

Pregunta 3. En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?

Introducción

Otro aspecto importante para considerar al momento de brindar la TDA además del tiempo de inicio (temprana o diferida), es el tipo de TDA a brindar: farmacológica con agonistas de LHRH o quirúrgica mediante la orquiectomía bilateral (9). Dada la incertidumbre sobre los beneficios y daños de estas intervenciones, se planteó esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Terapia de deprivación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) / TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (tiempo hasta la muerte por cualquier causa) • Calidad de vida • Mortalidad por causa cardiovascular <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión (tiempo hasta la progresión del cáncer) • Supervivencia libre de eventos óseos (tiempo hasta el desarrollo de un evento óseo) • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), y que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Seidenfeld 2000 (31). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Seidenfeld 2000	10/14	Desde enero 1966 hasta agosto 1998	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (12 ECA) • Supervivencia libre de progresión (5 ECA) ** • Discontinuidad de la terapia debida a eventos

			adversos (desde 1 ECA hasta 13 ECA) **
--	--	--	--

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**.

** No se realizó un MA para este desenlace.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Seidenfeld 2000 (31).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Seidenfeld 2000** (31), por ser de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Seidenfeld 2000 realizó un MA de 12 ECA (n=1539), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata avanzado, incluyendo metástasis regional o distal (estadio D1 o D2 [cualquier T, N1 a 3, M0 ó cualquier T, cualquier N, M1]) y enfermedad mínimamente avanzada (estadio C [T3 o T4, N0 o NX, M0]). Para este desenlace, la mayoría de los estudios incluyó pacientes con enfermedad metastásica.
 - La **intervención** fue brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o ciproterona. Los agonistas LHRH utilizados fueron goserelina (3.6 mg cada 28 días), buserelina (1.5 mg subcutáneo por 7 días, luego 1.2 mg intranasal; 0.05 mg subcutáneo, 1.5 mg subcutáneo y 1.0 mg intranasal; o 1.5 mg por 7 días, seguido de 0.2 mg y 1.2 mg intranasal. En un estudio, acompañado de ciproterona), o leuprorelina (1 mg subcutáneo).
 - El **comparador** fue brindar TDA quirúrgica con orquiectomía o dietilestilbestrol.
 - El **desenlace** de supervivencia global fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Este desenlace se evaluó a 24 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Calidad de vida:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.
- Supervivencia libre de progresión:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Seidenfeld 2000 (31).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Seidenfeld 2000** (31), por ser de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Seidenfeld 2000 no realizó un MA. La RS incluyó 5 ECA (n=no reportado por la RS), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata avanzado, incluyendo metástasis regional o distal (estadio D1 o D2 [cualquier T, N1 a 3, M0 ó cualquier T, cualquier N, M1]) y enfermedad mínimamente avanzada (estadio C [T3 o T4, N0 o NX, M0]).
 - La **intervención** fue brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH.

- El **comparador** fue brindar TDA quirúrgica con orquiectomía o dietilestilbestrol.
- El **desenlace** de supervivencia libre de progresión fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la ocurrencia del incremento del volumen tumoral en 25% o más, incremento del volumen tumoral en 50% o más, o incremento de los niveles de PSA que indique progresión (valor de PSA no especificado). Para el desenlace, el tiempo de seguimiento varió de 12 a 24 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.
- Supervivencia libre de eventos óseos:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.
- Mortalidad por causa cardiovascular:
 - La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.
- Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Seidenfeld 2000 (31).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Seidenfeld 2000** (31), por ser de calidad aceptable.
 - Para este desenlace, la RS de Seidenfeld 2000 no realizó un MA. La RS reportó la frecuencia de discontinuidad de la terapia para cada tipo de agonista LHRH (). Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con cáncer de próstata avanzado, incluyendo metástasis regional o distal (estadio D1 o D2 [cualquier T, N1 a 3, M0 ó cualquier T, cualquier N, M1]) y enfermedad mínimamente avanzada (estadio C [T3 o T4, N0 o NX, M0]).
 - La **intervención** fue brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o ciproterona. Los agonistas LHRH utilizados fueron goserelina o leuprorelina.
 - No se reportó la frecuencia del desenlace para el **comparador**.
 - El **desenlace** de discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos no tuvo una definición precisada en la RS. Para el desenlace, el tiempo de seguimiento tampoco fue especificado.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que es poco probable que se hayan publicado nuevos ECA con resultados relevantes.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings - SoF*):

