

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“RESPUESTA BIOQUÍMICA Y TOXICIDAD AGUDA DEL TRATAMIENTO CON
CAMPO LOCALIZADO A LA PRÓSTATA SIMULTÁNEO CON TRATAMIENTO
A METÁSTASIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
OLIGOMETASTÁSICO”**

POR

DRA. ADRIANA MEDINA SEDANO

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN RADIO ONCOLOGÍA**

NOVIEMBRE, 2024

“Respuesta bioquímica y toxicidad aguda del tratamiento con campo localizado a la próstata simultáneo con tratamiento a metástasis en pacientes con Cáncer de Próstata oligometastásico”

Aprobación de la tesis:



Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce
Directora de tesis



Dr. Miguel Ángel Souto Del Bosque
Asesor de tesis



Dr. Alejandro Olmos Guzmán
Asesor de tesis



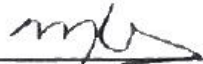
Dr. Francisco Alejo Medina Soto
Asesor de tesis



Dr. Jesús Alberto Fuentes Lara
Asesor de tesis

“Respuesta bioquímica y toxicidad aguda del tratamiento con campo localizado a la próstata simultáneo con tratamiento a metástasis en pacientes con Cáncer de Próstata oligometastásico”

Aprobación de la tesis:



Dr. Manuel Fidencio Guerrero Garza
Director de Educación e Investigación en Salud



Dra. Leslie Shantal Velarde Borjas
Jefa de División de Educación en Salud



Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce
Jefa de División de Investigación en Salud



Dr. Pedro Rubén León Arceo
Jefe de Servicio Radio Oncología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Dictamen de aprobación

19/1/23, 14:23

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1901**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, Nuevo León

Registro COFEPRIS **17 CI 19 039 048**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 19 CET 006 2017121**

FECHA **Jueves, 19 de enero de 2023**

Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Efecto clínico del tratamiento con campo localizado a la próstata en pacientes con enfermedad oligometastásica** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-1901-010

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


José María Sepúlveda Nuñez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1901

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL


Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce
Ginecología
Tel. 4112900



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Imprimir

Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **19018**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, Nuevo León

Registro COFEPRIS **17 CI 19 039 048**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 19 CEI 006 2017121**

FECHA **Jueves, 19 de enero de 2023**

Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Efecto clínico del tratamiento con campo localizado a la próstata en pacientes con enfermedad oligometastásica** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Miguel Angel Reyes León

Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 19018

Imprimir

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dedicatoria

A mis padres, Salvador y Adriana, y a mi hermano, Salvador, porque esta lucha también fue suya, y este logro también es nuestro.

A Brandy, por ser mi compañero todos estos años.

A mi amigo y maestro Gerardo, por compartir todo su conocimiento y guiarme todos estos años.

A mi amigo que la residencia me dio por accidente, Alberto, por todos los consejos y el apoyo que me ha dado desde que nuestros caminos se cruzaron.

A mis compañeros residentes, por ser mi familia, mi equipo, mi apoyo, y parte fundamental de mi formación.

A mis amigos, Daniela, Francisco, Doris, Iván, Myrna, Gilberto, Terumi, y Roger, que me han dado su apoyo incondicional incluso a kilómetros de distancia.

A mis profesores, Miguel Souto y Sharon Ortiz, por abrirme las puertas al emocionante mundo de la Radio-Oncología.

A todos los médicos que apoyaron mi formación, y me regalaron parte de su conocimiento todos los días.

A todos los que ya no están, los que se fueron y los que siguieron su camino conmigo.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
1. RESÚMEN	xii
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	13
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	17
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	18
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	24
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	28
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	32
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA	33
Capítulo X	
10. ANEXOS	36
10.1 Grados de toxicidad aguda y tardía.	36
10.2 Carta de Consentimiento informado.	38

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características de la población.....	24
2. Toxicidad aguda asociada al tratamiento de radioterapia en pacientes tratados.....	25

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Niveles de APE a través del tiempo	25
2. Supervivencia libre de progresión de pacientes seguidos.....	26
3. Supervivencia global.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

CaP: Cáncer de Próstata

RT: radioterapia

IMRT: radioterapia de intensidad modulada

VMAT: radioterapia de arco volumétrico

3D-CRT: radioterapia conformacional en 3D

Gy: Gray

Fx: fracciones

H0: hipótesis nula

H1: hipótesis alterna

APE: antígeno prostático específico

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

GU: genitourinaria

GI: gastrointestinal

G1: grado 1

G2: grado 2

G3: grado 3

G4: grado 4

G5: grado 5

EC: etapa clínica

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

OAR's: órganos de riesgo

GTV: volumen tumoral macroscópico

CTV: volumen tumoral clínico

PTV: volumen objetivo de planeación

BAT: bloqueo androgénico total

GGO: gammagrama óseo

TAC: tomografía axial computarizada

SBRT: radioterapia corporal esterotáctica

mm: milímetro

ng: nanogramos

mL: mililitro

IC: intervalo de confianza

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ESTRO-ACROP: European Society for Radiotherapy and Oncology – Advisory Committee for Radiation Oncology Practice

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

DE: desviación estándar

RESUMEN

Título: Respuesta bioquímica y toxicidad aguda del tratamiento con campo localizado a la próstata simultáneo con tratamiento a metástasis en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico.

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) presenta una progresión ordenada, con un paso intermedio entre la enfermedad localizada y la diseminada, denominada oligometastásica. En este contexto, existe evidencia que el manejo del tumor primario mejora el control de la enfermedad y el tratamiento paliativo de las metástasis disminuye la carga tumoral, con un beneficio en el control de los síntomas; por lo cual agregar la radioterapia (RT) radical al manejo paliativo en pacientes con enfermedad oligometastásica puede mejorar la respuesta sistémica y disminuir el riesgo de eventos asociados a las metástasis.

Objetivo: Valorar la tolerancia y el efecto clínico del tratamiento simultáneo con campo localizado a la próstata y a la metástasis mayor en pacientes con enfermedad oligometastásica.

