b>Tipo de bloqueo en función de antiandrógeno</b>			0,254
<b>Análogo + acetato de ciproterona</b>	36,33 (7,51)	36	
<b>Análogo + bicalutamida</b>	32,83 (5,58)	31,5	
<b>Análogo + flutamida</b>	35,79 (7,63)	35	

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de Mann-Whitney (o de Kruskal-Wallis si la variable consta de más de dos categorías/ intervalos diferentes).

Significación estadística si  $p < 0,05$ .

tivamente a la normal producción de eritrocitos debido a una alteración en el proceso de maduración de sus precursores, dando por tanto como resultado bajos niveles de hemoglobina, con la consecuente disminución de la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos, así como síntomas de anemia como fatiga y vitalidad disminuida (32). Dichas manifestaciones se presentan en un porcentaje estimado de pacientes del 13-30 %.

Los efectos del bloqueo androgénico sobre la composición corporal son también potencialmente significativos. La ausencia del efecto anabolizante de la testosterona es la base de la explicación para este fenómeno, y algunos autores (34) profundizan en tal sentido al describir la existencia de mutaciones que afectan a la normal acción androgénica a nivel de los receptores localizados en el músculo esquelético. La sarcopenia fisiológica secundaria al envejecimiento (35), por tanto, constituiría sólo uno de los factores que conducen a la pérdida de masa magra corporal. La masa corporal total también se reduce con el bloqueo hormonal (33). Los datos presentados por algunos autores apuntan a que las extremidades superiores se ven afectadas con mayor precocidad - tras 3-12 meses de tratamiento hormonal -, mientras

que la fuerza y la resistencia de las inferiores parecen mantenerse aún preservadas tras dicho periodo (36).

La densidad mineral ósea también se ve reducida por la deprivación androgénica. La medición de este parámetro permite objetivar descensos anuales del 2-8 % en la columna vertebral y de un 1,8-6,5 % en la cadera en pacientes sometidos a dicho tratamiento por cáncer de próstata (37). El cese del efecto protector de la conversión periférica de testosterona en estrógenos (32) origina un predominio de la actividad osteoclástica en dichos sujetos a nivel óseo, agravándose el porcentaje de fracturas patológicas si coexiste un déficit de vitamina D. Algunos autores sugieren que la monoterapia con bicalutamida, comportaría una menor pérdida de la densidad ósea en pacientes con cáncer de próstata en estadio M0 (38). Se han publicado asimismo diferencias entre la pérdida de dicha densidad con el bloqueo intermitente - 2-4 % - frente al continuo - 10 % -, tras dos años de tratamiento (39).

A pesar de la influencia negativa del bloqueo androgénico sobre las capacidades para la actividad física, algunas publicaciones (40) inciden en

TABLA VIII. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DETERMINACIONES TEMPORALES BASAL VS MES 12 EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO PARA LOS VALORES CORRESPONDIENTES A LAS DIFERENTES ESFERAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DEL INSTRUMENTO QLQ-C30, ASÍ COMO LOS REFERENTES A LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL MISMO.

	ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MEDICIONES TEMPORALES (PACIENTES CON BLOQUEO ANDROGENICO COMPLETO)				p**
	Basal		Mes 12		
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
ESFERA FISICA	8,58 (2,06)	8	9,41 (3,06)	8	< 0,001
ESFERA EMOCIONAL	4,41 (0,74)	4	4,79 (1,45)	4	< 0,001
ESFERA COGNITIVA	2,61 (0,91)	2	2,84 (1,05)	2	< 0,001
ESFERA SINTOMATICA	8,76 (2,06)	8	9,73 (3)	9	< 0,001
ESFERA SOCIOFAMILIAR	2,22 (0,51)	2	2,25 (0,61)	2	0,046
TOTAL QLQ-C30*	33,7 (5,81)	32	36,8 (8,28)	34	< 0,001

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Significación estadística si  $p < 0,05$  (resaltados en negrita); (celdas grises= empeoramiento).

la importancia del ejercicio como una de las pocas posibilidades de intervención para mejorar la fatiga relacionada con el cáncer. En el mismo sentido se ha señalado que el entrenamiento de resistencia puede mejorar la función física de estos sujetos (41), preservando al mismo tiempo un buen estado muscular. El 19,4 % de varones con deprivación androgénica que sobreviven al menos cinco años sufrirán fracturas patológicas; y a este respecto se ha insistido asimismo en la importancia del ejercicio físico con pesas como método preventivo de aparición de aquéllas (37).

Algunos autores han publicado tablas especiales de entrenamiento para pacientes sometidos a bloqueo androgénico, estableciéndose duraciones de 12 semanas - tres veces por semana -, con intensidades iniciales del 50-60 % de una repetición máxima - RM, o máximo peso que un sujeto puede levantar de un solo intento -, progresando posteriormente al 70-90 % de una RM (42). Con este tipo de ejercicios dichos autores obtienen mejoría en los resultados de la medición de una escala de fatiga - FACT-F - y de CDVRS - FACT-P -; sin objetivarse cambios en el peso corporal ni en el índice de masa corporal de los pacientes. Programas con intensidad inicial de un 50 %

de la RM - 30 minutos, 2-3 veces por semana han demostrado ser efectivos a la hora de reducir la fatiga inducida por la anemia (43), resultando ineficaces las sesiones domiciliarias reguladas libremente por el propio paciente. En cualquier caso, no se considera procedente superar el límite del 80 % de la RM, dado que a partir de éste se ha evidenciado un incremento en los valores de testosterona sérica.

Los beneficios que el ejercicio ofrece no se circunscriben sólo a la mejoría en la fatiga y el vigor y la capacidad funcional física, sino que influyen positivamente en contra de la aparición de cuadros nauseosos así como de depresión y ansiedad (41). El uso de cuestionarios para la evaluación de los aspectos de comportamiento relacionado con el ejercicio demostró que la mejora en la adherencia y participación en los programas se asocia con unos mayores niveles de comprensión del paciente acerca de la importancia de la vinculación entre ejercicio y calidad de vida, destacándose asimismo la relevancia que el apoyo externo tiene al inicio de los programas de entrenamiento.

