

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PROSTATA CON ACETATO DE ABIRATERONA

**“Reunión de consenso”
Murcia, 19 de abril de 2013**

El día 19 de abril de 2013 se celebró una “Reunión de Trabajo”, en el Hotel NH-Amistad de Murcia, en la que participaron los Urólogos que a continuación se especifican,

- Dr. Bernardino Miñana López. Jefe del Servicio de Urología del H.G.U. Morales Meseguer de Murcia
- Dr Pablo Guzmán Martínez-Vals. Jefe del Servicio de Urología del H.G.U. Los Arcos del Mar Menor – San Javier.
- Dr Juan Moreno Aviles. Jefe del Servicio de Urología del H.G.U. Santa Lucía – Cartagena
- Dr Gerardo Server Pastor. Presidente de la Asociación Murciana de Urología. Miembro del Servicio de Urología del H.C.U. Virgen de la Arrixaca - Murcia.
- Dr Pedro A. López González. Secretario de la Asociación Murciana de Urología. Miembro del Servicio de Urología del H.C.U. Virgen de la Arrixaca – Murcia.

La finalidad de esta reunión fue la de diseñar un documento de consenso, sobre los criterios clínicos, respaldados por la Evidencia Científica, sobre “El uso de acetato de abiraterona en el tratamiento del cáncer de próstata”.

Todo ello al amparo de la Asociación Murciana de Urología, haciendo realidad uno de sus fines recogidos en sus Estatutos (Título II- Fines. Art.2º):

Los fines de esta Asociación son exclusivamente científicos y comprenden los siguientes apartados:

- 2. -Contribuir como órgano asesor, en base a su experiencia y conocimiento de la realidad urológica de la Comunidad Murciana, a la planificación y organización de la actividad asistencial hospitalaria y extrahospitalaria de la misma.*
- 3. -Fomentar y apoyar todas las manifestaciones científicas relacionadas con la Urología.*

Los criterios que queremos sean consensuados por los representantes de la mayoría de los Hospitales de Murcia van dirigidos exclusivamente a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectos por este cáncer de alta prevalencia. Para ello analizamos el papel que debe tener el urólogo en el empleo de esta nueva molécula y el lugar de este fármaco en la escalera terapéutica.

CONTENIDO

- 1. Introducción sobre el Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC)**
 - 1.1 – Definición de CPRC**
 - 1.2 - Evaluación y seguimiento de los pacientes con CPRC**
 - 1.3 - Recomendaciones en el seguimiento de pacientes con CPRC**
 - 1.4 - Progresión**

- 2. – Uso de Acetato de Abiraterona**
 - 2.1 - Criterios de indicación de abiraterona prequimioterapia**
 - 2.2 – Uso de Acetato de Abiraterona**
 - 2.3 - Manejo de efectos secundarios y seguimiento**
 - Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos**
 - Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática**
 - Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés**
 - Densidad ósea**
 - Uso previo de Ketoconazol**
 - Hiperglucemia**
 - Uso con quimioterapia**
 - Intolerancia a los excipientes**
 - 2.4 - Interacciones medicamentosas**
 - 2.5 - Efecto teratogénico**

- 3. Bibliografía**

- 4. Apéndices**
 - 4.1 - Apéndice I. Cuestionario breve de dolor. Validación española.**
 - 4.2 - Apéndice II. Cuantificación analgésica**
 - 4.3 – Apéndice III. Escalas de ECOG y Karnofsky**

1. Introducción sobre el Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC)

1.1 – Definición de CPRC

Se define como Cáncer de Próstata Resistente a Castración o CPRC la progresión bioquímica (PSA) y/o clínica en un paciente adecuadamente castrado.

Por tanto, la definición de CPRC incluye dos condiciones imprescindibles: una adecuada castración y una progresión.

En las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología, se define el CPRC según los siguientes criterios¹:

- Concentración sérica de testosterona de castración (testosterona < 50 ng/dl o < 1,7 nmol/l)
- Tres aumentos consecutivos del PSA, con una semana de diferencia, que dan lugar a dos incrementos del 50 % con respecto al nadir, con un PSA > 2 ng/ml
- Retirada de antiandrogenos durante al menos 4 semanas*
- Progresión del PSA, a pesar de manipulaciones hormonales consecutivas†

