

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN UROLOGÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS DE DERECHOHABIENTES DE CENTRO
MEDICO ISSEMYM SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL
RETROPÚBICA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA LOCALIZADO DE
PRÓSTATA; EXPERIENCIA DE 5 AÑOS”**

CENTRO MEDICO ISSEMYM, TOLUCA “LIC. ARTURO MONTIEL ROJAS”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSTGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
UROLOGÍA

PRESENTA

M.C. GUILLERMO ENRIQUE RUVALCABA OCEGUERA

DIRECTOR:

E. EN UROLOGÍA MARCO ANTONIO ARAGÓN CASTRO

REVISORES:

E. EN UROLOGÍA JOSÉ FERNANDO GIL GARCÍA
E. EN C.G. MARIO ALFREDO JARAMILLO GARCÍA
E. EN C.ONCO. JUAN MANUEL MEDINA CASTRO
DR. EN C. ALBERTO ERNESTO HARDY PÉREZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2015

ÍNDICE

1. Marco teórico.....	9
1.1. Anatomía de la próstata	9
1.2. Epidemiología	13
1.3. Generalidades... ..	14
2. Planteamiento del problema	20
3. Pregunta de investigación	22
4. Justificaciones	23
5. Objetivos.....	23
5.1. Objetivo General	23
5.2. Objetivos específicos.....	24
6. Material y métodos.	25
6.1. Diseño de estudio	25
6.2. Operacionalización de variables.....	25
6.2.1. Variable independiente.....	25
6.2.2. Variables de interés primario.....	25
6.3. Universo de trabajo y muestras.....	27
6.4. Criterios de selección.....	28
6.5. Instrumentos de investigación.....	29

6.6. Límite de tiempo y espacio.....	29
6.7. Procedimiento.....	30
6.8. Cronograma.....	30
7. Diseño de análisis estadístico.....	31
8. Implicaciones éticas.....	31
9. Organización.....	31
10. Presupuesto y financiamiento.....	32
11. Resultados.....	32
12. Discusión.....	40
13. Conclusiones.....	43
14. Bibliografía.....	44
15. Anexos.....	47

RESUMEN

Introducción:

En pacientes con carcinoma de próstata confinado al órgano, se ha demostrado beneficio con la prostatectomía radical retropúbica.

Objetivos:

Presentar la experiencia obtenida en nuestro servicio utilizando este manejo quirúrgico en enfermedad confinada.

Material y Métodos:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluía la revisión de 62 expedientes de pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica en el periodo de Agosto de 2009 a Agosto de 2014.

Resultados:

Se incluyeron 43 pacientes con edad promedio de 63.2 años, promedio de APE prequirúrgico de 9.08 ng/ml, postquirúrgico de 0.13; Gleason de biopsia transrectal con tumor bien diferenciado en 29 pacientes (67.44%), moderadamente diferenciado 11 (25.58%) y pobremente diferenciado 3 (6.97%). Posterior a la prostatectomía el análisis histopatológico encontró tumor órgano confinado 28 (65.11%), infiltración periprostática en 11 (25.58%), dos (4.65%) se encontró negativo a enfermedad tumoral. Las complicaciones en los primeros 3 meses: disfunción eréctil 24 (55.81%), Incontinencia urinaria moderada 16 (37.20%), fibrosis de cuello 8 (18.60%); al año: disfunción eréctil 7 (16.27%), Incontinencia urinaria 5 (11.62%) y fibrosis de cuello 1 (2.32%). Tasa de mortalidad de cero. Tiempo de seguimiento máximo de 60 meses.

Conclusiones:

La prostatectomía radical retropúbica es un procedimiento quirúrgico efectivo en el tratamiento del adenocarcinoma prostático confinado al órgano. Puede traer consigo complicaciones trans y postquirúrgicas, las cuales, mantenemos en porcentajes comparables con las grandes series internacionales.

Palabras Clave:

Próstata, Prostatectomía radical, Cáncer de próstata órgano confinado, Biopsia transrectal de próstata, escala de Gleason.

ABSTRACT

Introduction:

In patients with prostate cancer confined to the organ, has shown benefit with radical retropubic prostatectomy.

Objectives:

To report our experience in the surgical management service using in confined disease.

Material and Methods:

Was conducted an observational, descriptive and retrospective study that included a review of 62 cases of patients undergoing radical retropubic prostatectomy in the period August 2009 to August 2014.

Results:

43 patients with a mean age of 63.2 years, mean preoperative PSA of 9.08 ng / ml, 0.13 postsurgical; Biopsy Gleason transrectale with well-differentiated tumor in 29 patients (67.44%), moderately differentiated 11 (25.58%) and poorly differentiated three (6.97%). Post-prostatectomy found histopathological analysis confined body 28 (65.11%) in 11 Periprostatic infiltration (25.58%), two (4.65%) was found negative tumor to tumor disease. Complications in the first 3 months: erectile dysfunction 24 (55.81%), moderate urinary incontinence 16 (37.20%), neck fibrosis 8 (18.60%); year: erectile dysfunction 7 (16.27%), urinary incontinence 5 (11.62%) and fibrosis of the neck 1 (2.32%). Mortality rate of zero. Maximum follow-up time 60 months.

Conclusions:

Radical retropubic prostatectomy is an effective surgical procedure for the treatment of organ-confined prostate adenocarcinoma. You can bring trans and postoperative complications, which we maintain in comparable percentages with large international series.

Keywords:

Prostate, radical prostatectomy, organ-confined prostate cancer, transrectal prostate biopsy, Gleason score.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Anatomía de la próstata

Se presenta en forma de pirámide invertida o de castaña, mide aproximadamente 20cc; de 3 cm de largo, 4 cm de ancho y 2 cm de profundidad. Es un órgano de naturaleza fibromuscular en un 30% y glandular en el restante 70%. Las glándulas están compuestas de conductos y alveolos revestidos por epitelio cilíndrico (columnal y cuboidal) alto, con distribución dispersa de células neuroendocrinas entre las células secretoras. Debajo de las células basales se encuentran células basales aplanadas que se alinean en cada acino prostático

Las células secretoras cilíndricas se someten a diferenciación terminal y no proliferan, expresan en receptor de andrógenos (RA), y están especializadas para producir secreciones para la eyaculación , incluyendo al Antígeno prostático específico (APE).

Está compuesta por 4 zonas (McNealen, 1978)¹:

1. Transicional: 5-10% del volumen prostático, origen de la hiperplasia prostática benigna y del 20% del cáncer de próstata.
2. Central: 25% del tejido glandular, origina 1 a 2 % del cáncer de próstata.
3. Periférica: Constituye el 60 a 70% del tejido glandular y origina hasta el 70% del cáncer de próstata.

4. Estroma fibromuscular anterior: Representa hasta un 30% del tejido glandular.

Los conductos eyaculadores se abren hacia la uretra prostática a ambos lados del verumontanum. El esfínter uretral externo con elementos tanto voluntarios como involuntarios yace en posición inmediatamente distal al verumontanum, mientras que el esfínter uretral interno que es involuntario yace en el cuello de la vejiga.

La próstata se encuentra sobre una hamaca de nervios que puede dividirse en 3 zonas: placa neuromuscular proximal, fascículos neurovasculares predominantes y vías neurales distales accesorias.

La próstata está rodeada por la fascia prostática y endopélvica; la fascia de Denonvilliers se encuentra entre la próstata y el recto. Hacia el vértice los ligamentos puboprostáticos se extienden hacia adelante para fijar la próstata al pubis. Las vesículas seminales y los conductos deferentes colindan con la próstata en su posición posterior. Los nervios cavernosos se encuentran posterolaterales a la próstata en el fondo de la fascia pélvica endoparietal también conocida como fascia prostática lateral. El vértice de la próstata está contiguo al esfínter uretral estriado¹.

Sistema Vascular:

Aporte arterial.

Está dado por la arteria vesical inferior rama de la arteria iliaca interna; posteriormente se convierte en arteria prostática la cual se divide en 2 grupos:

1. Arterias uretrales: penetran en la unión prostatovesical en posición posterolateral y viajan hacia el interior, se acercan a la vejiga en posición de la 1 a 5 y 7 a 11 horas del reloj.

2. Arteria capsular: emite ramas pequeñas a la pseudocápsula. Sus ramas corren posterolaterales junto al nervio cavernoso formando el fascículo neurovascular y termina en el diafragma pélvico ó urogenital.