<p>Población: Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible</p> <p>Intervención: Terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)</p> <p>Comparador: Terapia de privación androgénica (TDA) quirúrgica con orquiectomía bilateral</p> <p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: RS de Seidenfeld 2000. • Calidad de vida: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. • Supervivencia libre de progresión: RS de Seidenfeld 2000. • Supervivencia libre de eventos óseos: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. • Mortalidad por causa cardiovascular: La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace. • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos: RS de Seidenfeld 2000. 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH	Comparación: TDA quirúrgica con orquiectomía	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (24 meses)	CRÍTICO	12 ECA (1539)	No reportado	No reportado	HR: 1.13 (0.92 a 1.39)	43 más por 1000 (de 29 menos a 119 más) †	⊕○○○ MUY BAJA a,b	Al brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global a un tiempo de seguimiento de 24 meses, aunque la evidencia es incierta
Calidad de vida	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace						
Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 12 a 24 meses)	IMPORTANTE	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, no reportó la frecuencia de los eventos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuatro ECA (n=no reportado) no encontraron diferencias estadísticas en la frecuencia de los desenlaces relacionados a progresión de la enfermedad entre aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con aquellos que recibieron TDA quirúrgica con orquiectomía o dietilestilbestrol. ▪ Un ECA (n=165) reportó que aquellos que recibieron TDA con orquiectomía o dietilestilbestrol tuvieron menor riesgo de progresión en comparación con aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH (p<0.05). 					⊕○○○ MUY BAJA b,d,e	Al brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía a 1000 adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión a un tiempo de seguimiento de 12 a 24 meses, aunque la evidencia es incierta.
Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace						
Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace						

Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANTE	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos para el grupo de adultos que recibió TDA farmacológica con agonistas LHRH.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA (n=268) reportó que la frecuencia de discontinuidad con el uso de leuprorelina fue 0%. ▪ Trece ECA (n=1756) reportaron que la frecuencia de discontinuidad con el uso de goserelina fue de 1.3 a 2%. ▪ En conclusión, la frecuencia de discontinuidad varió en un rango de 0 a 2% con el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH. 		Al brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH a 1000 adultos con cáncer de próstata hormonosensible, podría ser que la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos varíe en un rango de 0 a 2%.
--	------------	--	---	--

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de hazards; RR: Razón de riesgos

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

† Para el cálculo de los efectos absolutos del desenlace de supervivencia global se utilizó el riesgo basal reportado por el estudio de mayor número de participantes del metaanálisis (Kaisary 1991): el riesgo basal fue 51%.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: más de la mitad de los estudios incluidos no tuvieron bajo riesgo de sesgo.
- b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: algunos estudios utilizaron terapias que no se corresponde con la terapia actual (actualmente, ni la ciproterona ni el dietilestilbestrol forman parte de la terapia usual). Además, no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut.
- c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluyó el valor 0.9 o 1.1.
- d. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 300.
- e. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia seria: el resultado no fue consistente en todos los estudios.
- f. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 50.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 3: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, ¿se debería brindar terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía?	
Población:	Adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible
Intervención:	Terapia de privación androgénica (TDA) farmacológica con agonistas LHRH
Comparador:	Terapia de privación androgénica (TDA) quirúrgica con orquiectomía bilateral
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de eventos óseos • Mortalidad por causa cardiovascular • Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande 	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía se consideraron triviales (puesto que no modificaría la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión).
<ul style="list-style-type: none"> ○ Varía ○ Se desconoce 	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (24 meses)	12 ECA (1539)	HR: 1.13 (0.92 a 1.39)	43 más por 1000 (de 29 menos a 119 más) †	⊕○○○ MUY BAJA	
	Calidad de vida	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace				