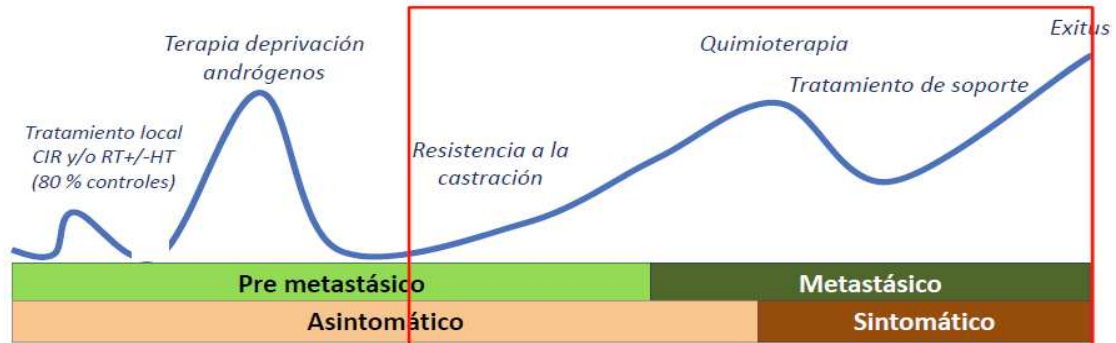
**Ha de haberse aplicado una retirada de antiandrógenos o una manipulación hormonal secundaria para cumplir los criterios de CaPRC.*

†Progresión de las lesiones óseas: progresión o aparición de dos o más lesiones en la gammagrafía ósea o lesiones de tejidos blandos según los criterios RECIST (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos) y con ganglios ≥ 2 cm de diámetro.

1.2 -Evaluación y seguimiento de los pacientes con CPRC

El CPRC se presenta, habitualmente como una fase tardía de la enfermedad, tras el fracaso de una terapia de deprivación androgénica (TDA).

Niveles de PSA y evolución del Carcinoma de próstata



Los pacientes con CPRC metastásico son aquellos en los que se ha objetivado la presencia de enfermedad a distancia. El 10-20% de los pacientes diagnosticados de “novo” presentan enfermedad metastásica desde el diagnóstico.

Las metástasis de pacientes con CPRC pueden tener tres patrones definidos con pronóstico y manejo significativamente diferente:

- Afectación ganglionar exclusiva.
- Afectación ósea, con o sin afectación ganglionar simultánea.
- Afectación visceral, independientemente de cualquiera de las anteriores.

La afectación ósea se observa en más del 80% de los pacientes con CP Metastásico².

Hasta la irrupción en el arsenal terapéutico de una quimioterapia efectiva basada en taxanos y de los bifosfonatos para reducir el riesgo de aparición de eventos óseos, las posibilidades terapéuticas se reducían a mantener la castración, aplicar maniobras hormonales secundarias y asociar cuidados paliativos adaptados a cada paciente.

El escenario actual, con el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas, nos obliga a un diagnóstico lo más precoz y preciso posible ya que se dispone de tratamientos eficaces capaces de modificar su historia natural, con una mejora de la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con CPRC. En este sentido, y dado que el cáncer de próstata afecta principalmente al hueso, las pruebas diagnósticas a solicitar deben tener en cuenta la detección de metástasis óseas y evaluar su progresión.

En algunos casos resulta evidente ya que se diagnostican con enfermedad metastásica al inicio, antes de progresar a CPRC. Más compleja resulta la situación en pacientes resistentes a la castración con enfermedad M0.

La evaluación para objetivar la presencia de metástasis debería hacerse en todos aquellos pacientes con tumores de alto riesgo (Gleason > 7), PSA elevado y cinética de PSA sugerente, bien por una alta velocidad (VPSA) o por bajo tiempo de duplicación (TDPSA). Es conocido que pacientes con CPRC-M0, que presentan PSA > 8 ng/ml o con Tiempo de Duplicación de PSA < 10 meses, tienen un alto riesgo de metástasis óseas, recomendándose estudio de imagen (gammagrafía ósea/TAC) cada 3 meses, según criterios de PCWG2.²

Debe incluir una radiografía de tórax (con una TAC torácica ante la presencia de imágenes dudosas), una TAC o RM abdomino-pélvica y una Gammagrafía ósea³.

1.3 - Recomendaciones en el seguimiento pacientes CPRC Metastásico.

Dadas las características específicas del cáncer de próstata y la disponibilidad de nuevos tratamientos eficaces, el seguimiento tiene como objetivo evaluar la respuesta clínico-radiológica de la enfermedad a los tratamientos aplicados, cuyo fin último no es otro que la supervivencia del paciente (supervivencia global y supervivencia libre de progresión) y la mejora de su calidad de vida. De esta forma debe hacerse un especial énfasis en el control de la progresión de PSA, progresión ósea, existencia de dolor y el estado general del paciente.