Material y métodos: Estudio piloto, experimental, longitudinal, prospectivo, en el que se incluyeron pacientes CaP oligometastásico (hasta 5 lesiones). Se otorgó tratamiento con RT localizada a la próstata, dosis de 70 Gy en 28 fracciones (Fx) y a la metástasis de mayor tamaño, dosis de 20 Gy en 5 Fx con técnica 3D conformada o IMRT. Se realizó análisis de la toxicidad aguda y de la respuesta bioquímica al final de la RT.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes con una mediana de edad de 71 años; el 85.7% con metástasis de localización axial y 66.7% con una lesión única metastásica. Al corte, 14 pacientes completaron 3 meses de seguimiento posterior a tratamiento con RT, las principales toxicidades observadas fueron dermatológicas grado 1 (28.6%) y genitourinarias grado 1 (23.8%). El promedio de APE 3 meses después de la RT fue de 1.01 ng/dL.

Conclusión: El tratamiento simultáneo al tumor primario y a la lesión metastásica es bien tolerado, con un buen perfil de seguridad, adecuado control bioquímico y menor probabilidad de eventos relacionados a la lesión metastásica.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres a nivel mundial, con 1 414 259 casos nuevos reportados, una incidencia de 30.7 y una mortalidad de 7.7. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en México, en 2020 se reportaron 26 742 nuevos casos, con un riesgo acumulado de 5.22 y con 7 931 muertes (0.9), por lo cual, se considera una prioridad en la atención a la salud a nivel mundial. Bostwick et al han encontrado recientemente que el incremento reciente en la incidencia y prevalencia se asocian a una mayor detección mediante el uso del Antígeno Prostático Específico (APE) en suero.^{1, 2}

El acceso al diagnóstico y tratamiento oportunos del CaP es una de condiciones asociada a la mortalidad; la diferencia en este acceso podría explicar la disparidad en la mortalidad observada en distintas regiones del mundo; durante los últimos años, la mortalidad registró un crecimiento anual sostenido del 2.3%, observando que el comportamiento en la mortalidad fue diferente de acuerdo con el grado de marginación estatal, con un mayor índice de mortalidad en los estados con mayor marginación.³

De acuerdo con reportes del American Cancer Society, uno de cada 8 hombres será diagnosticado con CaP; encontrándose en 6 de cada 10 casos en pacientes mayores de 65 años.⁴ En cuanto a la enfermedad metastásica, Connor y colaboradores establecen que, para el año 2025, 15 097 pacientes serán diagnosticados con CaP metastásico en Estados Unidos.⁵

Conforme han mejorado los tratamientos sistémicos para el cáncer y en particular para el CaP, ha incrementado la sobrevida de los pacientes, tanto global como libre de enfermedad. Al tratamiento con Bloqueo Androgénico Total (BAT) se le debe incluir docetaxel o un inhibidor de las vías del receptor de andrógenos como abiraterona, enzalutamida o apalutamida, dado que se ha confirmado que incrementan de manera sustancial la sobrevida. En el caso de los pacientes con enfermedad de bajo volumen metastásico se puede incluir la RT al tumor primario; sin encontrar hasta el momento evidencia para tratar las metástasis detectadas. Por

otra parte, en pacientes con CaP de alto volumen, se prefiere iniciar tratamiento sistémico.⁶

De acuerdo a Ashrafizadeh, el uso de RT en general se ha relacionado a la presencia de respuesta inmunológica antitumoral, este fenómeno inusual se conoce como “efecto Abscopal”, un término utilizado en radiobiología, el cual describía originalmente la reducción en la incidencia de metástasis en aquellos pacientes metastásicos tratados con radioterapia al sitio primario, aunque se desconoce el mecanismo exacto por lo que esto ocurre, se sugiere que la muerte celular inducida por radiación, el estrés oxidativo, y el daño al ADN, actúan como estimulantes del sistema inmune, causando respuesta tumoral en sitios lejanos al volumen de tratamiento, estos efectos son potenciados por el uso de SBRT, debido a que se han encontrado aumento de reconocimiento de antígenos en aquellos pacientes tratados con inmunoterapia y radioterapia estereotáctica (SBRT).⁷

De acuerdo con la teoría de William Stewart Halsted, el cáncer progresa de una manera ordenada, iniciando con una enfermedad localizada, progresando a una enfermedad regional y finalizando con una enfermedad diseminada o sistémica; a esto, se le puede incluir un paso intermedio entre la enfermedad localizada y la enfermedad diseminada, que es de mejor pronóstico, considerada enfermedad oligometastásica.⁸

El término “oligometástasis” fue acuñado por primera vez en 1995 por Weichselbaum y Hellman, definido como un “estado intermedio de diseminación”, el cual consiste en pocos sitios de enfermedad detectable; actualmente, no existe aún una definición entre el número de metástasis para la enfermedad oligometastásica, variando de 1 hasta 10 lesiones; la recomendación del consenso de manejo de CaP metastásico considera enfermedad de bajo volumen pacientes con 3 metástasis o menos cuando fueron diagnosticados mediante estudios convencionales o con 5 metástasis o menos en pacientes que fueron diagnosticados mediante PET-CT PSMA o PET-MRI.^{6,9}

Adicionalmente existe evidencia que el manejo quirúrgico del cáncer de próstata de manera paliativa con resección transuretral de próstata, al disminuir la carga tumoral, ayuda a mejorar la respuesta de la enfermedad sistémica.

Históricamente, se ha atribuido un mejor pronóstico a pacientes con CaP oligometastásico, por lo que el tratamiento radical en estos casos ha sido un área de controversia importante en los últimos años, realizándose múltiples estudios de investigación para determinar el impacto de esta en sobrevida y control local, encontrándose buenos resultados en aquellos pacientes jóvenes, con buen estado general, y baja carga tumoral, tratándose con tratamiento radical.¹⁰

El uso de tratamiento radical en estos pacientes se ha investigado en múltiples estudios aleatorizados de fase III, como es el caso de STAMPEDE, el cual se realizó en 117 hospitales en Suiza y Reino Unido, teniendo como objetivo determinar el impacto de tratamiento localizado a próstata con RT en 2061 pacientes con CaP metastásico de reciente diagnóstico, encontrando un aumento en la sobrevida total en pacientes con baja carga tumoral. Sin embargo, no contamos con esta información aplicada a la población mexicana.¹¹

El CaP es un problema prioritario de salud, que requiere tratamientos multidisciplinarios incluyendo la radioterapia, por lo cual es imperativo implementar mecanismos que mejoren los tiempos y la calidad de la atención de los pacientes con este diagnóstico.

Considerando que el CaP oligometastásico tiene un mejor pronóstico respecto a la enfermedad metastásica de alta carga tumoral, se deben buscar estrategias que mejoren la respuesta de los tratamientos con los que se cuenta actualmente, disminuyendo la progresión de la enfermedad, disminuyendo de manera secundaria los costos institucionales de tratamientos sistémicos de nueva generación al retrasar la necesidad de su uso.