Además existe suministro arterial a través de los vasos menores que comprenden ramas arteriales de la hemorroidal media y la pudenda.

Drenaje venoso: se lleva a cabo mediante el plexo periprostático de venas para el complejo venoso dorsal (de Santorini), y la vesical inferior a la hipogástrica; las cuales drenan a la iliaca interna.

Drenaje linfático

Sigue el de las venas, drenan a los ganglios obturadores e hipogástricos y después hacia delante hacia los ganglios iliacos internos y aórticos.

El drenaje linfático no siempre es predecible de manera escalonada, el 25% puede drenar fuera de los ganglios de la pelvis (iliacos internos o más altos).

Inervación:

La inervación simpática y parasimpática es dada por el nervio pélvico que viaja a la próstata por el nervio cavernoso. El fascículo neurovascular corre posterolateral a la próstata. Actualmente se ha postulado la distribución del nervio cavernoso en 3 zonas :

1. La placa neurovascular proximal, lateral al cuello de la vejiga.
2. El fascículo neurovascular (fascículo neurovascular clásico).
3. Las vías neurales distales accesorias.

Se considera la inervación como hamaca y no sólo como 2 fascículos que corren a manera de vías posterolaterales a la próstata.²

1.2.EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata es uno de los principales problemas de salud en la población masculina, se estima que es la neoplasia maligna más común en Estados Unidos de América presentándose 700 mil casos nuevos por año, representa 1/3 de todos los cánceres. Su tasa estandarizada mundial es de 104 por 100 mil varones. Sólo superado por el cáncer de pulmón y colorrectal en estadísticas europeas ³.

Del total de de tumores malignos en el varón el 15% son representadas por el cáncer de próstata en países desarrollados, mientras que sólo el 4% en aquellos países no desarrollados. Representa 9.2% de las malignidades en el hombre³.

Representa la segunda causa de muerte por cáncer en el hombre en estadística mundial, como la neoplasia maligna no cutánea ^{4,5}, sin embargo en México se presenta como la primera causa con una tasa de 13 x 100 mil habitantes. Causa el 5.6% de muertes por cáncer, es responsable de 10% de las muertes por año en Estados Unidos de América⁶.

Existe una gran diferencia entre la incidencia y la mortalidad, en Estados Unidos de América en 2007 hubo 218900 casos nuevos con sólo 27050 muertes. El cáncer de Próstata se diagnostica en sólo 15 a 20% de los hombres durante su vida, con 3% de riesgo de muerte⁶.

En estudios de autopsia se documentó la presencia de focos microscópicos en cerca de $\frac{1}{4}$ de hombres entre la cuarta y quinta década de la vida, y en más de $\frac{3}{4}$ partes en hombres de la novena década de la vida. La mortalidad general por tumores malignos, que registra una tasa de 62.8%, tiene como primer exponente al tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón (tasa 6.3), seguido del de estómago (5.2) y en tercer puesto el de próstata (4.8), sin embargo ordenado respecto a género la mortalidad masculina por tumores malignos, tiene en primer lugar al tumor maligno de la próstata (tasa 4.8), luego al de tráquea, bronquios y pulmón (4.2) y en tercer lugar al de estómago (2.8)⁶.

Los tumores malignos a lo largo de la historia, han constituido una causa de muerte que creció paulatinamente desde la década de los años 20 y hasta los 70; desde los años ochenta el crecimiento se aceleró de forma casi exponencial, hasta llegar a tener una tasa cruda de mortalidad de 12.4 defunciones por cada cien mil habitantes. La tasa de mortalidad por tumores malignos de 1980 al 2008 ha incrementado en un 263%⁷.

1.3.GENERALIDADES

El diagnóstico del cáncer de próstata se basa fundamentalmente en 3 pilares: el tacto rectal, la concentración sérica de Antígeno Prostático Específico y la ecografía transrectal con toma de biopsia.

El diagnóstico definitivo depende de la correlación histopatológica del adenocarcinoma prostático en las muestras obtenidas por biopsia o en la pieza quirúrgica.

Se recomienda iniciar el tacto rectal y el Antígeno prostático específico en pacientes a partir de los 45 años de edad o con una expectativa de vida al menos de 10 años⁸.

El diagnóstico precoz es innecesario en los pacientes mayores de 75 años y un Antígeno prostático específico menor a 3 ng/ml en la primera determinación. Es importante resaltar que hasta en un 18 % los tumores prostáticos son detectados sólo mediante tacto rectal independientemente de los niveles de Antígeno Prostático específico⁸, estas neoplasias pueden ser papables a partir de 0.2 ml, asociando el tacto rectal sospechoso a un nivel de Antígeno prostático específico mayor a 2 ng/ml el valor predictivo positivo es de 5 al 30%⁹.

El carcinoma prostático se origina en la zona periférica de la glándula hasta en el 80% de los casos, es por esto que en etapas iniciales de la enfermedad no se manifiesta con ninguna sintomatología de tipo obstructivo en vías urinarias, por tal motivo hasta en un 60% de los casos se diagnostica en etapas avanzadas¹⁰.

Su mortalidad disminuyó considerablemente después del advenimiento del Antígeno Prostático Específico (APE) en 1989 como medida de control.

El antígeno prostático específico es una serina proteasa afín a la calicreína que se produce casi exclusivamente en la próstata, ésta es específica del órgano más no específica de cáncer¹¹; sus concentraciones pueden variar en presencia de hipertrófia benigna de próstata y prostatitis así como otras enfermedades no malignas¹¹.

La evolución natural del cáncer de próstata puede variar drásticamente desde una enfermedad asintomática silente hasta una enfermedad con alto potencial metastático llevando al paciente a una muerte dolorosa¹¹.

El verdadero reto para el médico es saber dar el mejor tratamiento al paciente dependiendo de las características de malignidad del tumor, el estado general de salud del paciente así como su expectativa de vida en base a la calidad de vida¹¹.

El sistema de estadificación clínica mediante el cual se estudia al cáncer de próstata es el de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) de 2009¹² de la siguiente manera:

Tx: No se puede evaluar el tumor primario, T0: No hay evidencia de tumor, T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen, T1a: Tumor detectado como hallazgo posterior a resección transuretral menor o igual al 5% del tejido resecado, T1b: Tumor detectado como hallazgo posterior a resección transuretral mayor al 5% del tejido resecado, T1c: Tumor identificado mediante biopsia transrectal (debido a elevación de Antígeno Prostático Específico), T2: Tumor palpable limitado a la próstata, T2a: Tumor que afecta menos o la mitad de un lóbulo, T2b: Tumor que afecta más de la mitad de un lóbulo pero no ambos, T2c: Tumor que afecta ambos lóbulos, T3: Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática, T3a: Extensión extracapsular unilateral o bilateral, T3b: Tumor que invade vesícula/s seminal/es, T4: Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, elevador del ano y/o pared pélvica.

El tratamiento quirúrgico radical para el carcinoma prostático tiene como finalidad erradicar el tumor por completo para mantener libre de enfermedad al paciente, esto se lleva a cabo mediante la excéresis total de la glándula prostática y de ambas vesículas seminales así como de la porción ampular de los conductos deferentes^{13,14}, otra opción terapéutica es la Radioterapia, Braquiterapia, Criocirugía, Ultrasonido de alta intensidad, bloqueo hormonal y el manejo conservador¹⁴.

La prostatectomía radical retropúbica es uno de los procedimientos quirúrgicos más utilizados en todo el mundo en centros urológicos logrando excelentes resultados en manos expertas^{15,16}, ha llegado a ser catalogada como agresiva, es por esto que se ofrecen otro tipo de tratamientos como los ya mencionados, sin embargo ha demostrado ventaja en supervivencia a 10 años comparada con la radioterapia¹⁷.

El resultado histopatológico determina la mejor opción para el tratamiento prequirúrgico del paciente, así como su pronóstico en la revisión de la pieza postquirúrgica, este se lleva a cabo mediante el sistema de gradación de Gleason el cual es un sistema para la clasificación del adenocarcinoma de próstata. El puntaje es la suma de los 2 patrones más comunes de crecimiento del tumor. Cada patrón estructural se clasifica de 1 a 5, siendo el 1 el patrón más diferenciado y 5 el menos diferenciado. Los rangos oscilan entre 2 y 10 correspondiendo 2 al menos agresivo y 10 al de mayor agresividad. Se recomienda incluir siempre el peor grado aunque solo se encuentre presente en menos del 5% del material de biopsia¹⁸.