El seguimiento de estos pacientes debe estar integrado desde una perspectiva multidisciplinar⁴. La eficiencia debe manifestarse no sólo en la aplicación de las pruebas estrictamente necesarias sino también en evitar la duplicación de visitas a especialidades distintas.

En la práctica clínica habitual la periodicidad de las revisiones las determina el estado clínico y las peculiaridades del tratamiento aplicado.

En las revisiones se trata de controlar los síntomas para mejorar la calidad de vida, identificar efectos adversos relacionados con el tratamiento y detectar precozmente la progresión, que constata la ausencia de respuesta al tratamiento para optar por otras alternativas terapéuticas. Por tanto, no puede haber recomendaciones generales sino que debe adaptarse a cada situación particular dada la heterogeneidad clínica y los diferentes perfiles de seguridad de los tratamientos disponibles¹.

Para la optimización del seguimiento deben tenerse en cuenta 3 puntos fundamentales:

1.- Signos y síntomas clínicos

Anamnesis y exploración física.

Debe registrar todos los cambios de síntomas que hayan surgido desde la última revisión, incluyendo la determinación de signos como la TA, peso, presencia de edemas o cualquier otros que ponga de manifiesto la aparición de efectos secundarios característicos del fármaco utilizado.

Deberían utilizarse *cuestionarios específicos* para evaluar la presencia y características del dolor ya que debe considerarse un criterio independiente de progresión, es decir, un incremento de dolor atribuido al tumor de 3 puntos es signo de progresión, independientemente de los hallazgos radiológicos. Además es conocida su influencia pronóstica. Por tanto, no sólo la constatación, sino también cuantificación del dolor resulta aconsejable en la práctica habitual.

Los cuestionarios en la práctica clínica habitual tienen que estar validados y ser simples. El BPI (*Brief Pain Inventory*) o Cuestionario Breve del Dolor es un cuestionario autoadministrado, internacionalmente aceptado, que cumple ese requisito y ha sido validado en nuestro país⁵ (Anexo I).

En los pacientes que no son capaces de responder este cuestionario de forma fiable, puede utilizarse la Escala Visual Analógica (EVA).

Otra forma interesante de evaluar el dolor del paciente y su repercusión es la cuantificación de los analgésicos que precisa, teniendo en cuenta los diferentes escalones en el tratamiento del dolor. (Anexo II).

Otro dato fundamental a tener en cuenta es el estado general de salud/actividad del paciente, pudiendo utilizar la escala ECOG o Índice de Karnofsky. (Anexo III).

2.- Biomarcadores. Cada revisión deberá incluir una analítica completa con bioquímica y hemograma. Es obligatoria la determinación de testosterona, LDH, calcio, perfil renal con electrolitos, perfil hepático y marcadores óseos como la fosfatasa alcalina. Servirá para evaluar la respuesta terapéutica, desarrollo de posibles efectos adversos de los tratamientos específicos así como un deterioro de la función renal por la aparición de uropatía obstructiva que sugiera la posible necesidad de derivación urinaria.

Mención aparte merece el control de PSA y su cinética, como marcador pronóstico y de progresión.

3.- Pruebas de Imagen. Éstas deben ir destinadas a objetivar la progresión con la menor carga de exploraciones posibles y, por tanto, deben adaptarse a los patrones concretos de enfermedad metastásica. La aparición de dolor en nuevas localizaciones, síntomas neurológicos, o alteraciones bioquímicas orientarán, en cada visita, la necesidad de solicitar exploraciones concretas.

Las lesiones de partes blandas deben valorarse según criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) mediante TAC o RM (obligada si el paciente presenta signos o síntomas neurológicos de reciente inicio).

La gammagrafía es la prueba más utilizada para valorar la afectación ósea. Se encuentra en desarrollo un sistema de cuantificación de las lesiones que no tenga solo en cuenta el número de estas sino también el área e intensidad. Para la valoración del esqueleto axial es muy útil la RMN, que permite medir el tamaño de la lesión y la respuesta al tratamiento.

En cuanto a la periodicidad en su realización, no está establecido. En pacientes asintomáticos u oligosintomáticos con PSA sin criterios de progresión, parece razonable su realización cada 6 meses. Ante la presencia de síntomas de nueva aparición o progresión de PSA sería recomendable adelantarlas para determinar la progresión radiológica.

El tratamiento y seguimiento el paciente con CPRC metastásico debe ser multidisciplinar.

El esquema de seguimiento debe ser individualizado según situación clínica y respuesta.