La sarcopenia fisiológica también se ve mejorada a través del entrenamiento de resistencia

TABLA IX. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DETERMINACIONES TEMPORALES MES 12 VS MES 24 EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO PARA LOS VALORES CORRESPONDIENTES A LAS DIFERENTES ESFERAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DEL INSTRUMENTO QLQ-C30, ASÍ COMO LOS REFERENTES A LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL MISMO.

	ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MEDICIONES TEMPORALES (PACIENTES CON BLOQUEO ANDROGENICO COMPLETO)				p**
	Mes 12		Mes 24		
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
ESFERA FISICA	9,41 (3,06)	8	9,36 (2,87)	8	<b>&lt; 0,001</b>
ESFERA EMOCIONAL	4,79 (1,45)	4	4,73 (1,50)	4	0,794
ESFERA COGNITIVA	2,84 (1,05)	2	2,88 (1,21)	2	0,334
ESFERA SINTOMATICA	9,73 (3)	9	9,72 (3,19)	9	<b>&lt; 0,001</b>
ESFERA SOCIOFAMILIAR	2,25 (0,61)	2	2,15 (0,41)	2	0,317
TOTAL QLQ-C30*	36,8 (8,28)	34	36,80 (8,61)	35	<b>&lt; 0,001</b>

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Significación estadística si  $p < 0,05$  (resaltados en negrita); ( celdas gris claro= mejoría, celdas gris oscuro= empeoramiento ).

con intensidades de un 80 % de la RM tres veces por semana (35), logrando incrementos en fuerza y masa muscular - a través de la optimización de la activación y coordinación de las unidades motoras y codificación neural -. Las diferencias de edad de los pacientes no resultaron determinantes de cara a la consecución de dichos valores.

Los resultados de nuestro estudio con respecto a la parcela física de la CDVRS demuestran un efecto negativo de dicho tratamiento que se prolongó con carácter significativo durante los primeros 24 meses. Posteriormente parece evidenciarse una tendencia hacia la estabilidad. Como ya se ha hecho referencia, el esfuerzo del individuo por mantener sus actividades habituales, con la posibilidad de ser complementadas por ejercicios programados, es un aspecto clave. Esto se ve facilitado en poblaciones habituadas al desempeño no sedentario de su profesión - caso de sociedades, como la que nos ocupa, con implicaciones importantes en el sector primario -.

También es destacable la ausencia de diferencias significativas - en ninguna de las determinaciones temporales - objetivadas entre pacientes

sometidos a privación androgénica e individuos sin cáncer. La influencia de la pérdida de condición física de origen básicamente etario no es, pues, en modo alguno despreciable.

## ESFERA EMOCIONAL

La comunicación del diagnóstico de cáncer de próstata a un paciente supone que éste adopta mecanismos de enfrentamiento ante una patología potencialmente mortal. Si a ello se le añade un régimen terapéutico de privación androgénica, debe afrontar asimismo el riesgo de sufrir alteraciones en otras esferas de su integridad, como la sexualidad y el sentimiento de masculinidad. Los rangos de edad que se ven afectados por esta patología se corresponden generalmente con décadas avanzadas de la vida, máxime en aquellos casos en los que se ve prolongada la supervivencia de los pacientes debido al tratamiento, sumándose por tanto las complicaciones generadas por éste a las situadas en el contexto de las relacionadas simplemente con el deterioro propio de la edad y de las situaciones vinculadas a la misma - pérdida de salud general y de energía, jubilación, pérdida de seres queridos, etc -.

TABLA X. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DETERMINACIONES TEMPORALES MES 24 VS MES 36 EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO PARA LOS VALORES CORRESPONDIENTES A LAS DIFERENTES ESFERAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DEL INSTRUMENTO QLQ-C30, ASÍ COMO LOS REFERENTES A LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL MISMO.

	ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MEDICIONES TEMPORALES (PACIENTES CON BLOQUEO ANDROGENICO COMPLETO)				p**
	Mes 24		Mes 36		
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
ESFERA FISICA	9,36 (2,87)	8	8,87 (2,54)	8	0,157
ESFERA EMOCIONAL	4,73 (1,50)	4	4,66 (1,46)	4	0,317
ESFERA COGNITIVA	2,88 (1,21)	2	2,72 (1,04)	2	0,317
ESFERA SINTOMATICA	9,72 (3,19)	9	9,17 (2,69)	8	0,157
ESFERA SOCIOFAMILIAR	2,15 (0,41)	2	2,12 (0,42)	2	0,317
TOTAL QLQ-C30*	36,80 (8,61)	35	35,20 (7,29)	34	0,132

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Significación estadística si  $p < 0,05$ .

El urólogo tiende a infraestimar la comorbilidad psicológica del paciente afecto de cáncer de próstata, sin aportarle muchas veces, por tanto, la posibilidad de una solución interdisciplinar (44). Por otra parte, se ha demostrado asimismo una relación inversamente proporcional entre la edad de los pacientes y la predisposición a transmitir al facultativo la existencia de trastornos emocionales, así como a someterse a evaluación y/ o tratamiento psiquiátrico (45). Así, en la serie de pacientes neoplásicos de la publicación referida fue detectado un 32,6 % de cuadros de ansiedad y un 15,2 % de depresión, mientras que del total, un 40 % perdió o rehusó la consulta psiquiátrica.

Otro aspecto a considerar en la esfera emocional es la importancia dada de forma creciente a la implicación del paciente en la toma de decisiones terapéuticas, circunstancia ante la cual no todos los sujetos se sienten cómodos inicialmente. No obstante, una publicación (46) ha estudiado el papel que la adquisición de información supone de cara a la modificación en los niveles de ansiedad y depresión de los pacientes con cáncer de próstata a los que se les ha instaurado el tratamiento de forma reciente, obteniendo tras seis semanas con el mismo menores

puntuaciones en la medición de la ansiedad mediante el instrumento Spielberger State-Trait Anxiety Inventory para aquellos sujetos a los que se les facilitó la posibilidad de discusión y preguntas con su especialista además de la simple información escrita. No se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la medición de sintomatología depresiva.

