



IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES RELACIONADOS CON EL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Trabajo de Fin de Grado



**Universidad
de La Laguna**

DAVID ALONSO LÓPEZ CURTIS
FECHA DE ENTREGA: 20/05/2019
6º CURSO DE GRADO EN MEDICINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

TUTOR: JOSÉ LUIS GONZÁLEZ MORA. DPTO: CIENCIAS MÉDICAS BÁSICAS, UNIVERSIDAD DE LA
LAGUNA

COTUTOR: JULIO PLATA BELLO. SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
CANARIAS

Índice

- Página 3.....Resumen, palabras clave
- Páginas 4-10.....Introducción
- Página 11..... Hipótesis de trabajo y objetivos
- Páginas 12-14.....Materiales y métodos
- Páginas 15-23.....Resultados
- Páginas 24-26.....Discusión
- Página 27..... Conclusiones
- Página 28.....¿Qué he aprendido durante este TFG?
- Páginas 29-31.....Bibliografía

Resumen

El cáncer de próstata constituye una de las patologías oncológicas más importantes en nuestro medio. Existen varias formas de presentación del mismo que reciben para su tratamiento terapia de deprivación androgénica. Sin embargo, esta terapia se ha asociado recientemente a un proceso de deterioro cognitivo a partir de los 6 meses en los pacientes que la reciben. Por este motivo, se plantea un estudio descriptivo y comparativo (pacientes con cáncer de próstata con terapia de deprivación androgénica frente a pacientes con cáncer de próstata sin dicha terapia) con el objetivo de identificar biomarcadores predictores de alteraciones cognitivas asociadas a la terapia. Para ello, se hará uso de estudios de neuroimagen mediante resonancia magnética funcional en reposo. Los resultados de dichos estudios sugieren que la relación entre la edad y la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia en reposo de múltiples localizaciones cerebrales se encuentra alterada a causa de dicho tratamiento, de forma que ello podría suponer un posible marcador de riesgo con importantes implicaciones terapéuticas.

Abstract

Prostate cancer is one of the most common oncological diseases in the Western World. At the time of diagnose, it may present different forms, many of which require androgen deprivation therapy for its treatment. However, this therapy has recently been associated with cognitive impairment after at least 6 months of use on those patients who receive it. Therefore, we performed a descriptive study comparing a group of patients with the disease that received deprivation therapy versus a group of patients with prostate cancer that did not require it. With the purpose of finding biomarkers that could predict cognitive disorders linked to the therapy, we used resting state functional magnetic resonance imaging. The results of these studies suggest that the relation between age and the Amplitude of Low Frequency Fluctuations of several areas of the brain would be altered because of the treatment. These findings could possibly be used as a risk-marker with important clinical implications.

Palabras Clave

Deterioro cognitivo, Cáncer de próstata, Deprivación androgénica, Resonancia Magnética funcional en reposo

Introducción

El cáncer de próstata (CP) constituye la patología oncológica de mayor incidencia en la población masculina de nuestro medio. Así, se estima que en nuestro país fueron diagnosticados 30.076 nuevos casos de cáncer de próstata en el año 2017 (1). Se calcula que ese año fallecieron a causa del mismo 5.938 pacientes, de forma que la prevalencia del cáncer de próstata en España en 2018 se situaría en torno a los 106.941 casos (25,8% de la patología tumoral en varones de nuestro país) (1). Por otro lado, en Estados Unidos afecta anualmente a más de 170.000 varones, con una mortalidad estimada en el año 2018 de 29.430 y una supervivencia a los 5 años (2008-2014) del 98,2% (2). Este elevado porcentaje de supervivencia es debido fundamentalmente a la determinación en sangre de los niveles de Antígeno Prostático Específico (PSA) como prueba de detección precoz del CP. Ello, junto a la mejora de las diversas técnicas terapéuticas, ha contribuido a reducir las tasas de mortalidad de la entidad hasta un 51% desde 1993, si bien dicho descenso parece haberse estabilizado en los últimos años. (2)

Es importante destacar que la mayor parte de los casos de CP son diagnosticados en varones de entre 65-74 años de edad (38,8%), de forma que los casos en pacientes mayores de 65 años suponen aproximadamente el 60% de los nuevos diagnósticos anuales (3). Así, teniendo en cuenta que la mediana de edad al diagnóstico de la patología oscila entre los 66-72 años y que existe en las últimas décadas una tendencia clara al envejecimiento de la población en los países occidentales (3), se hace cada vez más necesario ampliar los conocimientos acerca de la enfermedad, su diagnóstico, las distintas alternativas terapéuticas existentes y la posible morbilidad asociada a las mismas, pues, previsiblemente, cada vez serán más los varones que alcancen edades avanzadas y que, por lo tanto, presenten mayor riesgo de presentar un CP.