Las revisiones deben incluir analítica completa con bioquímica y hemograma, PSA, LDH, calcio, perfil renal, electrolitos, fosfatasa alcalina, perfil hepático.

La presencia de signos o síntomas compatibles con progresión ósea, obstrucción de vía urinaria, desarrollo de metástasis viscerales, debe ser confirmada mediante pruebas radiológicas

1.4 – Progresión

La progresión de la enfermedad es un hecho que acontece obligatoriamente en el seguimiento de los pacientes con CPRC y es condición previa a su fallecimiento por el cáncer.

Dada la disponibilidad de diferentes tratamientos eficaces, capaces de incrementar la supervivencia, tanto global como supervivencia libre de progresión, la identificación de ésta cobra especial importancia para introducir las pertinentes modificaciones terapéuticas. La secuencia idónea de las diferentes alternativas terapéuticas, aún está hoy día, por definir.

Definición de progresión. El Prostate Cancer Working Group (2007, PCWG2) estableció como criterios de progresión:

Variable	Criterios PCWG2
Valorar PSA	Obtener la secuencia de elevación de los valores a intervalos semanales como mínimo. Valor mínimo inicial 2,0 ng/ml. Valorar el tiempo de doblaje del PSA pretratamiento si se dispone de 3 o más valores separados cada 4 semanas o más
Enfermedad medible o tipos de lesiones diana, ganglionares o viscerales	La presencia de lesiones ganglionares o viscerales es suficiente para entrar en un estudio independientemente del PSA. No se requieren lesiones medibles para la inclusión. Emplear criterios RECIST para evaluar las lesiones de tejidos blandos (ganglionares o viscerales) como diana o no diana. Solamente deben considerarse ganglios linfáticos ≥ 2 cm diámetro para valorar su cambio en tamaño. Registrar la presencia de enfermedad ganglionar y/o visceral por separado
Localización primaria del tumor en la próstata	Registrar el tratamiento terapéutico previo del tumor primario. Realizar exploraciones de imágenes pélvicas (TC, RMN, PET/TC, RMN endorrectal, ecografía transrectal) para documentar la presencia o ausencia de enfermedad
Hueso	Progresión se considera cuando aparecen dos o más lesiones nuevas. Confirmar los resultados ambiguos con otras pruebas de imágenes (TC o RMN)
Otras localizaciones de la enfermedad	Son elegibles pacientes con lesiones epidurales tratadas sin progresión epidural si se cumple otro criterio para su inclusión
Maniobras hormonales previas	Se considera maniobra o intervención hormonal la adición o supresión de terapia hormonal con intención terapéutica por existencia de progresión de la enfermedad. Recoger toda la historia de terapia hormonal recibida, número, tipo y duraciones de las mismas. Clasificar un CaP en progresión con niveles de testosterona en castración como CPRC y no CPHR, ya que los enfermos pueden responder a nuevas maniobras hormonales
Niveles séricos de testosterona	Se considera paciente en rango de castración con niveles de testosterona inferiores a 50 ng/dl ($> 1,7$ nmol/l). Puede haber variabilidad interlaboratorio. Se reafirma la importancia de mantener los niveles de testosterona en rango de castración en pacientes no sometidos a orquiectomía
Respuesta a la supresión del tratamiento antiandrogénico	Se confirma criterio del PCWG1 (debido a que la supresión del antiandrogénico puede producir respuesta en paciente con CaP en supuesta progresión se recomendaba esperar un periodo de 4 a 8 semanas antes de entrar en un ensayo clínico), pero no se recomienda esperar tanto tiempo a la supresión del antiandrogénico en pacientes que no responden o que mostraron descenso del PSA de tres o menos meses después de que el antiandrogénico, ya fuera administrado como tratamiento de segunda línea o como una intervención tardía
Tratamientos no hormonales previamente administrados	Recoger los tratamientos locales, cirugía o radioterapia, o sistémicos administrados, docetaxel o terapias biológicas, tipo y duraciones de las mismas, incluyendo razones de supresión, respuesta presentada e intervalo sin tratamiento

Fuente: Park SC et al.²⁷. CPHR: cáncer de próstata hormonorrefractario; CPRC: cáncer de próstata resistente a castración; PCWG2: Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2; PET: tomografía por emisión de positrones; PSA: antígeno prostático específico; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

La aparición del primero de estos criterios, clínicos, bioquímicos o morfológicos definiría la progresión. Hay que tener en cuenta que fueron propuestos en un periodo en el que no se disponía de los tratamientos actuales. Por ello, deberían adaptarse a los perfiles de pacientes tratados con las nuevas terapias. A modo de ejemplo, es necesario incorporar información sobre fenómenos que pueden ser malinterpretados como progresión, como puede ser el caso de elevaciones de PSA precoces atribuidas a la lisis celular en pacientes con importante carga tumoral o al fenómeno flare en el caso de lesiones óseas en estudio de gammagrafía. Como se deduce de las recomendaciones, el tiempo mínimo de tratamiento antes de constatar una progresión debería ser de 12 semanas.