El uso de radioterapia con esquemas hipofraccionados, reducen los días de tratamiento con respuestas clínicas similares, por lo cual incrementar su uso en servicios con alta carga de paciente permite eficientar los turnos de inicio de

tratamiento, beneficiando a un mayor número de derechohabientes al permitir el acceso a los tratamientos en un tiempo más corto.

Debido al beneficio probado de otorgar un tratamiento radical a la próstata en pacientes con enfermedad metastásica de buen pronóstico, por una baja carga tumoral, consideramos de relevancia valorar la posibilidad de agregar de forma simultánea el tratamiento a la metástasis de mayor tamaño, asumiendo que es el sitio con mayor probabilidad de complicaciones a futuro, para mejorar el control local y la respuesta sistémica, con beneficio para la institución en ahorro de recursos por progresión de la enfermedad para tratamiento y paliación de síntomas.

HIPÓTESIS

Existe un beneficio clínico del tratamiento con campo localizado a la próstata simultáneo con tratamiento a metástasis en pacientes con enfermedad oligometastásica.

OBJETIVOS

General:

1. Valorar cual es el efecto clínico del tratamiento con campo localizado a la próstata simultáneo con tratamiento a metástasis en pacientes con enfermedad oligometastásica.

Específicos:

1. Analizar la toxicidad aguda del tratamiento simultáneo con radioterapia radical a la próstata y con radioterapia paliativa a la metástasis mayor.
2. Analizar la respuesta bioquímica.
3. Analizar la respuesta imagenológica.
4. Comparar las respuestas bioquímica e imagenológica entre pacientes con alta y baja carga tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Experimental, longitudinal, prospectivo, piloto.

Población, muestra o sujetos:

Pacientes que acudieron a tratamiento al departamento clínico de radioterapia, de la UMAE, Hospital de Especialidades N° 25, CMN Noreste, con diagnóstico de cáncer de próstata EC IV o con progresión a hueso.

Criterios de Selección:

*** Criterios de Inclusión:**

1. Edad mayor de 18 años.
2. Diagnóstico histológico de cáncer de próstata.
3. Enfermedad metastásica documentada por GGO o por TAC.
4. De 1 a 6 lesiones metastásicas.
5. Estado funcional por ECOG 0-2
6. En tratamiento con BAT de primera o segunda línea, de acuerdo con la indicación de oncología médica.
7. Pacientes con Orquiectomía terapéutica.
8. En tratamiento complementario con ácido zoledrónico.

*** Criterios de Exclusión:**

1. Tratamiento con quimioterapia.
2. Pacientes que no acepten tratamiento.

*** Criterios de Eliminación:**

1. Progresión radiológica detectada al momento de la simulación.
2. Pacientes que soliciten suspender tratamiento.
3. Pacientes que suspendan tratamiento con BAT.
4. Resistencia a la castración.

Procedimientos:

Tomografía de simulación

Previo consentimiento informado, se realizó tomográfica simple de pelvis, en posición supina, con cortes de 2.5 mm, cortes axiales, con límite superior en T10-T11 y límite inferior en la unión del tercio superior con el tercio medio del fémur, con la vejiga confortablemente llena y recto vacío.

Dependiendo de la localización de la metástasis de mayor tamaño, la extensión de la tomografía se incrementó para incluir el sitio afectado con un margen adicional de al menos 10 cm.

Se colocaron al menos 4 tatuajes para la localización del isocentro y las imágenes obtenidas fueron enviadas al sistema de planeación (TPS) del departamento de radioterapia para su reconstrucción en 3D para la definición de los volúmenes.

Definición de volúmenes de tratamiento

CTV: Próstata y vesículas seminales.

PTV: Expansión geométrica del CTV con un margen de 7 mm, exceptuando el margen posterior que será de 5 mm.

GTVm: Metástasis de mayor tamaño, previamente definida en los estudios de extensión (tomografía contrastada o gammagrama óseo) que pudiera ser identificada en la TAC de simulación.

CTVm: Expansión geométrica del GTV con un margen de 5 mm, excluyendo estructuras óseas.

PTVm: Expansión geométrica del CTV con un margen de 5 mm.

Definición de órganos de riesgo

Los OAR's fueron definidos para el tratamiento de la próstata incluyeron vejiga, recto, bulbo peneano, cabezas femorales y asas intestinales; en el caso de la metástasis de mayor tamaño, cualquier otro órgano cercano adicional fue definido de acuerdo con la localización de dicha metástasis.

Prescripción de dosis y planeación de tratamiento

Se realizó por el personal de dosimetría y evaluado por el personal de física médica del departamento de radioterapia, utilizando una técnica de IMRT o VMAT.

La prescripción para el tratamiento con radioterapia se prescribió a campo localizado, en esquema hipofraccionado, dosis de 70 Gy en 28 Fx al PTV y con dosis de 20 Gy en 5 Fx al PTVm.

Las dosis de tolerancia a OAR's fueron definidos de acuerdo con las definidas en el protocolo RTOG 0415.¹²

Vejiga	Recto
79 Gy <15%	74 Gy < 15%
74 Gy < 25%	69 Gy < 25%
69 Gy < 35%	64 Gy < 35%
64 Gy < 50%	59 Gy < 50%

En el caso del tratamiento a la metástasis mayor, las dosis de tolerancia fueron definidas de acuerdo con las definidas por Pollom y colaboradores para el tratamiento con SBRT en tórax y abdomen.¹³

Valoración de la Toxicidad aguda

A partir del inicio de la RT, los pacientes fueron evaluados en la consulta externa, para documentar la tolerancia e iniciar manejo de las toxicidades asociadas al tratamiento. Se definió el grado de toxicidad de acuerdo con las escalas de la RTOG y se indicó de acuerdo con la sintomatología el tratamiento adecuado; en caso donde se presentó toxicidad Grado 3 o mayor, se suspendió el tratamiento por un periodo de 72 horas y reinició en base a la mejoría sintomática al tratamiento instaurado.

Se realizó comparación en los niveles de Antígeno Prostático Específico previos al Tratamiento con RT y al final de la RT.

Se registraron las toxicidades agudas y subagudas asociadas a la radioterapia.