En 2005 la International Society of Urological Pathology (ISUP), estableció un consenso mundial acerca del diagnóstico con un patrón de Gleason de 2 a 4, estableciendo que esta debería ser excepcional para su diagnóstico solo en zona transicional, por lo que habrá que solicitar la opinión de otro experto¹⁸.

Este consenso comenta que el puntaje 2 a 4 rara vez puede ser otorgado mediante biopsia transrectal de próstata, que ciertos patrones asociados a malformaciones de glándulas considerados como Gleason 3 se consideran Gleason 4 y que todos los cánceres con patrón cribiforme deben ser considerados como Gleason 4¹⁸. En conclusión, la suma de Gleason expresa la suma de la zona más diferenciada del tumor, más la zona menos diferenciada del mismo¹⁹.

La prostatectomía radical es una de las principales opciones de tratamiento para el adenocarcinoma de próstata órgano confinado^{20,21}.

Existen actualmente grandes series en donde se analizan los resultados de esta opción terapéutica a largo plazo, éstas hacen evidente las ventajas sobre otros procedimientos terapéuticos como la braquiterapia, la radioterapia y la vigilancia sin tratamiento.^{20,21}

Dentro de las posibles complicaciones que pueden encontrarse con la prostatectomía radical retropúbica son la disfunción eréctil entre el 16 y 59% de los casos, la incontinencia urinaria del 4 al 24%, lesión a órganos adyacentes hasta en un 7% así como fistulas urinarias, fibrosis de cuello vesical, reintervención quirúrgica y dehiscencia total de anastomosis que se presentan desde un 1 hasta un 5 % en múltiples series nacionales e internacionales.^{22,23,24,25,26,27,28}

En una revisión extensa de la literatura, Steiner y colaboradores demostraron que la continencia urinaria posterior a la prostatectomía puede variar de 63% a 96%; mientras que de 0 a 35% presentan incontinencia por urgencia, y de 0 al 17% pueden presentar incontinencia total, esto mejora conforme se domina la técnica quirúrgica de igual manera que el sangrado transquirúrgico.²²

Se ha documentado en distintas revisiones que el porcentaje de casos complicados con lesión rectal oscila entre 1 y 7%.^{23,24,25,29,31}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El acceso retropúbico de la próstata para la realización de la prostatectomía se debe a Millin en 1947, sin embargo, la gran difusión actual de la prostatectomía radical retropúbica se debe a las aportaciones anatómicas de Patrick Walsh, llevadas a cabo en la década de los 80, como consecuencia de las cuales, ha sido posible una mejora espectacular en los resultados oncológicos y funcionales de la técnica quirúrgica en el tratamiento del cáncer de próstata órgano confinado.³⁰

En la actualidad la prostatectomía radical retropúbica es el único tratamiento para cáncer de próstata localizado que ha mostrado un beneficio en la supervivencia específica por cáncer, en comparación con los enfoques conservadores; además, la experiencia quirúrgica ha disminuido de manera importante la tasa de complicaciones y mejorado los resultados oncológicos y funcionales.³⁰

Para lograr óptimos resultados en el paciente se debe realizar un protocolo completo para así poder ofrecer adecuados resultados, el paciente ideal e indicado para realizar dicho procedimiento es el que presenta un cáncer prostático localizado de riesgo bajo o intermedio, esto quiere decir³⁰:

1. T1a - T2b
2. Escala de Gleason 2 - 7
3. Antígeno Prostático Específico menor a 20 ng/ml
4. Expectativa de vida mayor a 10 años.

Sin embargo existen pacientes a los cuales se les puede ofrecer este procedimiento que cumplan con los siguientes requisitos³⁰:

1. Pacientes con bajo volumen, alto riesgo, cáncer localizado (T3a ó Gleason 8-10 ó APE >20 ng/ml). A menudo en un entorno de tratamiento multimodal.

2. Pacientes muy bien seleccionados con riesgo muy alto con cáncer localizado (T3b-T4, N0 ó cualquier T, N1) en contexto de tratamiento multimodal.

Debido a que el 97% de las prostatectomías radicales se realizan de manera retropúbica en este hospital y de que no se han realizado estudios clínicos en el Centro Médico ISSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas” de pacientes con adenocarcinoma prostático órgano confinado sometidos a este procedimiento con fines curativos; no se conocen los resultados epidemiológicos de éstos pacientes y se requiere comparar nuestros resultados de serie de casos con lo reportado en estudios previos de literatura médica especializada, siendo este el motivo y justificación del presente proyecto de investigación.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los resultados epidemiológicos de pacientes con carcinoma prostático órgano confinado derechohabientes del Centro Médico ISSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas” sometidos a prostatectomía radical retropúbica en los últimos 5 años?

4. JUSTIFICACION

La prostatectomía radical retropúbica en la mayoría de los casos es la cirugía de elección para el tratamiento del adenocarcinoma prostático órgano confinado en Centro Médico ISSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas” y en muchas otras partes del mundo, actualmente no se cuenta con un estudio epidemiológico actualizado de los últimos 5 años del instituto en donde se comparen nuestros resultados con los del resto del mundo con la finalidad de conocer los factores de riesgo asociados a la enfermedad así como las complicaciones más frecuentes, esto para brindar una atención oportuna, precisa y adecuada al paciente.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Describir los resultados epidemiológicos de los pacientes con adenocarcinoma prostático post prostatectomía radical retropúbica en el Centro Médico ISSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas” en comparación con la literatura médica previamente publicada.

5.2. Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica como tratamiento quirúrgico del carcinoma prostático órgano confinado en pacientes del CMI.
- Determinar la incidencia de síntomas urinarios obstructivos bajos en pacientes diagnosticados con carcinoma órgano confinado de próstata en pacientes del CMI.
- Analizar los grados de diferenciación tumoral en pacientes con elevación de Antígeno Prostático Específico en relación al resultado histopatológico de la biopsia transrectal y el reporte histopatológico final de la pieza en pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica como tratamiento quirúrgico del carcinoma órgano confinado de próstata en pacientes del CMI.
- Comparar la morbi-mortalidad (complicaciones) con la literatura médica en pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica como tratamiento quirúrgico de carcinoma órgano confinado de próstata en pacientes del CMI.

6. MATERIAL Y METODO

6.1. Diseño del estudio

El presente proyecto de investigación corresponde a una serie de casos donde se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo dentro de los meses de Septiembre a Noviembre de 2014 mediante la revisión de 62 expedientes clínicos localizados en el archivo clínico de Centro Médico ISSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas”

6.2. Operacionalización de variables

6.2.1. El procedimiento quirúrgico mediante el cual se retira en su totalidad la próstata y las vesículas seminales fue considerado como la **variable independiente**.

6.2.2. Variables de interés primario

6.2.2.1. **Edad:** Cantidad de años que presentan los pacientes con carcinoma prostático sometidos a prostatectomía radical retropúbica.
Variable cuantitativa continua.

6.2.2.2. **Tabaquismo:** Pacientes con carcinoma prostático que fueron sometidos a prostatectomía radical retropúbica estuvieron asociados a consumo de tabaco. Variable confundente.

6.2.2.3. **Antecedentes familiares de cáncer de próstata:** Relación de pacientes diagnosticados con carcinoma de próstata con antecedentes familiares de cáncer de próstata. Variable confundente.

6.2.2.4. **Síntomas urinarios obstructivos bajos.** Pacientes diagnosticados con carcinoma de próstata con presencia de síntomas urinarios obstructivos bajos mediante entrevista clínica. Variable nominal.

6.2.2.5. **Patología tumoral prostática:** Carcinoma prostático órgano confinado corroborado mediante reporte histopatológico. Variable cualitativa nominal. Se midió mediante la estadificación clínica de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) de 2009 (**Anexo 1**).

6.2.2.6. **Sangrado:** Cantidad de pérdida de sangre ocasionada por el procedimiento quirúrgico en cuestión cuantificado en mililitros. Variable cuantitativa continua.

6.2.2.7. **Morbilidad postquirúrgica:** Una o más complicaciones inherentes al procedimiento quirúrgico presentadas en el post quirúrgico inmediato, posterior a los primeros 3 meses y después del año del postoperatorio. Variable cualitativa nominal.

6.2.2.8. **Mortalidad postquirúrgica:** Son los casos de fallecimientos debidos a enfermedad oncológica en el tiempo de seguimiento. Variable cualitativa nominal dicotómica.