Entre un 25-47 % de los pacientes diagnosticados de cáncer presentan cuadros psiquiátricos (44). La ansiedad reactiva es la entidad por la cual se origina la derivación de más consultas, y esta manifestación no sólo se presenta en el momento de la verificación del proceso neoplásico, sino que se puede verificar ya desde el momento de solicitud de pruebas diagnósticas o en el intervalo de espera de resultados de las mismas (47). A este respecto, algunos autores han publicado incrementos en el estrés psicológico con aumento de los niveles de cortisol sérico en pacientes sometidos a screening de neoplasia de próstata - objetivándose los niveles máximos dos semanas después de la biopsia en aquellos pacientes en los que fue indicada -. La disminución en la concentración de testosterona sérica objetivada en situaciones de estrés podría estar relacionada con una infrarregulación a nivel de la célula de Leydig

TABLA XI. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DETERMINACIONES TEMPORALES BASAL VS MES 36 EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO PARA LOS VALORES CORRESPONDIENTES A LAS DIFERENTES ESFERAS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DEL INSTRUMENTO QLQ-C30, ASÍ COMO LOS REFERENTES A LA PUNTUACIÓN TOTAL DEL MISMO.

	ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MEDICIONES TEMPORALES (PACIENTES CON BLOQUEO ANDROGENICO COMPLETO)				p**
	Basal		Mes 12		
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana	
ESFERA FISICA	8,58 (2,06)	8	8,87 (2,54)	8	< 0,001
ESFERA EMOCIONAL	4,41 (0,74)	4	4,66 (1,46)	4	0,006
ESFERA COGNITIVA	2,61 (0,91)	2	2,72 (1,04)	2	0,001
ESFERA SINTOMATICA	8,76 (2,06)	8	9,17 (2,69)	8	< 0,001
ESFERA SOCIOFAMILIAR	2,22 (0,51)	2	2,12 (0,42)	2	0,157
TOTAL QLQ-C30*	33,7 (5,81)	32	35,20 (7,29)	34	< 0,001

(DT)= desviación típica.

\* Exceptuando los ítem generales 29 y 30.

\*\* Valor de p obtenido mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Significación estadística si  $p < 0,05$  (resaltados en negrita); (celdas rojas= empeoramiento).

originada por el aumento de niveles de glucocorticoides ya descrito (48). Las alteraciones del sueño también se presentaron, aunque con un mayor retraso en relación a las ya descritas (49).

El síndrome de estrés postraumático - SEP - ha sido descrito asimismo en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata (50), pudiendo manifestarse en forma de reexperiencias del evento traumático en sueños, recuerdos y "flash-backs". El apoyo social limitado, una historia de trauma psicológico previo, o cuadros psiquiátricos preexistentes son factores que predisponen para la aparición del SEP. Las terapias que inciden en la esfera cognitiva y del comportamiento, así como los grupos de apoyo pueden facilitar el control de dicho síndrome.

La ansiedad supone asimismo un lastre consumidor de parte de los esfuerzos de lucha de los pacientes con respecto a su enfermedad, y ello puede trasladarse incluso al ámbito de la relación con la pareja al repercutir negativamente sobre la vida afectiva (51). Dichos autores han señalado a la falta de aceptación de la enfermedad, los cambios en la autopercepción y el arrepentimiento acerca de decisiones terapéuticas previas como factores potenciadores de aquel problema.

Los cuadros depresivos presentan una incidencia de hasta un 20 % en pacientes con diagnóstico de enfermedad neoplásica. Los factores relacionados con ésta tales como el estadio clínico, curso de la misma, tipo de tratamiento administrado, y presencia o no de dolor asociado, influyen de forma significativa en la aparición de síntomas compatibles con depresión (52). Desde un punto de vista fisiopatológico, se ha demostrado una correlación entre disminución de niveles de testosterona sérica y episodios depresivos (53), con presencia de valores aumentados de cortisol urinario, en el contexto de una infrarregulación como la ya citada al discutir el apartado de ansiedad reactiva. Fenómenos similares se verifican en el SEP, que puede desembocar en depresión (54).

Se hace necesaria, no obstante, la distinción entre la tristeza habitualmente secundaria a la noticia del padecimiento de la enfermedad y las verdaderas manifestaciones de clínica depresiva, dentro de las cuales se puede mencionar el sentimiento de fracaso, desvinculación con respecto al resto de la sociedad, sentimientos de penalización, ideas de suicidio, falta de satisfacción, indecisión y llanto (55). Los factores de riesgo para el desarrollo de cuadros de depresión son variados, destacando el aislamiento social, pérdidas recientes de familiares y/ o amistades, la tendencia al pesimismo, dificultades económicas, labilidad emocional, alcoholismo, ideas de suicidio

previas, mal control analgésico de su enfermedad de base, y el conocimiento de estado metastático de la misma. Si se tiene en cuenta que hasta el 55 % de pacientes con cáncer de próstata sufren algún tipo de dolor (56), la propuesta de combinación de analgésicos más antidepressivos parece en muchos casos apropiada (57).

Algunas publicaciones señalan mejoría clínica tanto de la sintomatología depresiva como de la ansiedad de los pacientes sometidos a bloqueo androgénico intermitente frente a los del continuo (58).

El hallazgo en nuestro estudio de peores resultados - con carácter significativo - en el ámbito emocional de la CDVRS en la determinación del mes 12 frente a la basal para los pacientes con deprivación androgénica, se entiende en el contexto de la influencia que sobre el paciente ejerce una nueva situación como es el inicio de un nuevo tratamiento mixto, oral-parenteral, junto a los efectos que aquél va percibiendo en mayor o menor medida con respecto al resto de esferas y ámbitos de su calidad de vida. La estabilización de los resultados en meses posteriores se puede enmarcar en la combinación de una habituación a la nueva necesidad terapéutica y adaptación del paciente a la situación general propia percibida por él mismo.