Análisis Estadístico

Se realizó estadística descriptiva para analizar las características generales de los pacientes incluidos en el estudio, así como de los síntomas asociados al tratamiento con radioterapia y las dosis recibidas por el recto y la vejiga, además de las dosis de cobertura del PTV primario y PTV metastásico.

Se realizó prueba de Chi² para comparar los resultados entre los grupos de acuerdo con la carga tumoral y análisis con curvas de Kaplan-Meier para analizar la sobrevida global y libre de progresión.

Aspectos éticos:

Los procedimientos de este protocolo se apegan a las normas éticas y reglamentos de la institución, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, a la Declaración de Helsinki y enmiendas posteriores, al informe Belmont y al Código de Nuremberg; en apego a las normativas vigentes, este estudio se realizó por personal científicamente calificado y con experiencia en el tema y en investigación.

A todos los participantes se les informó de forma clara y sencilla a los pacientes que cumplieron los criterios de selección, los riesgos y beneficios de ser incluidos en el protocolo de estudio (Anexo B) y se recabó la firma en un consentimiento informado, del cual se le entregó una copia al participante, con la firma de dos testigos; de la misma manera, se les aclararon todas sus dudas y se les explicó que es voluntaria su participación y que en cualquier momento pudieran solicitar el retiro del mismo, sin que eso afecte la calidad de la atención brindada en la atención de su enfermedad.

Los investigadores se comprometieron a mantener la confidencialidad de la información recabada, recolectando los datos mediante un identificador alfanumérico, no asociado a datos personales; además, se comprometieron a no hacer públicos los datos que permita la identificación de los participantes en las publicaciones científicas y a mantener la exactitud de los datos.

De igual modo, los investigadores se comprometieron a suspender el estudio si encontraban que los riesgos superaban el beneficio esperado.

RESULTADOS

En el periodo del 19 de enero del 2023 al 30 de mayo del 2024 se incluyeron 21 pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata que recibieron radioterapia localizada a próstata y a la lesión metastásica mayor, con un seguimiento promedio de 11 meses y máximo de 18 meses. La mediana de edad fue de 69 años, el grupo de Gleason predominante fue 4, correspondiente a una puntuación de 8 (4+4) y con una mediana de APE al diagnóstico de 48.34 ng/dl.

La mayoría de los pacientes presentaron una lesión metastásica y ninguno presentó más de 4 lesiones, localizadas principalmente en el esqueleto axial (tabla 1).

Tabla 1: Características de la población

Característica		n (%)
Grupo de Gleason	1	1 (4.8)
	2	1 (4.8)
	3	6 (28.6)
	4	7 (33.3)
	5	6 (28.6)
Número de lesiones metastásicas	1	14 (66.7)
	2	3 (14.3)
	3	3 (14.3)
	4	1 (4.8)
	5	0 (0)
Localización de lesiones	Columna lumbar	14 (42)
	Articulación sacroilíaca	5 (15)
	Columna torácica	10 (30)
	Arco costal	3 (9)
	Fémur	1 (4)
Uso de ácido zoledrónico	Si	13 (61.9)
	No	8 (38.1)

La media de APE al diagnóstico fue de 50.8 ng/dl; la media previa al tratamiento con radioterapia fue de 15.3 ng/dl, a los 3 meses después de finalizar radioterapia, fue de 1.01 ng/dl (Fig. 1).

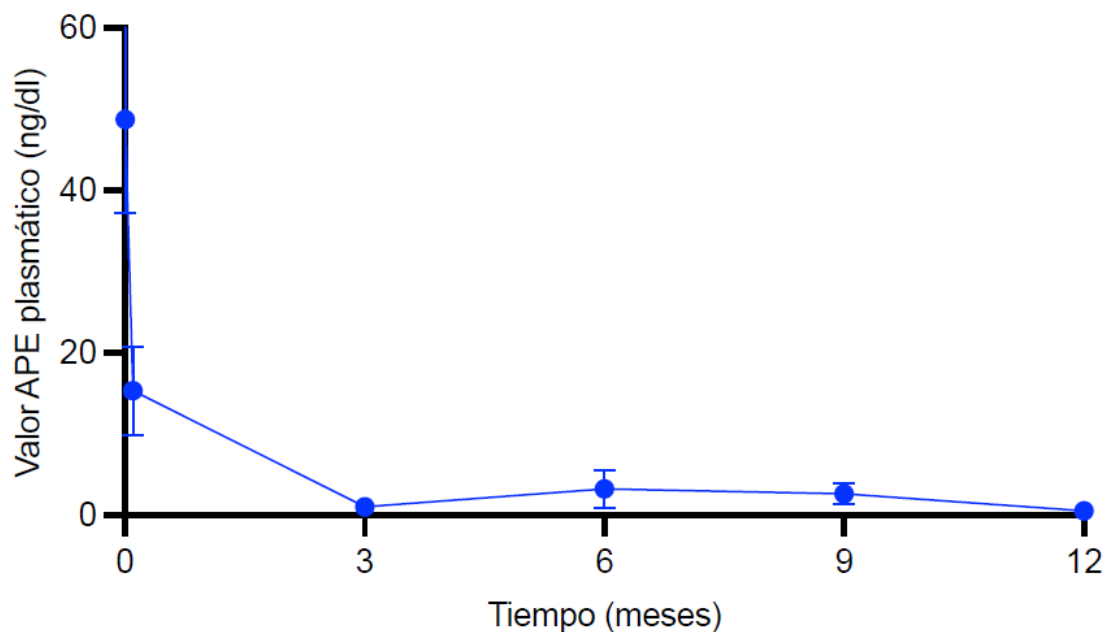


Fig 1. Niveles de APE a través del tiempo. Se observa un importante descenso del nivel de APE diagnóstico posterior al inicio del BAT (previo al inicio de la RT).

En cuanto a toxicidad aguda, la más frecuente fue radiodermitis grado 1, presentada en el 28.6% de los pacientes tratados, seguida por toxicidad genitourinaria grado 1, en el 23.8% de los pacientes tratados, no se presentaron toxicidades grado 4 o 5. La toxicidad aguda de mayor intensidad registrada fue genitourinaria grado 2, presentada en el 19% de la población (Tabla 2).

Tabla 2: Toxicidad aguda asociada al tratamiento de radioterapia en pacientes tratados (%)

Tipo	Grado			
	0	1	2	3
Genitourinaria	57.2	23.8	19	0
Gastrointestinal	81	14.2	4.8	0
Cutánea	71.4	28.6	0	0

En el análisis de sobrevida, se encontró una SG a 18 meses de 89% (Fig. 2), con un paciente que falleció por causas secundarias al diagnóstico oncológico y una

SLFB a 12 meses del 44% (Fig. 3), considerando como falla bioquímica al menos dos elevaciones consecutivas del APE.