	<p>Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 12 a 24 meses)</p>	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, no reportó la frecuencia de los eventos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuatro ECA (n=no reportado) no encontraron diferencias estadísticas en la frecuencia de los desenlaces relacionados a progresión de la enfermedad entre aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con aquellos que recibieron TDA quirúrgica con orquiectomía o dietilestilbestrol. ▪ Un ECA (n=165) reportó que aquellos que recibieron TDA con orquiectomía o dietilestilbestrol tuvieron menor riesgo de progresión en comparación con aquellos que recibieron TDA farmacológica con agonistas LHRH ($p < 0.05$). 	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p>											
	<p>Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo]</p>	<p>La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</p>												
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que no modifiquemos la supervivencia global, aunque la evidencia es incierta. • Podría ser que no modifiquemos la supervivencia libre de progresión, aunque la evidencia es incierta. 														
<p>Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?</p>														
<p>Juicio</p> <p>○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial</p> <p>○ Varía ○ Se desconoce</p>	<p>Evidencia</p> <table border="1" data-bbox="443 1400 1038 1608"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 1400 598 1496">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th data-bbox="598 1400 715 1496">Número y Tipo de estudios</th> <th data-bbox="715 1400 815 1496">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th data-bbox="815 1400 938 1496">Diferencia (IC 95%)</th> <th data-bbox="938 1400 1038 1496">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 1507 598 1608">Mortalidad por causa cardiovascular</td> <td colspan="4" data-bbox="598 1507 1038 1608">La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace</td> </tr> </tbody> </table>			Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Mortalidad por causa cardiovascular	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace				<p>Consideraciones adicionales</p> <p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los daños de brindar TDA intermitente en lugar de TDA continua se consideraron triviales (puesto que la discontinuidad fue infrecuente).</p>
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza										
Mortalidad por causa cardiovascular	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace													

	<p>Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especificado)</p>	<p>La RS proporcionó síntesis narrativa sobre la discontinuidad de la terapia debido a eventos adversos para el grupo de adultos que recibió TDA farmacológica con agonistas LHRH.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA (n=268) reportó que la frecuencia de discontinuidad con el uso de leuprorelina fue 0%. ▪ Trece ECA (n=1756) reportaron que la frecuencia de discontinuidad con el uso de goserelina fue de 1.3 a 2%. ▪ En conclusión, la frecuencia de discontinuidad varió en un rango de 0 a 2% con el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH. 	<p>⊕⊕○○ BAJA</p>
<p>En resumen, en adultos con cáncer de próstata metastásico hormonossensible, por cada 1000 personas a las que brindemos TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que la frecuencia de discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos varíe en un rango de 0 a 4.2%. 			

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta <p>○ Ningún estudio incluido</p>	Supervivencia global [Tiempo hasta la muerte por cualquier causa] (24 meses)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	
	Calidad de vida	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Supervivencia libre de progresión [Tiempo hasta la progresión del cáncer] (mediana de 12 a 24 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e}	
	Supervivencia libre de eventos óseos [Tiempo hasta la ocurrencia de un evento óseo]	IMPORTANTE	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Mortalidad por causa cardiovascular	CRÍTICO	La RS encontrada no proporcionó evidencia para este desenlace.	
	Discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos (no especificado)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^f	