La existencia de diferencias significativas objetivadas en el estudio del grupo con terapia hormonal frente al de sujetos sin neoplasia, permite evidenciar peores resultados para el segundo. Ello ofrece un cierto componente paradójico con respecto a lo esperable a priori; no obstante, si consideramos el tamiz de información que habitualmente se aplica al sujeto neoplásico con respecto a su "problema prostático", puede entenderse la ausencia de valores obtenidos desfavorables para los pacientes neoplásicos, a lo que se puede añadir potenciales influencias externas sobre esta esfera de CDVRS en los pacientes sin cáncer, no identificadas.

## ESFERA COGNITIVA

La capacidad cognitiva de un individuo está influenciada por factores variados, tales como la educación y el ambiente donde se desarrolle, así como el sustrato cultural, la experiencia y componentes hereditarios. El papel fisiológico desempeñado por las hormonas sexuales al respecto es controvertido. Han sido descritas diferencias entre ambos géneros acerca del aspecto cognitivo espacial, destacando los hombres en el apartado de la ordenación mental, apreciando algunos autores una asociación positiva entre los niveles de testosterona y resultados de los

tests de medición de dichas capacidades (59), si bien otras publicaciones señalan relaciones negativas entre los mismos (60). En cualquier caso, parece existir una vinculación entre los ritmos ultradianos de secreción de gonadotropinas/ andrógenos y las capacidades cognitivas espaciales (61).

En la literatura se recoge información que pone en evidencia que los análogos de la GnRH pueden influir negativamente sobre funciones cognitivas del paciente tales como memoria y atención. Otras manifestaciones descritas de forma mucho menos frecuente son delirium, ataxia, y estados de alteración de la consciencia, objetivándose carácter reversible tras la supresión de la administración del fármaco implicado (62). Determinados estudios han demostrado asimismo vinculación directa entre el déficit de testosterona y reducción de la capacidad cognitiva (63), apreciándose asimismo que las terapias de reposición con testosterona en pacientes afectados de hipogonadismo conducen a un incremento en la capacidad de orientación visoespacial (64) por su efecto activador de determinadas áreas cerebrales; si bien algunos autores no han encontrado efectos significativos con el tratamiento mencionado con respecto a la esfera cognitiva (65).

En un estudio randomizado con 65 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata avanzado (66) se evaluó la memoria, atención, función de ejecución, cociente intelectual, estado de ánimo y salud general de los mismos, habiendo sido previamente distribuidos en cuatro subgrupos - tratados con un antiandrógeno esteroideo, con dos tipos diferentes de análogo de GnRH, y sin tratamiento -. Se obtuvieron valores basales y tras seis meses de observación. En el grupo control se objetivó mantenimiento o cierta mejoría de los resultados finales con respecto a los iniciales, siendo especialmente evidente en lo referente a la medición de la memoria verbal, mientras que dichos resultados - según el Auditory Verbal Learning Test - fueron peores a los seis meses en el grupo tratado con goserelina. En los pacientes tratados con leuprorelina se apreció menor capacidad para la memoria visual y atención, así como peor función ejecutiva con respecto a los valores basales. De los 50 pacientes en tratamiento activo, 24 mostraron un descenso en al menos uno de los ámbitos de la función cognitiva evaluados, y siete en dos o más de los mismos. No se evidenció correlación entre cambios en la capacidad cognitiva con respecto a los estados de ánimo, según los resultados del Depression Anxiety Stress Scales. Tras un seguimiento de un año, las diferencias con respecto a la capacidad mnemónica en los pacientes tratados con diferentes análogos de la GnRH no resultaron significativas (67).

Los resultados de los estudios publicados sugieren que la afectación de la función cognitiva no sólo se limita a la memoria u otros aspectos específicos, sino más bien con el procesamiento global de información compleja. En cualquier caso, dichas alteraciones no suelen ser causa de necesidad de interrupción del tratamiento (68).

La tolerancia a la privación androgénica completa en términos de función cognitiva parece mejorar con el bloqueo hormonal intermitente (69).

La existencia de diferencias significativas entre las mediciones basal y del mes 12 - desfavorables para la segunda - en los pacientes sometidos a bloqueo hormonal con respecto a la esfera cognitiva de la CDVRS, se puede situar en el inicial efecto negativo que, como ya ha sido mencionado, dicho tratamiento puede ejercer sobre ésta. La estabilización posterior de resultados, así como la existencia de diferencias significativas sólo en el mes 12 de seguimiento entre pacientes con y sin neoplasia de nuestro estudio, relativiza el impacto objetivado de la privación androgénica sobre la parcela estudiada.

## ESFERA SOCIOFAMILIAR

Los pacientes con cáncer de próstata necesitan, al igual que los afectados de cualquier otra patología potencialmente significativa, el apoyo de su círculo más cercano - familiares, amigos, etc. -, y dentro de éste los estudios publicados se han centrado en la situación y el papel desempeñado por la pareja como proyectora de sustento emocional, ánimo y distracción. Sin embargo, ésta presenta en muchas ocasiones un estrés psicológico mayor que el de los propios pacientes, incrementándose a medida que la neoplasia avanza, sin resultar clara la existencia de diferencias de género a la hora de referir, o realmente verificarse tensión emocional al ser testigo de un proceso patológico, manifestada en varias ocasiones como ansiedad anticipada (50). Algunos estudios apuntan a la preferencia de las parejas por estrategias de detección temprana y/ o que puedan ofrecer incremento en la supervivencia aun a expensas de una potencial reducción en la calidad de vida, si bien la variabilidad interpersonal a la hora de colaborar en las decisiones terapéuticas resulta significativa (70).

El resto de apoyos sociales se correlacionan positivamente con el bienestar psicológico, en tanto fortalece la autoestima, favoreciendo en muchos casos la obtención de ayuda y consejo (44). El sentirse acompañado y distraído también supone un alivio para la carga que el paciente soporta con su neo-

plasia. La colaboración de otros en el aspecto instrumental y/ o financiero comporta la potenciación de sentimientos de estabilidad. Se hace, no obstante, necesario el establecimiento de canales fluidos de comunicación interpersonal, evitando actitudes reacias o de aislamiento, que se verifican sobre todo en ambientes familiares disfuncionales, para las cuales una ayuda psicosocial competente se hace imprescindible (46). Los problemas de adaptación social del paciente neoplásico prostático son más evidentes, en cualquier caso, en la enfermedad avanzada, en la que el componente de dolor, fatiga o alteraciones miccionales se manifiesta de forma más significativa (44).