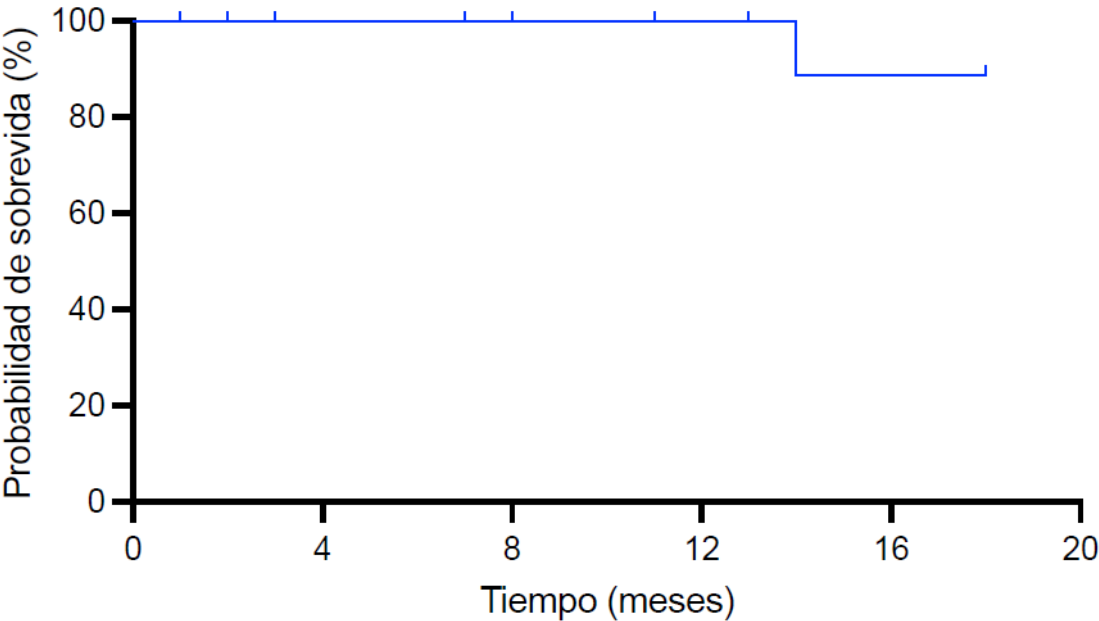


Fig. 2 Supervivencia global de pacientes con CaP oligometastático tratados con RT simultánea a la próstata y la metástasis mayor.

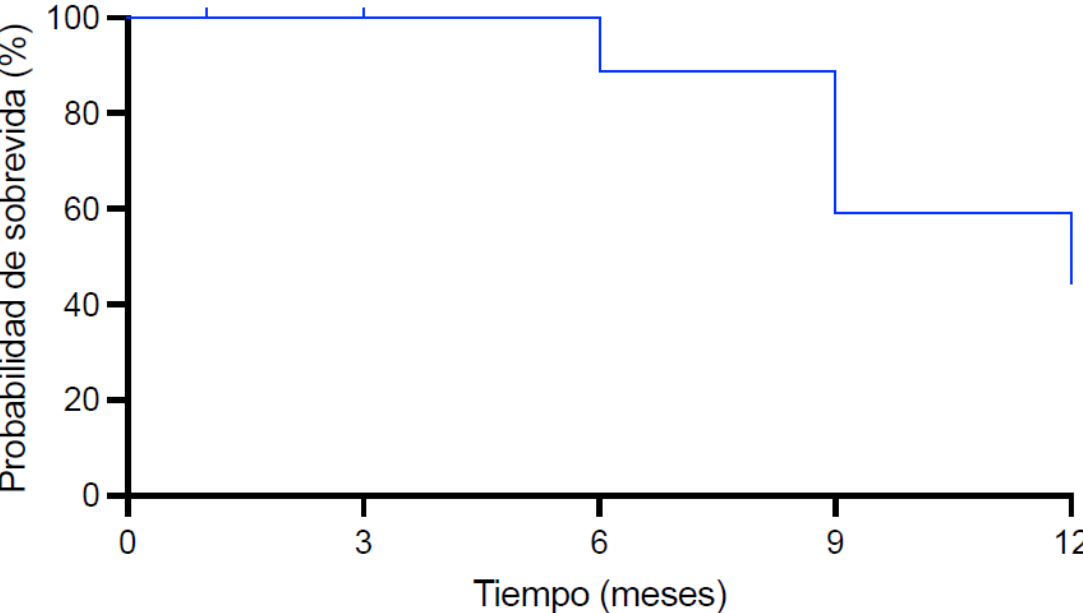


Fig. 3 Supervivencia libre de falla bioquímica de pacientes con CaP oligometastático tratados con RT simultánea a la próstata y la metástasis mayor.

Los órganos de riesgo reportados fueron la vejiga y el recto, debido a que la toxicidad se registró de acuerdo con la sintomatología asociada a este nivel; el promedio de dosis máxima a vejiga fue de 74.17 Gy (DE 1.77), con un promedio de dosis media de 43.39 Gy (DE 16.53); por otro lado, el promedio de dosis máxima a recto fue de 72.78 Gy (DE 5.18) y de dosis media fue de 48.71 Gy (DE 61.2).

La dosis máxima otorgada en promedio al PTV primario, que corresponde a la próstata y vesículas, con un margen adicional de 7 mm radial y 5 mm posterior, fue de 74.6 Gy (DE 1.91), en promedio, se obtuvo una dosis media de 71.4 Gy (DE 2.79).

En los casos donde se trató más de una lesión metastásica, la cobertura al PTV correspondiente (dosis máxima y dosis media) se promedió entre todas las lesiones tratadas en el mismo paciente, la dosis máxima tuvo un promedio de 21.83 Gy (DE 0.6), y de dosis media de 20.63 Gy (DE 0.55).