	<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio: más de la mitad de los estudios incluidos no tuvieron bajo riesgo de sesgo. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: algunos estudios utilizaron terapias que no se corresponde con la terapia actual (actualmente, ni la ciproterona ni el dietilestilbestrol forman parte de la terapia usual). Además, no se proporcionan resultados por subgrupo acorde al volumen metastásico ni a la forma de debut. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: el intervalo de confianza incluyó el valor 0.9 o 1.1. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 300. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia seria: el resultado no fue consistente en todos los estudios. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria: en al menos un estudio, la cantidad de eventos fue menor de 50. <p>Entre los desenlaces críticos (supervivencia global) se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).</p>													
<p>Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	<p>El GEG consideró que, si bien se contó con evidencia para un desenlace crítico de potencial beneficio, no se contó con evidencia para al menos un desenlace crítico de potencial daño (mortalidad por causa cardiovascular). Además, no se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos e importantes considerados (calidad de vida, ni supervivencia libre de eventos óseos).</p>													
<p>Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces críticos e importantes, el balance probablemente no favorece al uso de la TDA farmacológica con agonistas LHRH ni al uso de la TDA quirúrgica con orquiectomía. Por ello, ambas podrían ser alternativas terapéuticas.</p>												
<p>Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 40%; text-align: center;">Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH</th> <th style="width: 40%; text-align: center;">Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Presentación</td> <td> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. </td> <td style="text-align: center;">Procedimiento quirúrgico orquiectomía</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Costo unitario</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dosis (cantidad de unidades del</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg </td> <td style="text-align: center;">Único procedimiento</td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH	Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía	Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Procedimiento quirúrgico orquiectomía	Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. 	Dosis (cantidad de unidades del	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg 	Único procedimiento	<p>El GEG consideró que los costos serían mayores con el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con el uso de TDA quirúrgica con orquiectomía. Debido a que los costos serían aproximadamente hasta 16 veces más con el uso de la intervención a 24 meses de tratamiento, se consideraron moderados.</p>
	Intervención: TDA farmacológica con agonistas LHRH	Comparador: TDA quirúrgica con orquiectomía												
Presentación	Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg. ▪ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg. 	Procedimiento quirúrgico orquiectomía												
Costo unitario	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: S/ 220 aprox. ▪ Triptorelina: S/ 133 aprox. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral: S/ 300 aprox. 												
Dosis (cantidad de unidades del	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina acetato: 7.5 mg 	Único procedimiento												

	producto a usar)	cada mes (1 amp/mes) ▪ Triptorelina: 3.75 mg cada mes (1 amp/mes)		
	Duración del esquema	Aproximadamente 2 años según los ECA (24 meses)	Irreversible	
	Costo total tratamiento por persona:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leuprorelina = $(S/220 * 1 \text{ amp} * 24 \text{ meses}) = S/ 5280.$ ▪ Triptorelina = $(S/133 * 1 \text{ amp} * 24 \text{ meses}) = S/ 3192.$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orquiectomía bilateral = $(S/300 * 1 \text{ procedimiento}) = S/ 300 \text{ aprox.}$ 	
	Diferencia	<p>Por persona tratada, la intervención podría costar de S/ 2892 a S/ 4980 más que el comparador a 24 meses de tratamiento.</p> <p>Por 1000 personas tratadas, la intervención podría costar S/ 2 892 000 a S/ 4 980 000 más que el comparador a 24 meses de tratamiento.</p>		

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Al preferir brindar TDA con bloqueo hormonal completo en lugar de TDA farmacológica con agonistas LHRH en comparación con el uso de TDA quirúrgica con orquiectomía, probablemente no tenga impacto en la equidad ya que ambos procedimientos pueden ser brindados en centros de salud a nivel nacional en donde se realiza la atención especializada para este grupo de pacientes.