6.3. Universo de trabajo y muestra

Se estudiaron 62 pacientes derechohabientes del Centro Médico ISSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas” con diagnóstico histopatológico corroborado de carcinoma de próstata a los cuales se les realizó prostatectomía radical retropúbica, a través de la revisión de expedientes clínicos en un periodo de tiempo comprendido de Agosto 2009 a Agosto 2014, en nuestro servicio, en la Ciudad de Metepec, Estado de México.

6.4. Criterios de selección

6.4.1.1. Criterios de inclusión

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de próstata en estadio clínico órgano confinado que fueron sometidos a prostatectomía radical retropúbica en Centro médico ISSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas”

6.4.1.2. Criterios de no inclusión

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de próstata en estadio clínico órgano confinado que fueron sometidos a prostatectomía radical laparoscópica.

6.4.1.3. Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata en estadio clínico órgano confinado que fueron sometidos a prostatectomía radical retropúbica cuyo expediente clínico no se encontraba en archivo.

6.5. Instrumentos de investigación

No fue necesario ningún tipo de instrumento especializado para la realización de este estudio estadístico

6.6. Límite de tiempo y espacio

El proyecto de investigación se llevó a cabo realizando la revisión de expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de próstata órgano confinado que fueron sometidos a prostatectomía radical retropúbica con intención curativa en el periodo comprendido de Agosto 2009 a Agosto 2014; localizados en el archivo del Centro Médico ISSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas”. Se inició el proyecto de investigación en septiembre 2014 y se concluyó en noviembre 2014.

6.7. Procedimiento

El presente proyecto inició con la búsqueda en agenda quirúrgica electrónica y censos del servicio de Urología de CMI de pacientes con diagnóstico de carcinoma de próstata órgano confinado sometidos a prostatectomía radical retropúbica en el periodo comprendido de Agosto 2009 a Agosto 2014, una vez localizados en el archivo del Centro Médico ISSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas”, se realizó la revisión de los mismo para la recolección y organización de datos.

6.8. Cronograma

01/09/14 al 10/09/14	11/09/14 al 20/09/14	21/09/14 al 03/10/14	04/10/14 al 31/10/14	01/01/15 al 31/01/15
Selección del tema	Diseño del protocolo	Etapas de ejecución	Etapas de evaluación	Aprobación del comité

7. DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos de las hojas de recolección **(Anexo 2)** se concentraron en tarjetas individuales para su organización, análisis descriptivo, explicación, tabulación y elaboración de gráficas. La estadística descriptiva se realizó de la siguiente manera los datos nominales se expresaron con porcentajes, las numéricas con medidas de tendencia central (promedio y mediana).

8. IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

El presente estudio no tiene riesgo de acuerdo con la Sección III, Artículo 17, Capítulo 1, Título Segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. **(Anexo 3)**

Se obtiene la autorización del comité de ética e investigación en salud. Se mantendrá la confidencialidad de los sujetos participantes.

9. ORGANIZACIÓN

El presente trabajo de investigación fue realizado única y exclusivamente por el interesado en cuestión bajo la supervisión de su director y asesor de tesis.

10. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

No fue necesario para este proyecto de investigación.

11. RESULTADOS

El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Centro Médico ISSSEMYM, Toluca “Lic. Arturo Montiel Rojas”. Se revisaron 62 expedientes, de los cuales sólo se incluyeron 43 que cumplían con los criterios de inclusión. La edad promedio de los pacientes fue de 63.2 años con un rango de 46 a 75 años (**Imagen 1**). De los pacientes incluidos 4.65% contaban con carga genética positiva para adenocarcinoma prostático, mientras que el 95.35% negó este antecedente (**Imagen 2**). Dentro de los antecedentes de importancia el 37.2% contaban con tabaquismo positivo. Dentro de las co-morbilidades asociadas se encontró Hipertensión Arterial Sistémica en el 25.58%, Diabetes Mellitus 2 13.95%, dislipidemia 6.97%, cardiopatía isquémica 4.65%, Enfermedad renal crónica 2.32%, fibrilación auricular 2.32%. Insuficiencia cardiaca congestiva 2.32% y Guillian Barre 2.32% (**Imagen 3**). Dentro de los pacientes incluidos en el estudio, 14 (32.55%) presentaban sintomatología obstructiva baja a la entrevista clínica. (**Imagen 4**). El valor promedio del Antígeno prostático específico prequirúrgico fue de 9.08 ng/ml, con un rango de 4.7 a 18.43 ng/ml; postquirúrgico de 0.13 con un rango de 0.0009 a 1.4 ng/ml.

Se registraron 3 pacientes con Antígeno Prostático Específico de 1.4, 1.24 y 1.11 ng/ml en su control sérico al mes del procedimiento quirúrgico, se consideraron como recidiva bioquímica y se dio tratamiento adyuvante.

Se analizaron los valores prequirúrgico de Gleason obtenidos mediante la biopsia transrectal encontrando tumor bien diferenciado (Gleason 2-4) en 29 pacientes (67.44%), moderadamente diferenciado (Gleason 5-7) 11 (25.58%) y pobremente diferenciado (Gleason 8-10) 3 (6.97%). **(Imagen 5)**

De los 43 pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica en el presente estudio el 100% fue catalogado como etapa clínica localizada o confinada al órgano en la etapa prequirúrgica, de estos 24 de ellos (55.81%) se encontraban en estadio T1, todos ellos T1c, el resto (41.19%) se encontraban en estadio T2, de los cuales 11 (25.58%) en T2a, 7 (16.27%) T2b y 1 (2.32%) en T2c, ninguno de los pacientes se encontró en estadio T3 ó T4. **(Imagen 6)**

Posterior al evento quirúrgico programado de los datos histopatológicos definitivos encontramos 30 (69.76%) de los pacientes presentaron tumor confinado al órgano y 11 (25.58%) con datos de infiltración periprostática (9 con infiltración capsular y 2 con invasión a vesículas seminales).

En 2 de los pacientes en estudio histopatológico definitivo se encontró negativo a enfermedad neoplásica, aunque previamente se contaba con biopsia transrectal positiva a adenocarcinoma. **(Imagen 7)**

En los pacientes con infiltración periprostática se requirió de terapia adyuvante ya que se trataba de enfermedad localmente avanzada; 9 en estadio T3a y 2 en estadio T3b de los 3 pacientes que fueron catalogados como falla bioquímica por control de antígeno prostático específico sérico al mes del procedimiento radical solo uno de ellos contaba con datos de infiltración capsular del tumor en el reporte histopatológico definitivo.

Como complicaciones inmediatas, se cuantificó el sangrado trans quirúrgico mayor a 1000cc en 12.9 % de los casos, para lo cual sólo fue necesario transfundir a 4 de ellos. Se documentó lesión de órgano adyacente en 2 pacientes, esto corresponde al 4.65% debido a perforaciones a la cara anterior del recto, una de ellas fue resuelta mediante cierre primario, y otra fue necesaria realizar colostomía de protección y cierre primario, su tránsito intestinal fue restituido 6 meses posterior al evento quirúrgico sin complicaciones.

Se presentó sangrado postquirúrgico en uno de los pacientes (2.32%) para lo cual fue necesaria la reintervención quirúrgica en donde se encontró sangrado activo de pedículo vascular izquierdo el cual fue corregido sin complicaciones; seroma en 3 pacientes (6.25%) los cuales se trató de manera conservadora con curaciones remitiendo sin complicaciones. Se presentó extravasación de orina a través de la anastomosis en 2 pacientes (4.65%) la cual remitió con manejo conservador antes del sexto día, se encontró una dehiscencia de anastomosis (2,32%) para lo cual fue necesario realizar cierre de cuello vesical y cistotomía debido a la mala calidad e los tejidos. **(Imagen 8)**

Complicaciones a los 3 meses: disfunción eréctil presente en 24 pacientes (55.81%), incontinencia urinaria moderada 16 (37.20%), fibrosis de cuello 8 (18.60%) y estenosis de meato uretral 1 (2.32%) (**Imagen 9**).

Complicaciones al año: se presentó durante el periodo de seguimiento disfunción eréctil 7 (16.27%), incontinencia urinaria moderada persistente 5 (11.62%) y fibrosis de cuello 1 (2.32%) (**Imagen 10**). Se registra una mortalidad de cero asociada al procedimiento quirúrgico y no se han registrado defunciones secundarias a adenocarcinoma de próstata en los pacientes analizados en este estudio, Tiempo de seguimiento máximo de 60 meses.