DISCUSIÓN

La enfermedad metastásica de bajo volumen representa un pronóstico favorable en comparación con actividad metastásica de alto volumen. Singh y colaboradores demostraron que, a pesar de que la presencia de enfermedad metastásica puede disminuir la supervivencia de 90 a 45% a 5 años y de 81% a 18% a 10 años, la presencia de menos de 5 lesiones exclusivamente óseas, la supervivencia global mejora a 73% a 5 años y a 36% a 10 años; mostrando un aumento de casi el doble en comparación con otros pacientes en EC IV; por lo cual, existe una posibilidad para intensificar el tratamiento en estos casos.¹⁴

De acuerdo con las recomendaciones de la NCCN, se sugiere el uso de radioterapia localizada la tumor primario en combinación con BAT, en pacientes con enfermedad metastásica de bajo volumen, dejando el tratamiento paliativo a las lesiones metastásicas en caso de presentar sintomatología asociada; por otro lado, las guías de ESTRO-ACROP, consideran el tratamiento con radioterapia al tumor primario y la metástasis, como opción para reducir el tiempo de uso de BAT, incluyendo el tratamiento a lesiones en huesos, ganglios linfáticos no regionales, e incluso lesiones viscerales específicas.^{15, 16} En nuestro estudio, se realizó el tratamiento de manera simultánea al primario y a la metástasis de mayor tamaño, a pesar de estar asintomático, encontrando una adecuada tolerancia y un bajo perfil de toxicidad con la adición del segundo tratamiento.

Los resultados obtenidos son comparables a los reportados en el estudio HORRAD, que tuvo como objetivo el valorar la supervivencia global en pacientes con CaP metastásico tratados con RT localizada a próstata con objetivo radical y BAT, comparándolos con aquellos tratados únicamente con BAT, aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global, se encontró una tendencia al aumento cuando se agregó RT al esquema de tratamiento, además de esto, se mencionó que el 30% de los pacientes evaluados requirieron algún tipo de terapia adicional posterior al tratamiento localizado.¹⁷

Por su lado, el estudio STAMPEDE, que propuso que la RT radical al tumor primario mejoraba la supervivencia global en pacientes con enfermedad metastásica de reciente diagnóstico, encontró que la adición de este tratamiento al BAT disminuyó la mortalidad en un 24%, con una supervivencia libre de falla de 26.2 meses, mismos que se confirmaron en el seguimiento a largo plazo, agregándose una baja tasa de toxicidad urinaria y gastrointestinal. ^{11, 18} Queda pendiente continuar el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con esta modalidad, para evaluar los beneficios en la Sobrevida y control de la enfermedad.

Aunque ambos estudios difieren en la cantidad de pacientes con enfermedad oligometastásica, las dosis de radioterapia utilizadas, y la cantidad de lesiones óseas necesarias para considerar una enfermedad como “bajo volumen”, estos coinciden que el añadir radioterapia al tratamiento hormonal representa una mejoría en la supervivencia de este grupo de pacientes, sin afectar su calidad de vida de forma significativa, en nuestro estudio, también se otorgó radioterapia radical al primario en conjunto con BAT, agregándose radioterapia paliativa a lesiones metastásicas, buscando reducir eventos de dolor o fracturas, este beneficio es notorio al observar que tanto en el estudio HORRAD, como en el estudio STAMPEDE, aún se refiere el uso de terapias adicionales, sugiriendo que este abordaje no es suficiente para controlar la enfermedad en este estadio. ^{11, 17, 18}

En nuestro estudio, el 100% de la población tenía CaP oligometastásico de reciente diagnóstico, el único con una población similar fue el realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, el cual propuso el uso de radioterapia simultánea a primario y metástasis en pacientes con CaP oligometastásico con 1 – 6 lesiones metastásicas óseas, encontrando una supervivencia global a 2 años del 86.6%, y una respuesta bioquímica a 2 años del 22.5%. ¹⁹

Por nuestro lado, en este estudio se demostró una supervivencia libre de falla bioquímica a 1 año de 44%, con una supervivencia global a 18 meses del 89%. A los 18 meses de seguimiento, sólo un paciente tuvo progresión ósea a 6 meses de finalizado el tratamiento con radioterapia, la cual fue asociada a

hormonorresistencia, por otro lado, se presentó una defunción secundaria al padecimiento oncológico.

En cuanto a la toxicidad aguda, debido a la variabilidad entre la dosis otorgada al primario en el estudio MSKCC y la otorgada a la metástasis en el estudio HORRAD, estos no reportan la toxicidad aguda presentada en sus respectivas muestras, por su parte, el estudio STAMPEDE reportó toxicidad genitourinaria G1 – 2 en el 66% de los pacientes tratados con el esquema diario de 55 Gy en 20 fracciones, con una toxicidad gastrointestinal grado 1 – 2 en el 60% de la misma población, en este estudio, se encontró una toxicidad genitourinaria grado 1 – 2 en el 42.8% de la población, y una toxicidad gastrointestinal grado 1 – 2 en el 19% de la misma muestra, la toxicidad dermatológica obtenida fue únicamente grado 1, presentada en el 28.6% de los pacientes tratados; una de las razones por esta diferencia en toxicidad puede ser la diferencia en el hipofraccionamiento, donde los pacientes de este estudio recibieron 2.5 Gy por fracción, y a la población del estudio STAMPEDE se otorgaron 2.75 Gy por fracción. Con esto, podemos demostrar que el uso de tratamiento simultáneo, asociado a hipofraccionamiento moderado, se asocia a un perfil toxicológico adecuado. ^{11, 17, 18, 19}

Es importante considerar que, tanto en los estudios previamente mencionados, y el presente, los pacientes mantienen un tratamiento conjunto con BAT, el cual ha demostrado una mejoría en la supervivencia global y libre de enfermedad en todos los pacientes con enfermedad metastásica de alto y bajo volumen, esto se observó por Deek y colaboradores en el 2020, encontrando que, en los pacientes tratados únicamente con radioterapia dirigida a la lesión metastásica sin tratamiento hormonal, el control a largo plazo se mantenía en el 27.6% de los casos, a comparación de aquellos que recibían tratamiento combinado, siendo el 41% de los casos, razón por la cual, el 100% de los pacientes en este estudio recibieron BAT como parte de su esquema terapéutico. ²⁰

Nuestro estudio demuestra la importancia de un tratamiento completo en este contexto, donde la supervivencia mayor asociada a una enfermedad de bajo volumen se ve perdida en tratamiento estrictamente paliativos, cuando las

características de este tipo de pacientes permiten, en la mayoría de los casos, realizar un abordaje más agresivo, con el objetivo de proporcionar una mejor calidad de vida, al disminuir la sintomatología asociada a la progresión de lesiones metastásicas preexistentes.