Todos los apoyos sociofamiliares mencionados se traducen en beneficios para la salud que pueden explicarse fisiológicamente a través de las influencias positivas que se ejercen sobre los sistemas inmune y neuroendocrino (71).

En el estudio que presentamos, la existencia de diferencias intertemporales significativas en la puntuación correspondiente a la esfera sociofamiliar tan solo entre las determinaciones basal y del mes 12, relativizadas a su vez por una ausencia de significación estadística entre los pacientes con cáncer y los no neoplásicos en dichos puntos temporales, así como en el mes 24, reflejaría una influencia limitada del tratamiento deprivativo hormonal sobre el ámbito de las relaciones del paciente con la familia y la sociedad. Por otra parte, las diferencias significativas apreciadas en el mes 36 a favor de los pacientes sometidos a bloqueo androgénico frente a los sujetos sin neoplasia podría vincularse a una mayor facilitación que el entorno próximo al paciente ofrecería a éste de cara a una mejor interacción con respecto a las relaciones interpersonales familiares y sociales.

## **FATIGA, NAUSEAS/ VOMITOS Y DOLOR**

La sensación de fatiga en el tratamiento hormonal del cáncer de próstata se relaciona con los efectos que la deprivación androgénica ejerce sobre las funciones cerebrales superiores, la composición corporal y la eritropoyesis. Varios estudios transversales de CDVRS (72) (73) que incluyen evaluación de la fatiga o nivel de energía de los pacientes con bloqueo hormonal, han demostrado la vinculación de éste con respecto a la aparición de una mayor severidad en dichas manifestaciones.

Un estudio prospectivo (74), mediante la aplicación del Fatigue Severity Scale - FSS -, ha obtenido cifras basales de prevalencia de fatiga de un 14 % en pacientes tratados con bloqueo hormonal, así

como un incremento de las puntuaciones obtenidas a los tres meses. Este aumento en los niveles de fatiga no se acompañaron, sin embargo, de un descenso en las habilidades funcionales. De igual forma, los resultados del estudio INT-0105 del Southwest Oncology Group demostró un mayor grado de fatiga en el grupo de bloqueo androgénico máximo, frente al grupo de orquiectomía sola, si bien la esfera de función física no se vio alterada de forma significativa (75). Tanto los programas de ejercicio aeróbico (76) como la administración de sustancias de efecto psicoestimulante como metilfenidato (77) pueden resultar efectivas en el intento de reducción de intensidad de la fatiga en pacientes con cáncer de próstata avanzado.

La incidencia de náuseas y/ o vómitos se cifra en hasta un 22 % de casos (78), con la toxicidad local de la flutamida como uno de los potenciales factores responsables. Asimismo, al igual que ocurre con la sintomatología específicamente intestinal, suelen manifestarse con mayor frecuencia en pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo (79).

La importancia dada por los pacientes al problema de las manifestaciones sintomáticas del cáncer es significativa. El temor que estos experimentan está directamente relacionado con el miedo a sufrir dolores severos, y así, hasta un 69 % de pacientes neoplásicos refieren que una clínica algica severa podría hacerles considerar incluso la idea del suicidio, considerando un 57 % de ellos que la muerte por cáncer debe ser dolorosa (80).

El dolor de tipo somático es el de presentación más frecuente en los pacientes con cáncer de próstata, generalmente por metástasis óseas. Se caracteriza habitualmente por estar localizado, variar entre intermitente y constante, siendo descrito como punzante o tipo "calambre". Ello está en relación con la sensibilización de fibras mielínicas y amielínicas localizadas en el periostio como consecuencia de la producción de prostaglandinas y factores activadores de osteoclastos durante los procesos de reabsorción y depósito de hueso neoformado (81).

La localización más frecuente de metástasis óseas son los cuerpos vertebrales, resultando asintomáticas inicialmente, especialmente si no existe compromiso en cuanto a la estabilidad estructural. El dolor comienza generalmente cuando una gran destrucción ósea conduce inicialmente a microfracturas que pueden evolucionar a fracturas patológicas y/ o cuadros de compresión neurológica asociada (82).

Mediante el uso del McGill Pain Questionnaire, el Beck Depression Inventory y el State-Trait Anxiety



Inventory se ha objetivado que hasta un 43 % de pacientes con cáncer de próstata refieren dolor en algún momento del proceso, constituyendo el subgrupo con mayor probabilidad de asociación de clínica depresiva - hasta el 20 % de casos - o ansiosa. Los pacientes con manifestaciones álgicas se correlacionan con estadíos más avanzados de la enfermedad (56).

En un estudio poblacional de pacientes con cáncer de próstata mediante la aplicación de los instrumentos EuroQOL y Brief Pain Inventory un 42 % de pacientes percibieron algún grado de dolor durante la semana previa mientras que un 26 % situó su calidad de vida en un 50 % o menos según la escala analógica. La disponibilidad de atención médica y un menor tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de cáncer de próstata constituyeron factores predictivos significativos de cara a la obtención de una menor puntuación de dolor. Este, junto a la edad, la baja disponibilidad de atención médica y/ o de cuidados paliativos resultaron factores determinantes de cara a una menor calidad de vida (83). Una actitud negativa del médico y/ o paciente con respecto al uso de determinados fármacos analgésicos - como los opiáceos - supone asimismo un hándicap de cara a un buen control sintomático (84). Estudiando en la misma población anterior la calidad de vida durante el último año previo al exitus se objetivó que el 29 % de sujetos fallecidos situaban su peor grado de dolor durante la última semana de vida. La puntuación media del conjunto de los pacientes fallecidos por el cáncer de próstata fue de 54 en la escala del dolor (85).