Imagen 1. Edad de presentación en años

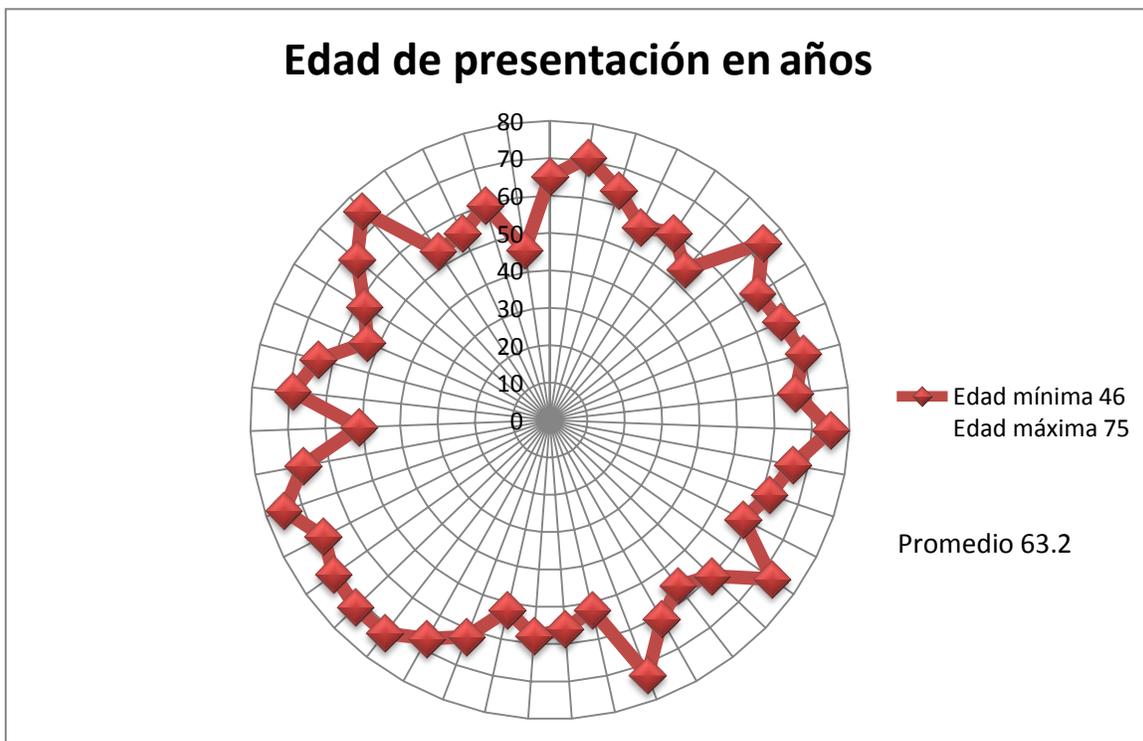


Imagen 2. Carga genética para cáncer de próstata

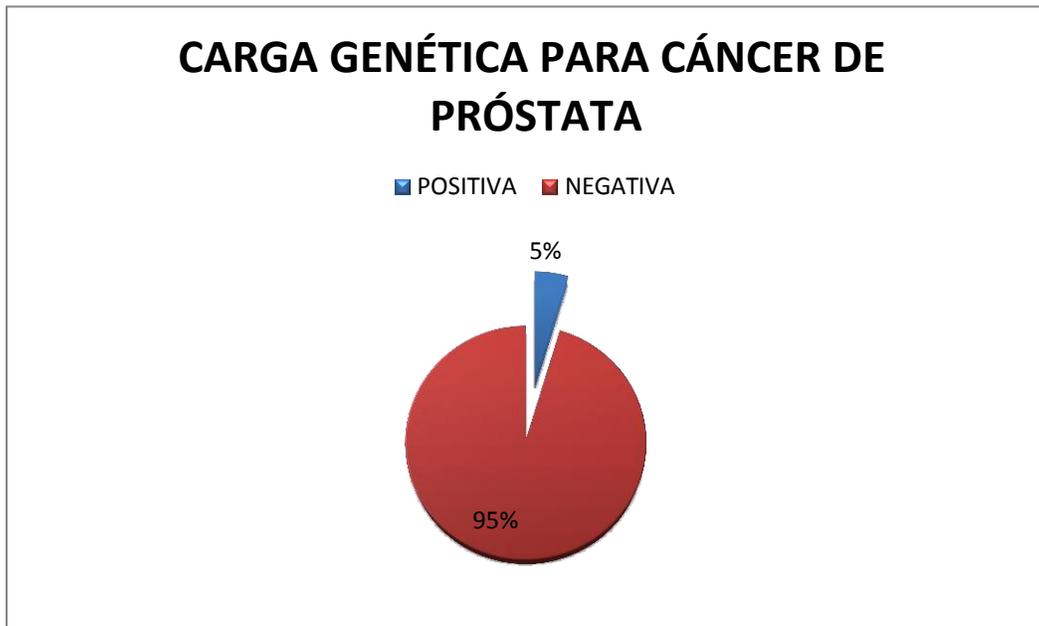


Imagen 3. Comorbilidades asociadas

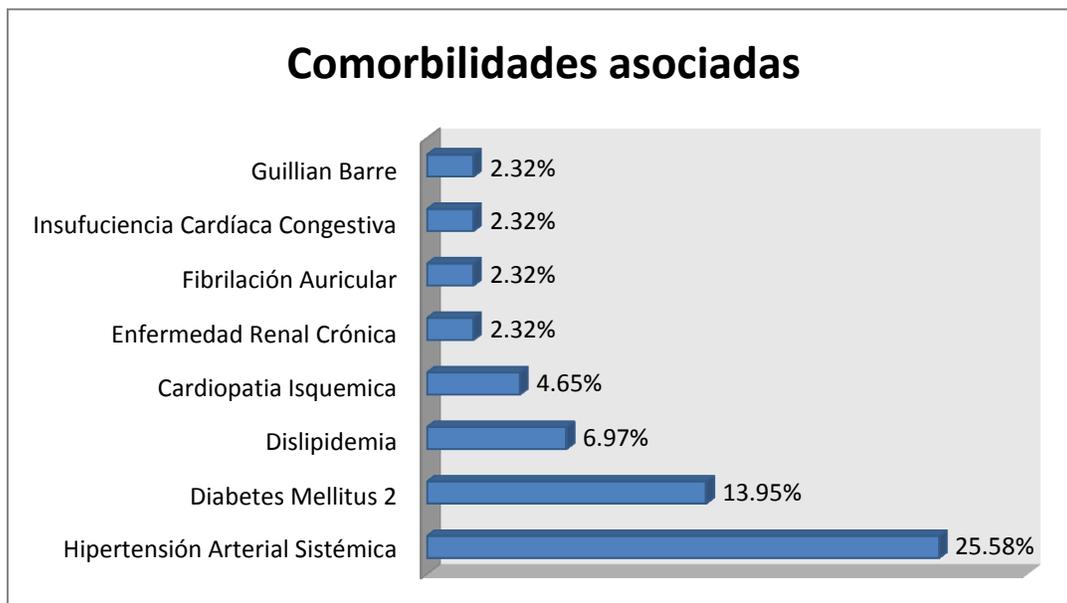


Imagen 4. Pacientes con sintomatología urinaria obstructiva baja

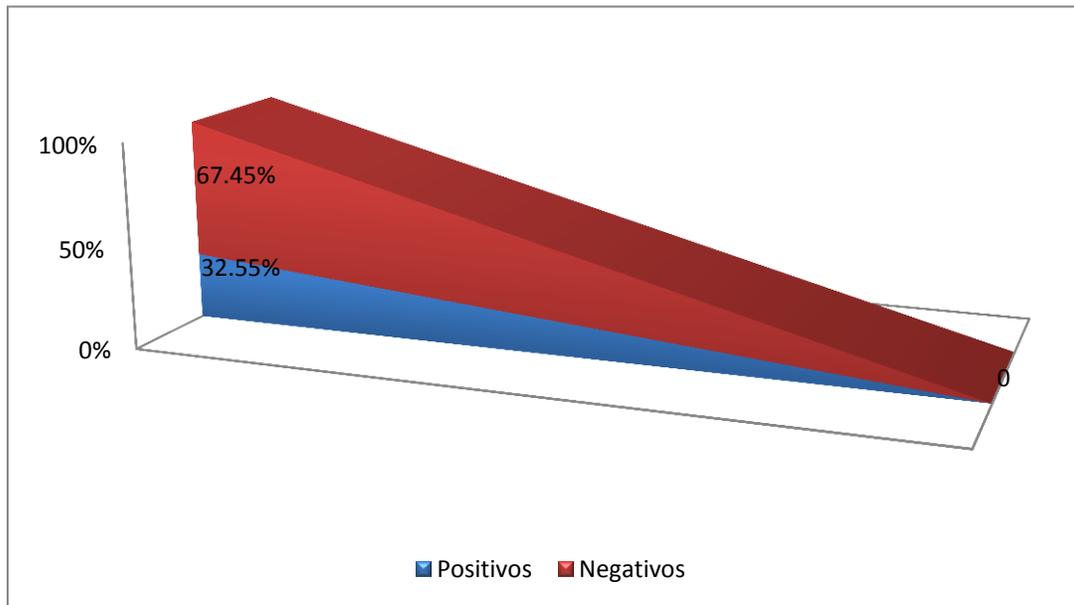


Imagen 5. Grado de diferenciación histopatológica (Biopsia)