El tiempo mínimo de tratamiento antes de constatar progresión será de 12 semanas
Son criterios de progresión:
Aumento del dolor según el cuestionario BPI (>3 puntos) o aparición de sintomatología relacionada (por ejemplo, neurológica).
Progresión de lesiones de partes blandas
Progresión ósea: desarrollo de dos o más nuevas lesiones en gammagrafía.

2. USO DE ACETATO DE ABIRATERONA

La abiraterona es un tratamiento de mecanismo de acción hormonal, que actúa bloqueando el complejo 17 del citocromo p450 (CYP17), inhibiendo la producción de andrógenos a todos los niveles: Testículo, glándula suprarrenal e intratumoral.

La utilización de abiraterona fue estudiada en (**EC fase III: COU-AA-301**) Ensayo Clínico fase III, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para estudiar los beneficios clínicos de abiraterona junto a prednisona, en pacientes con cáncer de próstata metastásico que han progresado tras uno o varios regímenes de quimioterapia. Los resultados publicados en Lancet -2010, reflejaron un aumento de la supervivencia global del 25% (HR:0'8) como objetivo primario. También se cumplieron los objetivos secundarios, con una mejora significativa a nivel de tiempo de progresión de PSA, supervivencia libre de progresión radiológica y respuesta de psa. Todo esto con un excelente perfil de seguridad (efectos adversos severos similar al brazo placebo), destacando los síntomas relacionados con el aumento de mineral-corticoides (edemas, retención de líquidos, hipertensión arterial, hipopotasemia), que quedan reducidos con el uso concomitante de prednisona⁶.

El uso de este fármaco en situación de progresión tras quimioterapia (Docetaxel) fue aprobado por la FDA el 21-4-2011.

En las Guidelines on Prostate Cancer (AEU-2012) viene recogida la utilización de Acetato de Abiraterona y Cabazitaxel en pacientes con fracaso tras Docetaxel, como primera opción terapéutica. (grado de recomendación A).

En el EC fase III: COU-AA-302, se estudió la utilización de Abiraterona en Ensayo fase III, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para estudiar los beneficios clínicos de abiraterona junto a prednisona, en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, metastásicos, quimio-naïve, asintomáticos o levemente sintomáticos. Los resultados publicados de este ensayo en The New England Journal of Medicine (2013) reflejaron un impacto significativo en la supervivencia libre de progresión radiológica, y una tendencia importante aunque no significativa a mejorar la supervivencia global (objetivos primarios). También se demostró impacto significativo en los objetivos secundarios que eran: tiempo hasta el uso de opiáceos, tiempo hasta el inicio de quimioterapia, tiempo hasta el deterioro del ECOG, tiempo de progresión de PSA⁷. Dados los datos obtenidos en un primer análisis interino, en febrero de 2012 se promovió la apertura del ciego y ofrecer a los pacientes del brazo placebo el uso de acetato de abiraterona(AA).

El día 10-12-2012 fue aprobado por la FDA el uso de Acetato de Abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, metastásicos, quimio-naïve, asintomáticos o levemente sintomáticos. La EMEA aprobó su uso en el mismo supuesto el 21-12-2012.

El uso de Acetato de Abiraterona, como tratamiento de segunda línea, antes del uso de quimioterapia, esta validado por las Guidelines on Prostate Cancer-2013 (grado de recomendación A).

2.1 CRITERIOS DE INDICACIÓN DE ABIRATERONA PREQUIMIOTERAPIA

El Acetato de Abiraterona, con prednisona o prednisolona, está indicado para:

El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos, en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (ficha técnica-versión dic-2012).