Se ha calculado a partir de un modelo descriptivo aplicado a la población sueca que un tratamiento óptimo que fuera capaz de reducir a cero las manifestaciones dolorosas del cáncer de próstata durante todo el proceso de la enfermedad supondría añadir de media 0,85 AVACs para cada paciente con dicha neoplasia (86).

En un estudio aleatorizado del Southwest Oncology Group en cáncer de próstata avanzado comparando el efecto sobre el dolor de la combinación de docetaxel y estramustina con respecto a la de mitoxantrone y prednisona se ha objetivado mediante la aplicación de la escala Present Pain Intensity del McGill Pain Questionnaire- Short Form un grado de paliación de la clínica álgica similar entre ambos tratamientos, si bien se demuestra una diferencia significativa en supervivencia media lograda a favor del primero - 17,5 vs 15,6 - (87).

Se han publicado mejorías de hasta el 81 % de casos tras la administración de radioterapia externa sobre metástasis ósea, con respuestas completas en un 23 % de pacientes (88).

Con la administración de estroncio-89 se han publicado hasta un 63 % de respuestas favorables con respecto al dolor (89). Los resultados de un estudio aleatorizado doble ciego en fase II comparando la eficacia analgésica del estroncio-89 frente a la combinación quimioterápica de 5-fluorouracilo, epirubicina, y mitomicina C en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata diseminado hormonorrefractario con dolor óseo persistente demuestran una significativa reducción tanto en la intensidad como en la frecuencia de aparición de los síntomas tras tres semanas de seguimiento (90).

En un ensayo clínico comparando ácido zoledrónico frente a placebo en cáncer de próstata metastático, aplicando el instrumento Brief Pain Inventory se evaluó el dolor óseo a nivel basal, a las tres y seis semanas de tratamiento, y posteriormente cada seis semanas durante un total de 60 semanas. En el grupo de pacientes sometidos a tratamiento con el bifosfonato se obtuvo un 33 % de probabilidad de respuesta favorable, frente al 25 % para aquellos que recibieron placebo (91).

Con la administración de clodronato intravenoso se ha objetivado mediante la aplicación de la Visual Pain Scale y el Índice de Karnofsky una mejoría del dolor en un 91,4 % de pacientes con cáncer de próstata avanzado hormonorrefractario, persistiendo durante una media de 6,3 meses.

La administración de vitamina D ha permitido la publicación de mejorías de las puntuaciones en la clínica dolorosa ósea hasta en un 25 % de casos, y un 37 % de pacientes experimentó mayor fuerza muscular, aunque no se evidenció simultáneamente un descenso en las dosis analgésicas requeridas (92).

El manejo del dolor de origen neoplásico también ofrece la posibilidad de enfocarse desde una perspectiva psicológica. La aplicación de técnicas psicoterápicas de apoyo permite que los pacientes reciban la ayuda necesaria para lograr una correcta adaptación a una crisis de dolor, favoreciendo el incremento del autocontrol así como la reducción en los sentimientos de falta de esperanza y desamparo que pueden potencialmente sufrir aquellos. Algunas técnicas son principalmente cognitivas, focalizándose en los procesos de percepción y pensamiento, mientras que otras son esencialmente conductuales, dirigidas a modular las actitudes que los pacientes presentan al enfrentarse con el dolor neoplásico (93).

La introducción del concepto de autocontrol de dosificación de opiáceos por parte del propio paciente ha supuesto la apertura de una vía para

la individualización de la administración analgésica mediante el uso de bombas de infusión intravenosa, subcutánea, o epidural (94).

Centrándonos en el estudio que nos ocupa, la evolución desfavorable de los resultados de CD-VRS para la asociación sintomática de astenia, náuseas/ vómitos y dolor objetivada hasta el mes 24 en pacientes sometidos a bloqueo hormonal completo se encuentra en consonancia con lo documentado previamente. Se reafirma la influencia ejercida por los efectos adversos así como por el componente álgico de la enfermedad neoplásica sobre el varón afecto. Por otra parte, la ausencia de diferencias significativas en la evolución temporal entre los meses 24 y 36 de seguimiento, así como en la comparación entre sujetos con y sin neoplasia en esta última determinación temporal pueden obedecer a la adopción de medidas como las ya descritas - a veces innecesariamente retrasadas - para un control sintomático.

## CONCLUSIONES

Si bien no constituyen aspectos de diferenciación mantenida, las esferas cognitiva y sintomática presentan diferencias relevantes de forma temporal puntual entre los pacientes en tratamiento con deprivación androgénica completa y los sujetos sin cáncer, en detrimento de los primeros.

No se aprecia ninguna esfera o ámbito que mantenga un deterioro significativamente constante a lo largo del periodo de estudio en los pacientes sometidos a bloqueo hormonal completo, aunque en fases iniciales éste sí exista - en mayor o menor grado - para todos los aspectos a estudio, incluidos la valoración de la percepción subjetiva del estado general de salud así como de la calidad de vida. Se verifica recuperación en la esfera sociofamiliar.

El menor nivel de estudios cursados por los pacientes en tratamiento con BAC, constituye un factor de diferenciación de cara a la obtención de peores resultados en los parámetros de CDVRS aquí analizados.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Miguel Silva Abuín, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca y Director de la Tesis Doctoral *Calidad de vida y farmacoeconomía en pacientes del área de salud de Zamora, diagnosticados de adenocarcinoma de próstata y sometidos a supresión androgénica farmacológica completa*, de parte de la cual se ha

derivado el presente artículo; y en general a todas las personas que contribuyeron de una u otra forma a que aquélla se hiciera realidad.

## BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\*lectura fundamental)

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.
2. Blázquez Izquierdo J, San José Manso L, Jiménez Penick J, Delgado Martín JA. Historia natural, etiopatogenia y clínica del cáncer de próstata. En: Resel Estévez L, Moreno Sierra J, editores. *Tratado de Oncología Urológica*. p. 719-28. Sanidad y Ediciones. Madrid; 2003.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
4. Bray F, Sankila R, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99-166.
5. Black RJ, Bray F, Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075-107.
6. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp* 2006; 30: 574-82.
- \*7. Herranz Amo F. El Cáncer de Próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000. AstraZeneca. Madrid; 2001.
- \*8. Mariani AJ. Terapia de supresión androgénica en el cáncer de próstata: un ejercicio de gestión de recursos. En: Resel Estévez L, Ruiz de la Roja JC, Sánchez Sánchez E, editores. *AUA Update Series. Actualización en Urología*. (ed. española 2003). p. 25-32. Medical Trends. Barcelona; 2002.
9. Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997; 50: 366-72.
10. King CR. Overview of quality of life and controversial issues. En: King CR, Hinds PS (editores). *Quality of life from nursing and patient perspectives*. p. 23-34. Jones & Bartlett. Boston; 1998.
11. Patrick D, Erickson P. Assessing health-related quality of life for clinical decision making. En: Walker SR, Rosser RM, editors. *Quality of Life, assessment and application*. p. 9-49. MTP Press. Lancaster, England; 1988.
12. W.H.O. Constitution of the World Health Organization, basic documents. WHO. Geneva; 1948.
13. Peiró i Moreno S. Calidad de vida. En: Ruiz López P, Alcalde Escribano J, Landa García JI, edi-

- tores. *Gestión clínica en Cirugía*. p. 317-37. Arán Ediciones. Madrid; 2005.
- \*14. The EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
- \*\*15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.
- \*16. McNaughton-Collins M, Walker-Corkery E, Barry MJ. Health-related Quality of Life, satisfaction, and economic outcome measures in studies of prostate cancer screening and treatment, 1990-2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 33: 78-101.
- \*17. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *J A M A* 1995; 273: 129-35.
18. Borghede G, Karlsson J, Sullivan M. Quality of life in patients with prostatic cancer: results from a Swedish population study. *J Urol* 1997; 158: 1477-85.
- \*19. Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, et al. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *Urology* 1997; 49: 207-16.
- \*\*20. Phillips C, Thompson G. What is a QALY? [monografía en Internet]. En: *What is...? series*. 1 (6): 1-6. Hayward Medical Communications. London; 2001 [acceso 15 noviembre 2005]. Disponible en: <http://www.evidence-based-medicine.co.uk/ebmfiles/WhatisaQALY.pdf>
21. Gold MR, Russell LB, Seigel JE, Weinstein MC, editores. *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press. New York; 1996.
22. Rídao López M. Evaluación económica. En: Ruiz López P, Alcalde Escribano J, Landa García JI, editores. *Gestión clínica en Cirugía*. p. 383-400. Arán Ediciones. Madrid; 2005.
- \*\*23. Petrou S. What are health utilities? [monografía en Internet]. En: *What is...? series*. 1 (4): 1-5. Hayward Medical Communications. London; 2003 [acceso 15 noviembre 2005]. Disponible en: <http://www.evidencebasedmedicine.co.uk/ebmfiles/Whatarehealthutil.pdf>
24. Tsuchiya A, Dolan P. The QALY model and individual preferences for health states and health profiles over time: a systematic review of the literature. *Med Decis Making* 2005; 25: 460-7.
25. Bennett CL, Matchar D, McCrory D, et al. Cost-effective models for flutamide for prostate carcinoma patients. Are they helpful to policy makers? *Cancer* 1996; 77: 1854-61.
26. Malek M. Implementing QALYs [monografía en Internet]. En: *What is...? series*. 2 (1): 1-7. Hayward Medical Communications. London; 2001 [acceso 15 noviembre 2005]. Disponible en: <http://www.evidence-based-medicine.co.uk/ebmfiles/ImplementQALYs.pdf>
27. Fleurence R. Pharmacoeconomics. (1) An introduction to health economics. *Pharm J* 2003; 271: 679-81.
28. Raftery J. NICE: faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *B M J* 2001; 323: 1300-3.
29. M.S.C. Datos relevantes sobre la salud de los españoles. En: *Sistema Nacional de Salud*. p. 65-76. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 2006.
30. INEbase [base de datos en Internet]. Instituto Nacional de Estadística. Madrid: [actualizada en 11 de noviembre de 2006; acceso 15 de noviembre de 2006]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase2/leer.jsp?L=0&divi=IDB&his=0>
31. Junta de Castilla y León [sede Web]. Dirección General de Estadística de la Junta de Castilla y León; 2006 [acceso 15 de noviembre de 2006]. Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2005. Población (a 01/01/2005) por edad (grupos quinquenales) según sexo. Zamora. Disponible en: <http://www.jcyl.es/jcyl-client/jcyl/ch/dge/tkContent?idContent=41925>
32. O'Connor KM, Fitzpatrick JM. Side-effects of treatments for locally advanced prostate cancer. *B J U Int* 2006; 97: 22-8.
- \*33. Dacal K, Sereika SM, Greenspan SL. Quality of life in prostate cancer patients taking androgen deprivation therapy. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 85-90.
34. Schröder FH. Endocrine treatment of prostate cancer - recent developments and the future. Part 1: maximal androgen blockade, early vs delayed endocrine treatment and side-effects. *B J U Int* 1999; 83: 161-70.
35. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004; 33: 548-55.
- \*36. Gogov S, Hussain F, Naglie G, et al. Is physical function affected by androgen deprivation therapy (ADT) in men with non-metastatic prostate cancer? *J Clin Oncol* 2006; 24, 18 (June 20 Supplement): 4615.
37. Holmes-Walker DJ, Woo H, Gurney H, et al. Maintaining bone health in patients with prostate cancer. *Med J Aust* 2006; 184: 176-9.
38. Tyrrell CJ, Blake GM, Iversen P, et al. The non-steroidal antiandrogen, bicalutamide ('Casodex'), may preserve bone mineral density as compared with castration: results of a preliminary study. *World J Urol* 2003; 21: 37-42.
39. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 1952-6.