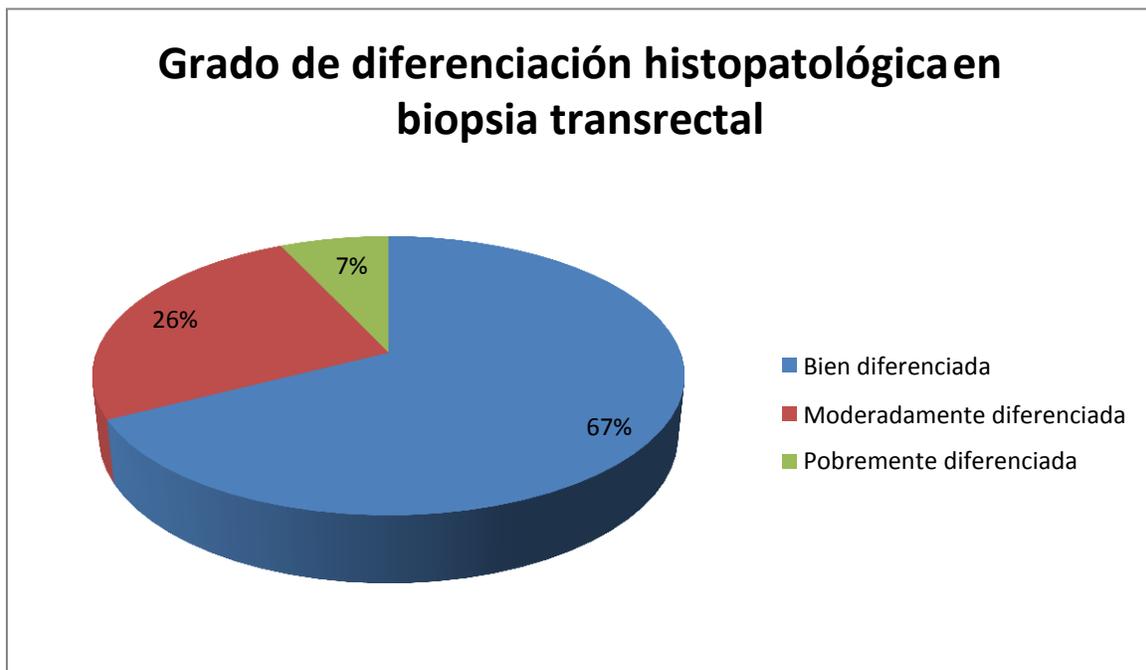


Imagen 6. Estadio clínico TNM

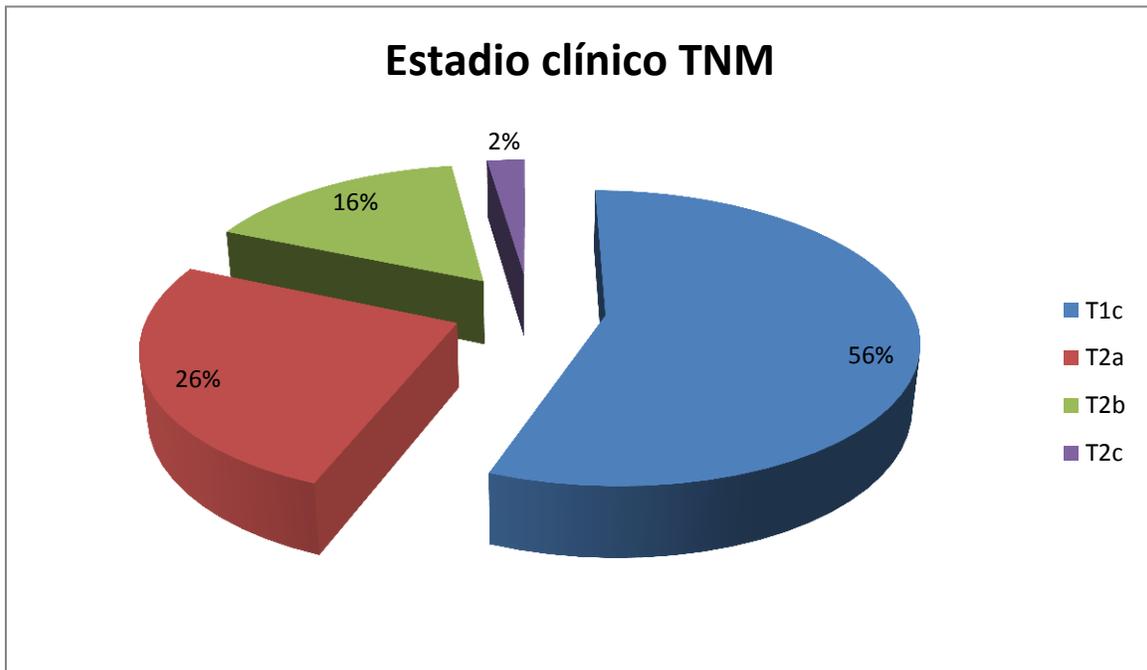


Imagen 7. Reporte histopatológico final

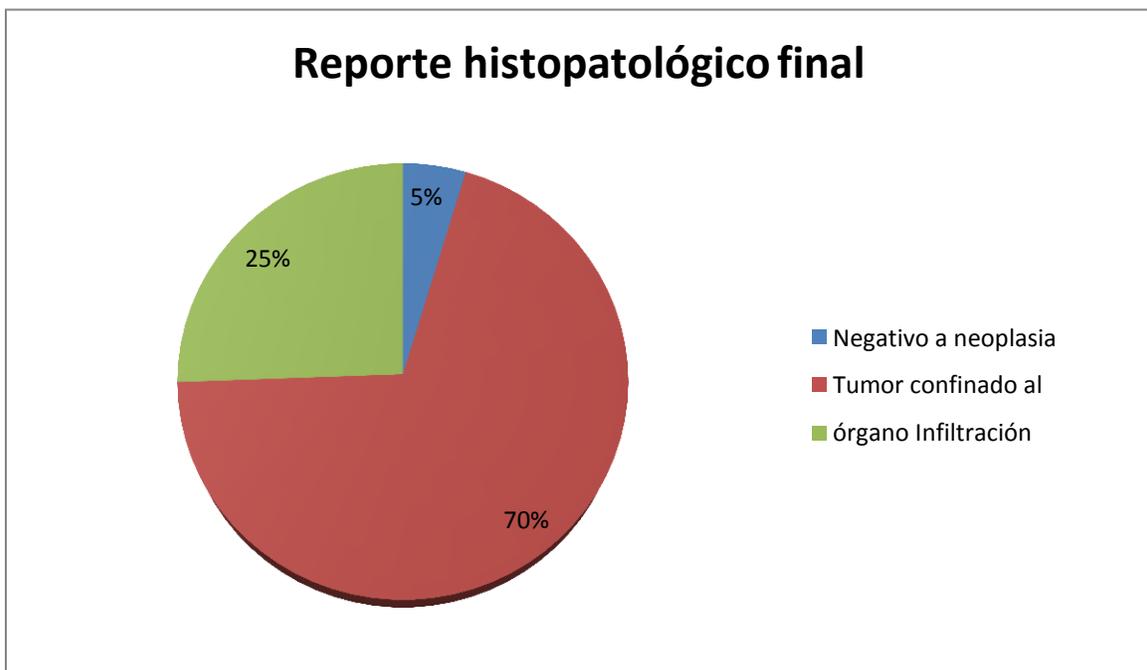


Imagen 8. Complicaciones inmediatas

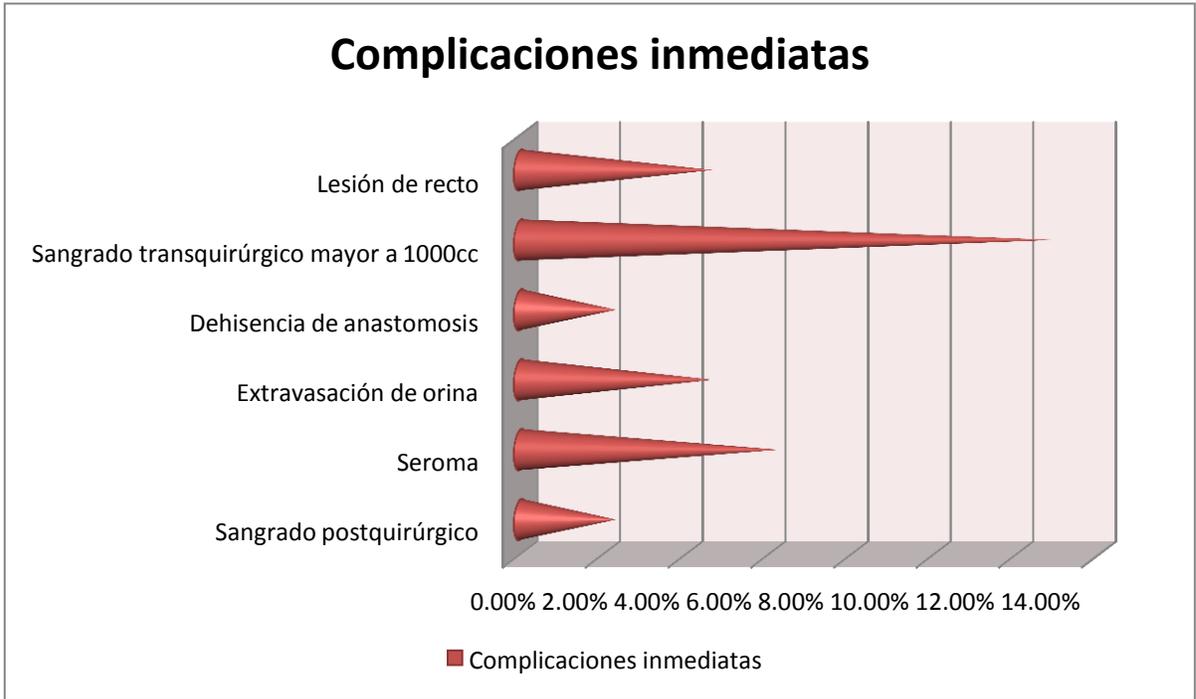


Imagen 9. Complicaciones a 3 meses

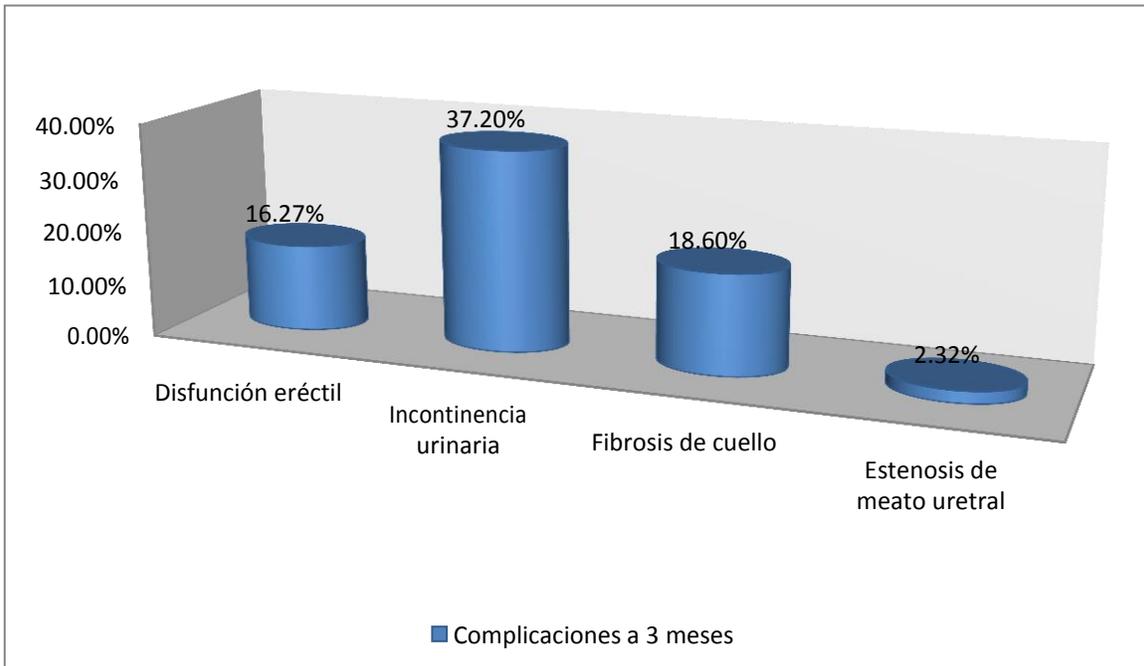
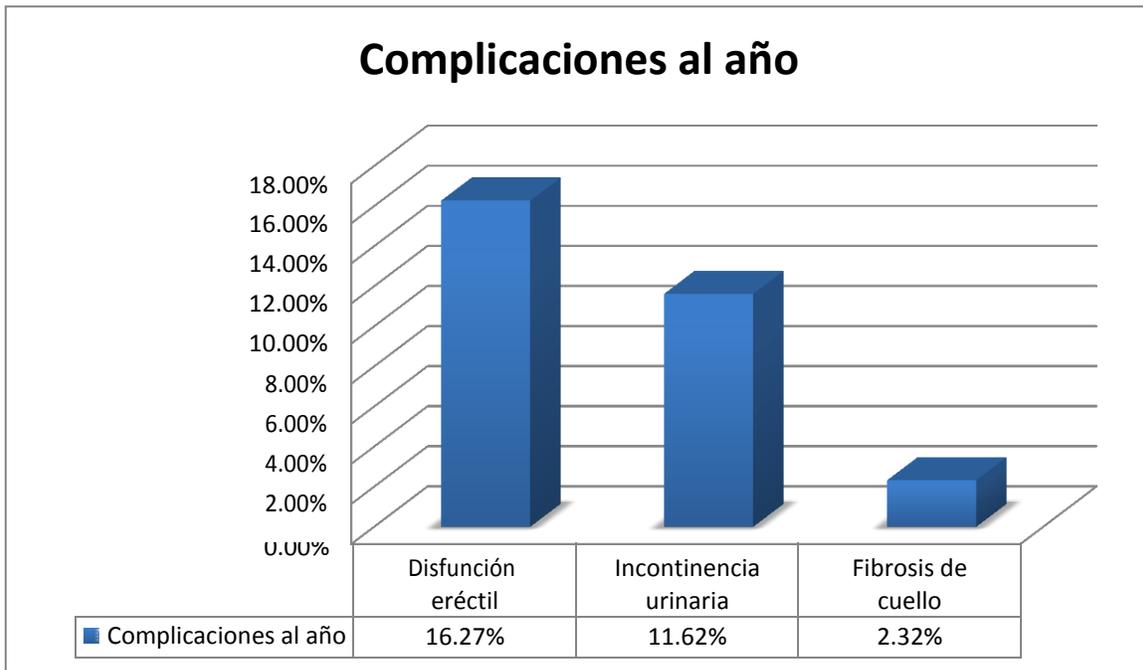


Imagen 10. Complicaciones al año



12. DISCUSIÓN:

La prostatectomía radical es una de las principales opciones de tratamiento para el adenocarcinoma de próstata órgano confinado. Existen actualmente grandes series en donde se analizan los resultados de esta opción terapéutica a largo plazo, estas hacen evidente las ventajas sobre otros procedimientos terapéuticos como la braquiterapia, la radioterapia y la vigilancia sin tratamiento.^{19,20}

La morbilidad encontrada en nuestro trabajo fue comparable con la registrada en otros estudios nacionales y de talla internacional.^{21, 22, 23, 24, 25, 26, 31}

La complicación más frecuente en nuestra serie de pacientes fue la disfunción eréctil la cual se presentó dentro de los primeros 3 meses en el 55.81% de los pacientes, sin embargo, ésta misma fue solo del 16.27% en el seguimiento posterior al primer año del manejo post quirúrgico lo cual se compara con los resultados de Walsh y Catalana.^{25, 27}

La continencia urinaria fue evaluada en todos los pacientes posterior al evento quirúrgico, encontrando un porcentaje al año de incontinencia de 11.62% comparada con la obtenida en el estudio de Shin-ichi Hisasue.²⁸

En una revisión extensa de la literatura, Steiner y colaboradores demostraron que la continencia urinaria posterior a la prostatectomía puede variar de 63% a 96%; mientras que de 0 a 35% presentan incontinencia por urgencia, y de 0 al 17% pueden presentar incontinencia total, esto mejora conforme se domina la técnica quirúrgica de igual manera que el sangrado transquirúrgico.²¹

Se ha documentado en distintas revisiones que el porcentaje de casos complicados con lesión rectal oscila entre 1 y 7%^{23, 24, 25, 29, 31}, dentro de nuestra serie se presentó en 2 pacientes (4.65%).