Este es un estudio preliminar que, a pesar de contar con un limitado número de pacientes incluidos, nos permite considerar la radioterapia hipofraccionada campo localizado al sitio del primario concomitante con radioterapia paliativa a la lesión mayor, es una alternativa con potenciales beneficios al paciente, con adecuado perfil de seguridad y que permitirá una gestión de recursos a las instituciones públicas, disminuyendo el tiempo máquina requerido para el tratamiento de cada paciente, optimizando las asignaciones de turnos y beneficiando de manera secundaria a otros pacientes atendidos en el hospital.

Se requiere continuar con un seguimiento estrecho de los casos incluidos, para determinar si el beneficio encontrado persiste a lo largo del tiempo y si las toxicidades tardías se encuentran en rangos aceptables.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con radioterapia hipofraccionada simultáneo a la próstata y a la metástasis de mayor tamaño en pacientes con CaP oligometastásico se asocia con mejor supervivencia libre de enfermedad y una tendencia a la mejora en supervivencia global en comparación a los pacientes que no reciben tratamiento simultáneo a las lesiones metastásicas.

Es necesario continuar con el seguimiento a largo plazo de los pacientes, buscando para determinar si el beneficio encontrado y el perfil de toxicidad bajo se mantienen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2020, WHO. Prostate Fact Sheet. 2020.
2. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human Prostate Cancer Risk Factors. *Cancer*. 2004;101(10): 2371 - 2490.
3. INSP. Mortalidad por cáncer de próstata en México a lo largo de tres décadas. 2020.
4. ACS. Cáncer de Próstata. 2019.
5. Connor MJ, Shah TT, Horan G, Bevan CL, Winkler, M, Ahmed HU. Cytoreductive treatment strategies for de novo metastatic prostate cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* volume. 2020;17: 168 - 182.
6. Gillessen S, Armstrong A, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2021. *European Urology*. 2022;82(1): 115 - 141.
7. Ashrafizadeh M, Farhood B, Musa AE, Taeb S, Rezaeyan A, Najafi M. Abscopal effect in radioimmunotherapy. *International Immunopharmacology*. 2020;85(1): 1 - 8.
8. Universitas Médica. William Stewart Halsted. 2008; 49(3): 406 – 407.
9. Hellman S, Weichselbaum, R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13:8–10.
10. Connor MJ, Khoo V, Watson V, Ahmed HU. Radical Treatment Without Cure: Decision-making in Oligometastatic Prostate Cancer. *European Urology*. 2021;79(4): 558 - 560.
11. Parker CC, James ND, Brawley C, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2018;392(1): 2353 - 2366.
12. Thor M, O-Deasy J, Paulus E, Lee WR, Amin MB, Bruner DW, et al. Tolerance doses for late adverse events after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer on trial RTOG 0415. *Radiother Oncol*. 2019; 135: 19 – 24

13. Pollom EL, Chin AL, Diehn M, Loo BW, Chang DT. Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*. 2017;27(3): 197 - 208.
14. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):3-10.
15. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 4.2024.
16. Zilli T, Achard V, Dal-Pra A, Schmidt-Hegemann N, Jereczek-Fossa BA, Lancia A, et al. Recommendations for radiation therapy in oligometastatic prostate cancer: An ESTRO-ACROP Delphi consensus. *Radiother Oncol*. 2022; 176: 199 - 207.
17. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*. 2018.
18. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Ali A, Amos CL, et al. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2022;19(6)
19. Imber BS, Varghese M, Goldman DA, Zhang Z, Gewanter R, Marciscano AE, Mychalczak B, Gorovets D, Kollmeier M, McBride SM, Zelefsky MJ. Clinical Outcomes of Combined Prostate- and Metastasis-Directed Radiation Therapy for the Treatment of De Novo Oligometastatic Prostate Cancer. *Advances in Radiation Oncology*. 2020.
20. Deek MP, Taparra K, Dao D, Chan L, Phillips R, Gao RW, et al. Patterns of recurrence and modes of progression after metastasis-directed therapy in

oligometastatic castration-sensitive prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;108(3):620-629.

ANEXOS

Anexo A: Toxicidad aguda y tardía de acuerdo con la RTOG 0415.

RTOG Morbilidad aguda asociada a radiación				
Tejido	Grado 1	2	3	4
Piel	Eritema folicular o tenue / pérdida de vello / descamación seca / disminución de la sudoración	Eritema brillante o doloroso, descamación parchada y húmeda, edema moderado	Descamación húmeda húmeda fuera de pliegues, edema con fovea	Ulceración, hemorragia, necrosis
Mucosas	Irritación / dolor leve que cede de forma espontánea	Mucositis en parches ± secreción serohemática inflamatoria / dolor leve que requiere de analgesia	Mucositis fibrinosa confluyente / dolor severo que requiere analgésicos opioides	Ulceración, hemorragia, necrosis
Tubo digestivo alto	Anorexia con pérdida ponderal de ≤ 5% en comparación con peso previo al tratamiento / náuseas que ceden de forma espontánea / molestia abdominal que cede de forma espontánea	Anorexia con pérdida ponderal de ≤ 15% en comparación con peso previo al tratamiento / náuseas o vómitos que requieren de antieméticos / dolor abdominal que requiere analgésicos	Anorexia con pérdida ponderal de > 15% en comparación con peso previo al tratamiento o que requiere SNG o líquidos IV / náuseas o vómitos que requieren SNG o líquidos IV / Dolor abdominal severo que no cede a la aplicación de analgésicos / STDA / distensión abdominal (radiografía con asas intestinales distendidas)	Íleo agudo o subagudo u obstrucción aguda u obstrucción / STDA que requiere transfusión sanguínea / dolor abdominal que requiere descompresión con SNG o derivación intestinal
Tubo digestivo bajo / Pelvis	Aumento en frecuencia o cambio en características de heces que no requiere tratamiento / molestia rectal que no requiere analgésicos	Diarrea que requiere uso de medicamentos parasimpáticos / leucorrea leve que no necesita toallas sanitarias / dolor rectal o abdominal que no requiere analgésicos	Diarrea que requiere líquidos IV / leucorrea o hemorragia vaginal que requiere uso de toallas sanitarias / distensión abdominal (radiografía con asas intestinales distendidas)	Obstrucción aguda o subaguda, fístula o perforación / STDB que requiere transfusión / dolor abdominal o tenesmo que requiere descompresión con SNG o derivación intestinal
Genitourinario	Aumento de frecuencia de uresis o nocturia 2 veces previo a tratamiento / disuria o tenesmo vesical que no requiere de tratamiento	Aumento de frecuencia de uresis o nocturia cada > 1 hr / Disuria, tenesmo o espasmo vesical que requiere uso de analgésicos	Aumento de frecuencia de uresis o nocturia cada ≤ 1 hr / Disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere uso de analgésicos opioides regularmente / hematuria franca ± formación de coágulos	Hematuria que requiere apoyo transfusional / obstrucción aguda de orina no secundaria a coágulos / ulceración o necrosis