INDICACIONES DE ACETATO DE ABIRATERONA

- Paciente con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico (CPRCm), sin indicación en ese momento para recibir quimioterapia. (xej. Insuficiencia Renal que contraindica QT).
- Metástasis óseas y/o ganglionares. No metástasis viscerales.
- Adecuado Estado General del paciente. (ECOG 0-1)
- Asintomáticos o levemente sintomáticos

2.2 – Uso de Acetato de Abiraterona

- El tratamiento con abiraterona se realizará a una dosis de 1000 mg (4 comprimidos) al día (salvo toxicidad, ver más adelante), asociada a prednisona 10 mg/d
- Debe administrarse sin relación con la ingesta, ya que aumenta su absorción.
- Evitar la ingesta de alimentos dos horas antes de la toma de abiraterona y una hora después
- Durante el tratamiento se mantendrá la hormonoterapia convencional.
- El inicio del tratamiento se establecerá tras comprobar progresión después de realizar maniobras convencionales de manipulación hormonal (manejo de antiandrógenos)
- El tratamiento tendrá una duración mínima de 12 semanas y se mantendrá hasta evidencia de nueva progresión o toxicidad que recomiende su retirada (ver más adelante)

2.3 MANEJO DE EFECTOS SECUNDARIOS Y SEGUIMIENTO

Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos

El uso de abiraterona puede causar retención hídrica, hipopotasemia e hipertensión. La asociación de corticoides disminuye la intensidad de estos efectos secundarios. Todas las situaciones clínicas que puedan empeorar su situación basal con estas reacciones adversas, como la toma de digitálicos, la insuficiencia cardíaca, angor inestable, isquemia cardíaca no controlada o insuficiencia renal grave, obligan a un seguimiento estrecho, aunque no contraindican el tratamiento con abiraterona.

Los efectos en grupos de pacientes con HTA no controlada, isquemia cardíaca, trombosis arterial reciente (6 meses), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección <50%, arritmias cardíacas en tratamiento, no son bien conocidos; ya que se excluyeron en los ensayos en fase III que se han realizado con abiraterona.

Recomendaciones

En pacientes con HTA, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica. Realizar evaluación de la función cardíaca. Controlar las situaciones basales antes de iniciar el tratamiento.

Realizar seguimiento de: presión arterial, kaliemia, signos clínicos de retención hídrica e insuficiencia cardíaca. Cada dos semanas los 3 primeros meses. Posteriormente 1/mes Mantener niveles de K por encima de 4 mM

Ante el desarrollo de complicaciones cardíacas o agravamiento de la situación basal se debe suspender el tratamiento hasta corregir la situación.

Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática

El tratamiento con abiraterona puede provocar elevación de las transaminasas en alrededor de un 4% de los pacientes. Este hecho se ha observado en los ensayos clínicos realizados para evaluar el fármaco y se desconoce su causa. Es más frecuente si los valores basales están elevados antes de iniciar el tratamiento. No se debe tratar con abiraterona a pacientes con insuficiencia hepática grave y debe hacerse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada^{7,8}. Debe descartarse la presencia de hepatotoxicidad cada 15 días durante los dos primeros meses de tratamiento.

Se desconoce el efecto, tanto respecto a seguridad como eficacia clínicas, del uso de la abiraterona en pacientes con hepatitis vírica activa o insuficiencia hepática moderada.

Recomendaciones

Evaluación de transaminasas antes de iniciar el tratamiento

Evaluación de transaminasas cada 15/días durante los dos primeros meses y después de forma periódica, en caso de sospecha de hepatotoxicidad se realizará medición inmediata

Si elevación de ALT, AST >5 veces valor normal, suspender tratamiento.

Después de volver a valores basales reanudar a dosis de 500 mg/día

Si elevación de ALT, AST >20 veces valor normal, suspender el tratamiento y no volver a reanudarlo

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Los corticosteroides mitigan la retención hídrica e hipokaliemia asociadas con la abiraterona, por lo tanto su retirada puede precipitar estos efectos adversos.

Recomendaciones

Es recomendable monitorizar la función adrenocortical en pacientes en los que se retiren los corticosteroides

Situaciones de estrés pueden hacer aconsejable aumentar la dosis de corticoides

Densidad ósea

El grupo de población diana para el tratamiento con abiraterona son hombres sometidos a un periodo prolongado de privación androgénica. Estos pacientes suelen presentar densidad ósea reducida y un mayor riesgo de eventos relacionados con el esqueleto. El fármaco asociado a un corticoide puede intensificar el efecto.

Recomendaciones

Medida basal de densidad mineral ósea (previa a tratamiento hormonal)

Medidas periódicas posteriores (T-score)

Suplementos de calcio (1500 mg) y vit D (800 UI)

Ejercicio físico, pérdida de peso, evitar alcohol y tabaco

Bifosfonatos o Denosumab en pacientes seleccionados con los mismos criterios referidos en guías clínicas.¹

Uso previo de ketoconazol

En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta. El papel del ketoconazol en pacientes en progresión candidatos a tratamiento con abiraterona es revisable.