La prostatectomía retropúbica para cáncer prostático órgano confinado se ha logrado implementar en nuestro instituto de manera rutinaria posterior a un protocolo estricto del paciente logrando resultados comparables con los obtenidos en la bibliografía mundial. **(Tabla 1)**

Tabla 1. Manejo de las etapas localizadas del carcinoma de próstata.

	Janet L Stanford Seattle	Jim C Hu California	Shin-ichi Hisasue Sapporo Japón	Christian Barre Francia	Walsh Johns Hopkins	Catalana Washington	ISSEMyM Toluca	Hospital General de México DF
Pacientes	1921	12079	123	231	503	3478	43	53
EIH	-----	5.1 d	-----	-----	-----	-----	3.8 d	-----
Periodo de seguimiento	2 años 12 Cd. EU	7 años Medicare	13 años	1.5 años	12 meses	20 años	5 años	5 años
Incontinencia	8.4%	4%	12.7%	6.7%	6%	7%	11.6%	24%
Disfunción eréctil	59.9%	33%	-----	29.6%	32%	25%	16.2%	73%
Lesión de recto	-----	-----	4.9%	-----	-----	-----	4.6%	2%

13. CONCLUSIONES

La prostatectomía radical retropúbica es un procedimiento quirúrgico efectivo en el tratamiento del adenocarcinoma prostático confinado al órgano. Se debe saber que puede traer consigo complicaciones trans y postquirúrgicas como sangrado, lesión a órganos adyacentes, disfunción eréctil e incontinencia urinaria, las cuales, dentro de nuestra institución mantenemos en porcentajes comparables con las grandes series internacionales, es por esto que es posible ofrecer este tipo de tratamientos a la población.

Gracias a las herramientas para el diagnóstico temprano del adenocarcinoma de próstata con los cuales contamos en nuestro servicio nos es posible otorgar el manejo específico al paciente correcto con resultados curativos óptimos.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Chung B, Sommer G, Brooks J, in Campbell-Walsh Urology. 10th Ed. Saunders, Elsevier. 2012. Chapter 2 Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia, pp 32-70
2. Soriakumaran P, Sievert K, Srivastaval A, et al, en ABC del Cáncer de Próstata, Blackwell Publishing Limited, 2012, capítulo 1, Anatomía aplicada a la próstata, pp 1-4
3. Bray F, Lortet-Tiulent J, Erley JF, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *European Journal of cancer*. 2010; 46: 3040-52
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer base N°10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010
5. Gunderson MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Browley O et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European Urology* 2012
6. Catalona WJ, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-90
7. Dirección General de Epidemiología (DGE). Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2004-2006 (RHNM). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). [México]: Secretaría de Salud.
8. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.
9. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835-9.

10. Villers AA, McNeal JE, Freiha FS. Development of prostatic carcinoma: morphometric and pathological features of early stages. *Acta On-col* 2007; 30(2): 145-72
11. Thomson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350:2239-2246
12. Sobino LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell. 2009; 243-248
13. Barré Ch. Open radical retropúbica prostatectomy. *European Urology*. 2007;52:71-80
14. Chute R. Radical retropúbica prostatectomy for cancer. *J Urolo* 1954;71(39):347-72
15. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: Evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998, 160(6 Pt 2):2418-2424
16. Krongrad A, Lai H, Lai S. Survival after radical prostatectomy. *JAMA* 1997;278(1):44-46
17. Lepor H. selecting candidates for radical retropubic prostatectomy. In Lepor H (ed.). *Prostatic diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. P.487
18. Jonathan I. Epstein, William C. Allsbrook, Jr, Mahul B. Amin, and Lars L, Egevad. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42
19. Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A, Currlin E, Walz J, Schlomm T, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol* 2006;49:820-6.
20. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-1717

21. Timothy J. Wilt, Michael K Brawen, Karen M. Jone, Michael J. Barry, et al. radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Eng J Med* 2012;367:203-13
22. Leandri P, Rossignol G. radical retropubic prostatectomy: Morbidity and quality of life. Experience whit 620 consecutives cases. *J Urol* 1992;147(3 Pt2):883-887
23. Gibbons RP, Correa RJ Jr, Brannen GE. Total prostatectomy for localized prostatic cancer. *J. Urol* 1984;131(1):73-76
24. Gibbons RP, Correa RJ Jr, Brannen GE. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long terms results. *J Urol* 1989;141(3):564-566
25. Zincke H, Oesterling JE. Long term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5Pt2):1850-7
26. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990;143(3):538-43.
27. Cooper R. Benson, Ege Can Serefoglu, Wayne J.G Hellstrom. SexualDysfunction following radical prostatectomy. *J Androl* 2012;33:1143-1154
28. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and phatological considerations. *Prostate* 1983;4(5):473-85
29. Shin-ichi Hisasue, Atsushi Takahashi, Ryuchi Katom et al. Early and Late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(5)274-279.
30. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2014.
31. Manzanilla-García HA et al. Prostatectomía radical retropública en el cáncer de próstata. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2000;63(2):91-97

15. ANEXOS

(1) Sistema de estadificación clínica del cáncer de próstata de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) de 2009.

Tumor primario	T_x	No se puede evaluar el tumor primario.
	T₀	No hay evidencia del tumor primario.
	T₁	Tumor no palpable ni visible con técnicas de imagen.
	T_{1a}	Tumor encontrado de forma incidental en $\leq 5\%$ del tejido prostático resecaado.
	T_{1b}	Tumor encontrado de forma incidental en $>5\%$ del tejido prostático resecaado.
	T_{1c}	Tumor identificado en una biopsia con aguja (por PSA elevado), en 1 o 2 lóbulos.
	T₂	Tumor confinado a la próstata (excepto los no palpables ni visibles con imagen).
	T_{2a}	Tumor que ocupa la mitad o menos de un lóbulo.
	T_{2b}	Tumor que ocupa más de la mitad de un solo lóbulo pero no los dos.
	T_{2c}	Tumor que ocupa ambos lóbulos.
	T₃	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática (la invasión del ápex o de la cápsula sin sobrepasarla se clasifica como T ₂).
	T_{3a}	Extensión extracapsular uni o bilateral o invasión microscópica del cuello vesical.
	T_{3b}	Invasión de vesículas seminales.
	T₄	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes excluyendo las vesículas seminales (esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores o pared pélvica).
Ganglios regionales	N_x	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
	N₀	Ganglios linfáticos regionales no metastásicos.
	N₁	Metástasis en ganglios linfáticos regionales (pélvicos, obturadores, ilíacos externos e internos, sacros). Las metástasis $<0,2$ cm pueden designarse como pN ₁ mi.
Metástasis distantes	M₀	No hay metástasis a distancia.
	M_{1a}	Metástasis en ganglios linfáticos no regionales (retroperitoneales, aórticos, ilíacos comunes, inguinales, supraclaviculares, cervicales, escalenos).
	M_{1b}	Metástasis óseas.
	M_{1c}	Metástasis en otros sitios, con o sin metástasis óseas.

(2) Hoja de recolección de datos

PACIENTE	EDAD	CARGA GENÉTICA	TABAQUISMO	TACTO RECTAL	BIOPSIA TRANSRECTAL	GLEASON	APÉ PREOX	APÉ POSTOX	SANGRADO	SINTOMAS URINARIOS OBSTRUCTIVOS	REPORTE HISTOPATOLOGICO	COMPLICACIONES

(3) Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros, y

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.