Ponderación: 0 - asintomático, 5 – muerte asociada a efectos adversos de tratamiento con radioterapia

RTOG Morbilidad tardía asociada a radiación				
Tejido	Grado 1	2	3	4
Piel	Atrofia leve / cambios en pigmentación / pérdida de pelo	Atrofia en parches / Telangiectasia moderada / Pérdida total de cabello	Atrofia importante / Telangiectasia severa	Ulceración
Tejido subcutáneo	Fibrosis leve + pérdida de grasa subcutánea	Fibrosis moderada asintomática / Contracturas leves / < 10% de reducción lineal	Fibrosis severa + pérdida del tejido subcutáneo + contractura > 10% longitud lineal de área involucrada	Necrosis
Mucosas	Atrofia leve y sequedad	Atrofia moderada + telangiectasia	Atrofia severa con resequedad completa	Ulceración
Médula	Signo de Lhermite leve	Signo de Lhermite severo	Hallazgos neurológicos objetivos en nivel involucrado o debajo de este	Mono, para o cuadriplejía
Intestino grueso / delgado	Diarrea leve / Cólicos leves / Evacuaciones 5 veces por día / Secreción o hematoquezia leve	Diarrea moderada + Cólicos / Evacuaciones > 5 veces al día / Secreción rectal excesiva o hematoquezia intermitente	Obstrucción o sangrado que requiere cirugía	Necrosis / Perforación / Fístula
Hígado	Fatiga leve / Náuseas / Dispepsia / Alteraciones leves en PFHs	Síntomas moderados / Alteraciones moderadas en PFHs + Albúmina sérica normal	Falla hepática incapacitante / Alteraciones importantes en PFHs / Albúmina sérica disminuida / Edema o ascitis	Necrosis / coma hepático o encefalopatía hepática
Riñón	Albuminuria transitoria / Presión arterial normal / Lesión renal leve / Urea 25 – 35 mg/dL / Creatinina 1.5 – 2 mg/dL / Aclaramiento de creatinina > 75%	Albuminuria persistente moderada (2+) / Hipertensión leve / Hb normal / Lesión renal moderada / Urea > 36-60 / aclaramiento de creatinina 50 - 74%	Albuminuria severa / Hipertensión severa / anemia persistente (< 10 g/dL) Lesión renal severa / urea > 60 mg/dL / creatinina > 4.0 mg/dL / Aclaramiento de creatinina < 50%	Hipertensión maligna / coma urémico / urea > 100
Vejiga	Atrofia epitelial leve / Telangiectasia menor (hematuria microscópica)	Frecuencia moderada / Telangiectasias generalizadas / Hematuria macroscópica intermitente	Frecuencia severa + disuria / Telangiectasia severa (con petequias) / Hematuria frecuente / Reducción en capacidad vesical (< 150 cc)	Necrosis / Contractura vesical (capacidad < 100 cc) / Cistitis hemorrágica severa
Hueso	Asintomático / Sin retraso en el crecimiento / Reducción de densidad ósea	Dolor moderado o hipersensibilidad / Retraso en el crecimiento / Esclerosis ósea irregular	Dolor severo o hipersensibilidad / detenimiento completo de crecimiento óseo / Esclerosis ósea densa	Necrosis / fractura espontánea
Articulaciones	Rigidez articular leve / Limitación leve de la movilidad	Rigidez articular moderada / Artralgia intermitente o moderada / Limitación moderada de la movilidad	Rigidez articular severa / Dolor con limitación severa del movimiento	Necrosis / Rigidez completa

Ponderación: 0 - asintomático, 5 – muerte asociada a efectos adversos de tratamiento con radioterapia

Anexo B: Carta de consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación

Nombre del estudio: Efecto clínico del tratamiento con campo localizado a la próstata en pacientes con enfermedad oligometastásica

Lugar y fecha: Monterrey, Nuevo León, a

Justificación y objetivo del estudio:

- Valorar el beneficio de agregar tratamiento con radioterapia al sitio de tumor primario en pacientes con enfermedad sistémica de buen pronóstico (oligometastásica).
- Analizar la respuesta bioquímica en con cáncer de próstata metastásico de buen pronóstico que reciben adicionalmente tratamiento con radioterapia al sitio del tumor primario.
- Analizar la presencia de efecto abscopal en pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento sistémico y que de forma adicional reciben tratamiento con radioterapia al sitio del tumor primario.
- Analizar el periodo libre de progresión al término de 2 años en pacientes con enfermedad oligometastásica que reciban tratamiento con radioterapia al sitio del tumor primario.

Procedimientos:

- Simulación tomográfica simple para planeación de tratamiento.
- Tratamiento con radioterapia.
- Seguimiento trimestral durante 2 años por medio de datos clínicos y niveles de Antígeno Prostático Específico.
- TAC de tórax abdomen y pelvis y gamagrama óseo anuales.

Posibles riesgos y molestias: Ardor al orinar, dificultad para orinar, ardor al evacuar, sangrado en heces u orina, diarrea, sequedad, irritación, descamación y ulceración de la piel, dolor.

Posibles beneficios que recibirá al participar: control de la enfermedad local y metastásica

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

- No acepto participar en el estudio
- Sí acepto participar en el estudio

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio, podrá dirigirse a:

Investigadora responsable: Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce

Colaboradores: Dr. Miguel Ángel Souto Del Bosque, Dr. Alejandro Olmos Guzmán, Dr. Francisco Alejo Medina Soto, Dra. Adriana Medina Sedano.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:

Comité de Ética en Investigación, Hospital de Especialidades No. 25 del IMSS: Avenida Fidel Velázquez y Lincoln S/N, Colonia Nueva Morales, Monterrey, Nuevo León, CP 64180.

Teléfono 81-8371-4100 Extensión 41315 o 41715, correo electrónico:

Nombre y firma del participante	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Nombre y firma Testigo 1	Nombre y firma Testigo 2