Aceptabilidad:

Luego de conocer los efectos sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que el personal de salud considera aceptable el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH o TDA quirúrgica con orquiectomía. La decisión de elegir una u otra alternativa dependería de las contraindicaciones para alguna de estas terapias, la valoración individual de cada paciente, la evaluación de la adherencia al uso de fármacos, y/o la necesidad de reducir a corto plazo los niveles de testosterona.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la aceptabilidad de los pacientes sería variable. La decisión de elegir una u otra alternativa dependería de la adherencia la uso de fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y las preferencias estéticas.</p>

Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Disponibilidad y restricciones: Los siguientes fármacos utilizados para la TDA están disponibles en el petitorio de EsSalud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3.75 y 7.5 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3.75 mg <p>Así mismo, en EsSalud se dispone de los recursos humanos y logísticos para realizar TDA quirúrgica con orquiectomía.</p>	<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que estos fármacos suelen estar disponibles en establecimientos que atienden a pacientes con esta condición. Sin embargo, será necesario regular la disponibilidad de dichos fármacos según la carga de atención de los establecimientos de salud y evaluar la modificación de las restricciones de uso de los medicamentos. Además, en el seguro social se cuenta con recursos para llevar a cabo TDA quirúrgicas con orquiectomía.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que para brindar cualquiera de las alternativas, los especialistas deben estar capacitados en el esquema de uso de la TDA, así como en la realización de orquiectomía.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la TDA farmacológica con agonistas LHRH o quirúrgica con orquiectomía probablemente sí sea factible.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, los beneficios de brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH en lugar de TDA quirúrgica con orquiectomía se consideraron triviales (puesto que no modificaría la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión) y los daños se consideraron triviales (puesto que la discontinuidad de la terapia debida a eventos adversos fue infrecuente). Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH o de TDA quirúrgica con orquiectomía.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja y si bien el uso de TDA farmacológica con agonistas LHRH incurriría en costos moderados, el GEG consideró que la aceptabilidad por parte de los pacientes tendría mayor relevancia para decidir por alguna de las alternativas terapéuticas. En ese sentido, la aceptabilidad puede ser variable y dependería de contraindicaciones para el uso de alguna de las terapias, la adherencia a los fármacos, la tolerabilidad a los potenciales eventos adversos de la terapia, y/o las preferencias estéticas. Por ello, se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, sugerimos brindar TDA farmacológica con agonistas LHRH o TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral.</p> <p>Recomendación condicional a favor de alguna de las intervenciones.</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>Evidencia: En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, el GEG consideró importante mencionar escenarios en los cuales el médico tratante puede considerar ofrecer TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral como primera elección. Por ejemplo, ante la existencia de contraindicaciones para el uso de agonistas LHRH.</p> <p>Además, el GEG consideró evidencia indirecta que sugiere considerar la orquiectomía como primera alternativa cuando el riesgo de fracturas o eventos cardiovasculares se considere importante.</p>	<p>En adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, considere ofrecer TDA quirúrgica con orquiectomía bilateral como primera elección el alguno de los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando el uso de agonistas LHRH esté contraindicado (por ejemplo, por alguna comorbilidad que contraindique el uso de dichos fármacos) • Cuando el riesgo de eventos cardiovasculares pueda conllevar a morbimortalidad

<p>La evidencia indirecta proviene de un estudio observacional comparó que incluyó 3295 adultos con diagnóstico reciente de cáncer de próstata metastásico, los cuales fueron tratados con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u orquiectomía bilateral durante los primeros doce meses desde el diagnóstico (32).</p> <p>En el análisis ajustado se reportó que aquellos que recibieron orquiectomía bilateral tuvieron menor hazard de padecer fracturas (HR: 0.77, IC 95%: 0.62 a 0.94), enfermedad arterial periférica (HR: 0.65, IC 95%: 0.49 a 0.87), y complicaciones cardíacas (HRa: 0.74, IC 95%: 0.74, IC 95%: 0.58 a 0.94) en comparación con aquellos que recibieron agonistas GnRH. En suma, aquellos que recibieron agonistas GnRH por 35 a más meses tuvieron un mayor hazard de padecer fracturas, enfermedad arterial periférica, complicaciones cardíacas, tromboembolismo venoso, y diabetes mellitus (32).</p>	<p>importante.</p>
---	--------------------