Existen distintas modalidades de tratamiento del CP según su estadio y riesgo (valorado este en función de los valores de PSA, escala de Gleason¹ y el propio estadio tumoral). (4)

Estas alternativas terapéuticas se encuentran recogidas en la tabla 1.

¹ Escala de Gleason: método empleado para valorar el grado de agresividad de un CP a partir de las características histológicas de 2 regiones de una biopsia del tumor. Para calcularlo se asigna a cada región un valor comprendido entre 1 y 5 en función de los hallazgos objetivados (el grado 1 corresponde a un tejido glandular uniforme y bien formado, mientras que el 5 se observa una infiltración difusa del tumor sin formación de glándulas) y se suman ambos valores (4).

Tabla 1: tratamientos indicados para el CP según su forma de presentación (adaptado de (4)).

Forma de presentación del CP	Tratamiento(s) indicado(s)
Cánceres localizados (confinados a la próstata) y de bajo riesgo (PSA < 10 ng/ml y Gleason <6)	<p>Tratamiento primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cirugía - Radioterapia - Braquiterapia <p>La Terapia de deprivación androgénica (TDA) por lo general no es necesaria.</p> <p>*Se contempla la observación activa en pacientes de edad avanzada</p>
CP de moderado riesgo (Cáncer confinado a la próstata con PSA con valor comprendido entre 10 y 20 ng/ml o Gleason =7)	<p>Tratamiento primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cirugía - Radioterapia <p>TDA adyuvante si tratamiento radioterápico</p>
CP de alto riesgo (PSA > 20 ng/ml o Gleason >7)	<p>Tratamiento primario: TDA neoadyuvante a la radioterapia y adyuvante durante 2-3 años</p>
Paciente no candidato a tratamientos primarios agresivos	TDA en monoterapia
CP con afectación ganglionar	TDA y posterior revaloración con opción a tratamiento quirúrgico/radioterápico
CP metastásico o con recidiva bioquímica (pacientes que tras prostatectomía radical presentan un PSA > 0,2 ng/ml o elevación de 2 puntos del PSA por encima del Nadir (valor mínimo del PSA obtenido tras haber realizado año y medio de radioterapia) en caso de haber recibido radioterapia.	TDA de manera indefinida

De este modo, se objetiva que la terapia de privación androgénica (TDA) supone una importante herramienta terapéutica en un elevado número de pacientes con CP, ya sea a modo de tratamiento complementario o bien como tratamiento primario.

La TDA tiene como finalidad evitar la acción de la testosterona sobre el desarrollo tumoral (pues el CP es, en la mayoría de los casos, hormonodependiente para su crecimiento (5)). Para ello existen dos alternativas posibles, ambas de eficacia similar en el tratamiento de los distintos estadios del CP. Estas son (5):

- Deprivación androgénica a través del empleo de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH): disminuye los niveles de andrógenos del organismo.
- Bloqueo del receptor celular de andrógenos: se logra inhibir el estímulo de la testosterona del organismo sobre el crecimiento tumoral, impidiendo así su desarrollo.

A grandes rasgos, cabe mencionar que los fármacos más empleados en nuestro país para lograr la privación androgénica son los agonistas LHRH (tales como la leuprorelina, goserelina o triptorelina), de administración generalmente subcutánea y mensual o trimestral (5).

Como se ha mencionado, el CP es una patología más frecuente en individuos de edad avanzada. Esta característica es común a otras múltiples enfermedades incluyendo la demencia. Así, aunque el deterioro cognitivo no pueda definirse como un proceso fisiológico propio del envejecimiento, se sabe que afecta especialmente a pacientes mayores a los 60 años de edad con unas tasa de prevalencia estimadas de entre el 5% y el 7%, mientras que hasta el 20% de las personas mayores de 85 años podrían presentar signos y síntomas de deterioro cognitivo, sobre todo debido a la Enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y la demencia de cuerpos de Lewy (6).

En los últimos años los efectos adversos de la TDA han sido ampliamente estudiados. Se sabe que la terapia produce una serie de efectos secundarios reconocidos, entre los que se encuentran la morbilidad cardiovascular, episodios de sofocos, osteoporosis, fatiga y disfunción sexual. Además, se encuentra también descrito un empeoramiento en diversas funciones cognitivas tras empezar un tratamiento con TDA (7-9). Estas alteraciones cognitivas aparecerían predominantemente en relación a funciones ejecutivas (tales como la planificación, memoria operativa y flexibilidad mental), las funciones visoespaciales y la memoria verbal (7-9). Así, el deterioro cognitivo parece encontrarse acelerado en pacientes tratados con TDA, poniéndose de manifiesto al menos 6 meses después de haber iniciado el tratamiento y aumentando dicho riesgo conforme aumenta la duración del

mismo (10-11). En efecto, es cada vez mayor la literatura que pone de manifiesto la relación entre el déficit de andrógenos y las alteraciones del sistema nervioso central (SNC).