40. Carmack Taylor CL, Demoor C, Smith MA, et al. Active for Life After Cancer: a randomized trial examining a lifestyle physical activity program for prostate cancer patients. *Psychooncology* 2006; 15: 847-62.
41. Hunt-Shanks TT, Blanchard CM, Baker F, et al. Exercise use as complementary therapy among breast and prostate cancer survivors receiving active treatment: examination of exercise intention. *Integr Cancer Ther* 2006; 5: 109-16.
42. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1653-9.
43. Stevinson C, Fox KR. Feasibility of an exercise rehabilitation programme for cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006; 15: 386-96.
- \*44. Kunkel EJ, Bakker JR, Myers RE, et al. Biopsychosocial aspects of prostate cancer. *Psychosomatics* 2000; 41: 85-94.
45. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, et al. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer* 1998; 82: 1904-8.
46. Davison BJ, Degner LF. Empowerment of men newly diagnosed with prostate cancer. *Cancer Nurs* 1997; 20: 187-96.
47. Roth AJ, Scher HI: Genitourinary malignancies. En: Holland JC, editor. *Psycho-Oncology*. Oxford University Press. New York; 1998.
48. Hardy MP, Ganjam VK. Stress, 11beta-HSD, and Leydig cell function. *J Androl* 1997; 18: 475-9.
49. Whelan P. Are we promoting stress and anxiety? *B M J* 1997; 315: 1549-50.
50. Kornblith AB, Herr HW, Ofman US, et al. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care. *Cancer* 1994; 73: 2791-802.
- \*51. Clark JA, Wray N, Brody B, et al. Dimensions of quality of life expressed by men treated for metastatic prostate cancer. *Soc Sci Med* 1997; 45: 1299-309.
52. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, et al. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 89-99.
53. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, et al. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* 1999; 61: 292-6.
54. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 328-35.
55. Bukberg J, Penman D, Holland JC. Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med* 1984; 46: 199-212.
- \*56. Heim HM, Oei TP. Comparison of prostate cancer patients with and without pain. *Pain* 1993; 53: 159-62.
57. Monti DA, Kunkel EJ. Management of chronic pain among elderly patients. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1537-9.
58. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, et al. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1071-81.
59. Silverman I, Kastuk D, Choi J, et al. Testosterone levels and spatial ability in men. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 813-822.
60. Kimura D, Hampson E. Cognitive pattern in men and women is influenced by fluctuations in sex hormones. *Curr Dir Psychol Sci* 1994; 3: 57-61.
61. Gordon HW, Stoffer DS, Lee PA. Ultradian rhythms in performance on tests of specialized cognitive function. *Int J Neurosci* 1995; 83: 199-211.
62. Australian Department of Human Services and Health. Adverse Drug Reactions System. Informes números 82994 y 107214. Australian Department of Human Services and Health. Canberra; 1997.
63. Gouchie C, Kimura D. The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16: 323-34.
- \*64. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994; 108: 325-32.
65. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1661-7.
66. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, et al. Coping and health-related quality of life in men with prostate cancer randomly assigned to hormonal medication or close monitoring. *Psychooncology* 2002; 11: 401-14.
67. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, et al. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *B J U Int* 2004 ; 93: 975-9.
68. Newton C, Slota D, Yuzpe AA, et al. Memory complaints associated with the use of gonadotropin-releasing hormone agonists: a preliminary study. *Fertil Steril* 1996; 65: 1253-5.
- \*69. Cherrier MM, Rose AL, Higano C. The effects of combined androgen blockade on cognitive function during the first cycle of intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 1808-11.
70. Nayeri K, Pitaro G, Feldman JG. Marital status

- and stage at diagnosis in cancer. *N Y State J Med* 1992; 92: 8-11.
71. Jakobsson L, Hallberg IR, Loven L. Experiences of daily life and life quality in men with prostate cancer. An explorative study. Part I. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1997; 6: 108-116.
  72. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000; 163: 1743-6.
  - \*\*73. Potosky AL, Reeve BB, Clegg LX, et al. Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 430-7.
  74. Stone P, Hardy J, Huddart R, et al. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1134-41.
  - \*\*75. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1537-44.
  76. Burnham TR, Wilcox A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1863-7.
  77. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, et al. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 187-92.
  78. Langenstroer P, Porter HJ 2nd, McLeod DG, et al. Direct gastrointestinal toxicity of flutamide: comparison of irradiated and nonirradiated cases. *J Urol* 2004; 171(2 Pt 1): 684-6.
  79. Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol* 2005; 7(Suppl 5): S37-S43.
  80. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 592-6.
  81. Galasko CS. Mechanisms of bone destruction in the development of skeletal metastases. *Nature* 1976; 263: 507-8.
  82. Siegal T, Siegal T. Current considerations in the management of neoplastic spinal cord compression. *Spine* 1989; 14: 223-8.
  83. Sandblom G, Carlsson P, Sigsjo P, et al. Pain and health-related quality of life in a geographically defined population of men with prostate cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 497-503.
  84. Drayer RA, Henderson J, Reidenberg M. Barriers to better pain control in hospitalized patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 434-40.
  85. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, et al. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1163-8.
  - \*86. Sennfalt K, Carlsson P, Sandblom G, et al. The estimated economic value of the welfare loss due to prostate cancer pain in a defined population. *Acta Oncol* 2004; 43: 290-6.
  - \*\*87. Southwest Oncology Group; Berry DL, Moinpour CM, et al. Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2828-35.
  88. Di Lorenzo G, Autorino R, Ciardiello F, et al. External beam radiotherapy in bone metastatic prostate cancer: impact on patients' pain relief and quality of life. *Oncol Rep* 2003; 10: 399-404.
  89. Turner SL, Gruenewald S, Spry N, et al. Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 297-302.
  90. Nilsson S, Strang P, Ginman C, et al. Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and strontium-89. A randomized phase II study. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 352-7.
  91. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 986-9.
  92. Van Veldhuizen PJ, Taylor SA, Williamson S, et al. Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength. *J Urol* 2000; 163: 187-90.
  93. Loscalzo M, Jacobsen PB. Practical behavioral approaches to the effective management of pain and distress. *J Psychosoc Oncol* 1990; 8: 139-69.
  94. Citron ML, Johnston-Early A, Boyer M, et al. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. *Arch Intern Med* 1986; 146: 734-6.