Hiperglucemia

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

Recomendaciones

Control de glucemia

Tratamiento médico/dietético de hiperglucemia

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de abiraterona con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes

Evitar su uso en personas con intolerancias severas a la lactosa y galactosa de causa hereditaria, por su contenido de estos azúcares.

En pacientes con recomendación de dieta pobre en sodio es necesario tener en cuenta que su aporte es 27,2 mg de Na diario.

2.4 Interacciones medicamentosas

Evitar la ingesta con alimentos, pues aumentan su absorción
Potencia el efecto y, por tanto, se debe considerar **reducir la dosis** de los siguientes fármacos:

- Dextrometorfano
- Metoprolol
- Propranolol
- Desipramina
- Venlafaxina
- Haloperidol
- Risperidona
- Propafenona
- Flecainida
- Codeína
- Oxidodona
- Tramadol

Abiraterona interfiere en la metabolización de paclitaxel y replaglinida. Se desconoce el efecto de la asociación de abiraterona con paclitaxel y replaglinida

En pacientes en tratamiento con abiraterona se debe evitar el uso o extremar la precaución con los siguientes fármacos:

Ketoconazol	Itraconazol	Claritromicina
Atazanavir	Nefazodona	Saquinavir
Telitromicina	Ritonavir	Indinavir
Nelfinavir	Voriconazol	Voriconazol
Fenitoína	Carbamazepina	Rifampicina
Rifabutina	Rifapentina	Fenobarbital

2.5 Efecto teratogénico

La posibilidad de que la abiraterona se elimine en semen aconseja el uso de preservativo si un hombre en tratamiento mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o que pudiera estarlo.

3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A. Heidenreich, PJ Bastian, J Bellmunt, M Bolla, S Joniau, MD Mason, V Matveev, No Mottet, TH van der Kwast, T wiegel, F Zattoni. Guidelines On Prostate Cancer. European Association of Urology 2012, 2013.
2. A. Horwich et al. “non-metastatic castration-resistant prostate-cancer? Prostate Cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 *Annals of Oncology* 00:1-22, 2013
3. Buijs JT, van der Pluijm G. Osteoporotic cancers: from primary tumor to bone. *Cancer Lett.* 2009 Jan; 273(2): 177-93
4. Cózar JM, Solsona E, Morote J, miñana B, Maroto JP, González del alba A, Climent MA, Carles J, Alcaraz A, Castellano D. Recommendations on the management of controversies in advanced castrate-resistant prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2012 nov-dec; 36 (10): 569-77
5. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al, en nombre del Grupo Vesbpi. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc)* 2003;120(2):52-9
6. Fizazi et al. *Lancet Oncology* 2012
7. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096. Epub 2012 Dec 10. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Feb 7;368(6):584
8. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.

ANEXO I

“CUESTIONARIO BREVE DEL DOLOR” (CBD)*

*Badía Llach X, Cleeland ChS, Muriel C, Gracia A, Perulero N, Carulla J, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. Medicina Clínica, 2003; 120 (2): 52-59.

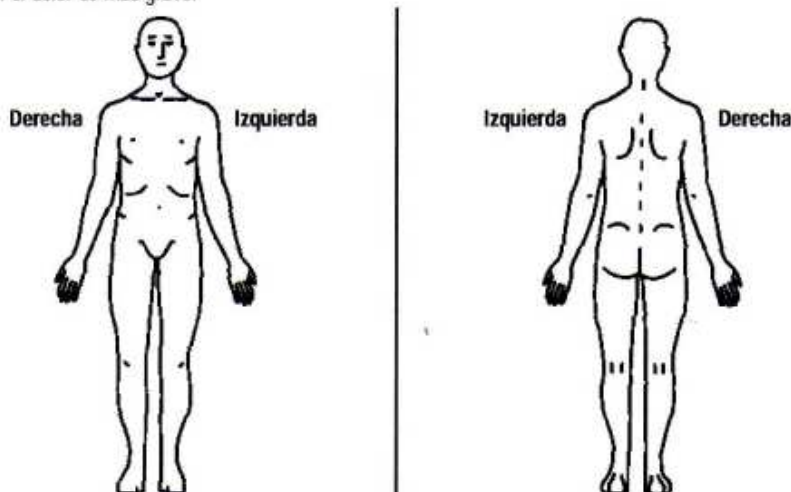
Estudio N° _____ Hospital N° _____

No Escriba Sobre Esta Línea

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: _____

Apellido: _____ Nombre: _____

1. Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?
1. Sí 2. No
2. Indique en el dibujo, con un lápiz, donde siente el dolor. Indique con una "X" la parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave.



3. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **máxima** de dolor sentido en las últimas 24 horas.
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable
4. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **mínima** de dolor sentido en las últimas 24 horas.
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable
5. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **media** de dolor sentido en las últimas 24 horas.
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ningún Dolor El Peor Dolor Imaginable

6. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor **actual**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún Dolor										El Peor Dolor Imaginable

7. ¿Qué tratamiento o medicamento recibe para su dolor? _____

8. ¿En las últimas 24 horas, cuánto **alivio** ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Ningún Alivio										Alivio Total

9. Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el **dolor ha interferido**, durante las últimas 24 horas, con su:

A. Actividad en general

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

B. Estado de ánimo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

C. Capacidad de caminar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

D. Trabajo normal (ya sea en casa o afuera)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

E. Relaciones con otras personas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

F. Sueño

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

G. Capacidad de diversión

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

ANEXO II

Analgesic Quantification to Assess their Clinical Use and Requirement

AQA score	Description
0	No analgesic
1	Non-opioid analgesics
2	Weak opioids (meperidine, codeine, tramadol)
3	Strong opioids ≤ 75 mg OME per day
4	Strong opioids > 75–150 mg OME per day
5	Strong opioids > 150–300 mg OME per day
6	Strong opioids > 300–600 mg OME per day
7	Strong opioids > 600 mg OME per day

- **Based on the WHO pain relief ladder but with increased sensitivity to measure change in analgesic use**

OME, oral morphine equivalent

Chung K, et al. Eur J Can Suppl 2009;7:186 [Abstract P-3037]

ANEXO III

Escala de actividad del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG) y estado de actividad de Karnofsky

Estado de Actividad de la escala ECOG

0	-	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
1	-	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).
2	-	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
3	-	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	-	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	-	Muerto.

Estado de Actividad de Karnofsky

100%	-	Normal; sin quejas; sin evidencias de enfermedad.
90%	-	Capaz de realizar las actividades normales; signos o síntomas sin importancia de la enfermedad.
80%	-	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad.
70%	-	Se cuida de sí mismo, incapaz de realizar actividades normales o de realizar un trabajo activo.
60%	-	Necesita asistencia ocasional, pero es capaz de cuidarse de la mayoría de necesidades personales.
50%	-	Necesita asistencia considerable y cuidado médico frecuente.
40%	-	Incapacitado gravemente; hospitalización indicada ;aunque la muerte no sea inminente .
30%	-	Incapacitado gravemente; hospitalización necesaria; necesita tratamiento de soporte activo.
20%	-	Muy enfermo; hospitalización necesaria; necesita tratamiento de soporte activo .
10%	-	Moribundo, proceso mortal progresando rápidamente.
0%	-	Muerto.

Fdo. Dr. Gómez Gómez, Guillermo
Jefe del Servicio de Urología.
H. C. U. Virgen de la Arrixaca - Murcia

Fdo. Dr. Miñana López, Bernardino
Jefe del Servicio de Urología.
H.G.U. Morales Meseguer - Murcia

Fdo. Dr. Fontana Compiano, Luis Oscar
Jefe del Servicio de Urología.
H.G.U. Reina Sofía - Murcia

Fdo. Dr. Moreno Avilés, Juan
Jefe del Servicio de Urología.
H.G.U. Santa Lucía - Cartagena

Fdo. Dr. Guzmán Martínez-Valls Pablo Luis
Jefe del Servicio de Urología.
H.G.U. Los Arcos del Mar Menor

Fdo. Dr. La Iglesia Cabrerizo, Ramón José
Jefe del Servicio de Urología.
H. Rafael Méndez - Lorca

Fdo. Dr. Murcia Valcarcel, Ángel Alberto
Jefe del Servicio de Urología.
H. Comarcal del Noroeste - Caravaca

Fdo. Dr. Ojados Castejón, Francisco
Jefe del Servicio de Urología.
H. Virgen del Castillo - Yecla

Fdo. Dr. Asensio Egea, Lucas
Jefe del Servicio de Urología.
H. de la Vega Lorenzo Guirao – Cieza

Fdo. Dr. López González, Pedro Ángel
Secretario de la Asociación Murciana de
Urología

Fdo. Dr. Server Pastor, Gerardo
Presidente de la Asociación Murciana de Urología

Murcia, a 10 de junio de 2013