A fin de poder explicar los mecanismos a través de los cuales la TDA podría producir alteraciones en el SNC es importante conocer las diversas funciones que llevarían a cabo los andrógenos sobre el mismo. Se ha podido objetivar que los andrógenos poseen un importante efecto neuroprotector mediante la inhibición de la apoptosis neuronal a través de vías de señalización rápidas. Así, se ha constatado en ratas gonadectomizadas una pérdida significativa de neuronas piramidales en las regiones 2 y 3 del Cornu Ammonis del hipocampo (estructura afectada de manera importante por la enfermedad del Alzheimer) y en el giro dentado, frente a otro grupo de ratas gonadectomizadas que recibieron tratamiento con dihidrotestosterona, en las cuales se observó una pérdida considerablemente menor (12). Además, se ha demostrado que la testosterona y dihidrotestosterona pueden disminuir significativamente la muerte celular frente a estímulos proapoptóticos como la estausporina o el Activador de la Apoptosis II. La vía de neuroprotección llevada a cabo por dichas hormonas no se encuentra actualmente establecida con certeza, si bien se ha relacionado con la proteína HSP70, la vía de la fosfatidilinositol 3 kinasa, la vía MAPK/ERK y con diversas proteínas antioxidantes (12-13). Por otro lado, se encuentra descrito que ratas con niveles séricos de dihidrotestosterona elevados presentan niveles más bajos de β -amiloide en contraposición a aquellas con concentraciones plasmáticas inferiores de la hormona. Ello sugeriría que la testosterona podría llevar a cabo una regulación negativa sobre la acumulación celular de β -amiloide, péptido fundamental en el desarrollo de la enfermedad del Alzheimer (EA). En humanos son múltiples los estudios que demuestran una asociación entre la EA y una disminución de la concentración plasmática de testosterona frente a otros pacientes de la misma edad y sin la enfermedad, independientemente de otros factores como la edad, índice de masa corporal, nivel cultural, nivel de estudios, etc. No obstante, estos estudios no logran identificar si la disminución de los niveles de testosterona supone un factor etiológico en el desarrollo de la enfermedad o, en cambio, una comorbilidad propia de la misma (13).

Por lo anteriormente expuesto, resulta coherente y plausible la posible aparición de alteraciones cognitivas en pacientes que se encuentran en tratamiento con TDA. Sin embargo es importante destacar el hecho de que no se han identificado marcadores que puedan predecir el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes sometidos a TDA. Ello

sería útil a fin de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer deterioro y, además, poder determinar el momento en el cual el incremento del riesgo fuese significativo, permitiendo así plantear modificaciones con respecto a la administración del tratamiento y adoptar medidas de soporte y rehabilitadoras a fin de prevenir y disminuir el impacto del mismo.

Con respecto al estudio de los procesos que ocurren en el SNC la resonancia magnética (RMN) cerebral posee en la actualidad una gran relevancia; no solo por su inocuidad, sino por la posibilidad de estudiar a través de ella tanto la morfología como el funcionamiento cerebral. Así, el progresivo desarrollo de la técnica ha permitido el estudio del SNC desde una perspectiva que va más allá del aspecto puramente anatómico, siendo cada vez más los estudios que emplean la RMN a fin de analizar la conectividad cerebral funcional y tratar de conocer la dinámica de las diferentes vías y estructuras cerebrales implicadas en funciones tan importantes como el lenguaje, las emociones o la memoria (14).

La realización de estudios de RMN funcional (RMNf) mientras el paciente se encuentra en estado de reposo (modalidad conocida como *resting-state*) permite valorar la actividad basal de diversas estructuras cerebrales (sobre todo aquellas formadas por sustancia gris) a partir del estudio de la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF: *Amplitude of Low Frequency Fluctuations*) existentes en dichas regiones, siendo estas últimas objetivadas mediante los cambios que se registran en la señal *BOLD*². Este estudio de la actividad espontánea cerebral en reposo posee determinadas ventajas frente a otro tipo de exámenes (como por ejemplo aquellos que valoran la respuesta a determinados estímulos), pues se caracteriza por ser fácilmente implementable y reproducible. Además, puesto que no requiere de la estimulación del individuo ni de la realización de tareas, permite incluir a poblaciones con deterioros cognitivos, parálisis, problemas auditivos o incluso bajo sedación (14). Otro aspecto interesante es que puede ser empleado como biomarcador de cambios funcionales durante la vida de un individuo, pues se ha objetivado que los patrones de conectividad funcional local presentes en los niños van distribuyéndose a lo largo de los años y siendo reemplazados por nuevos patrones. Este aspecto es importante en lo relativo al estudio del deterioro cognitivo. De

² *Blood Oxygenation Level-Dependant*: señal que permite determinar en el estudio del SNC mediante RMNf el incremento de la actividad neuronal de una región a través de un incremento en el aporte de oxígeno de la misma)

hecho, se ha objetivado haciendo uso de la RMNf en reposo una reducción de la conectividad funcional en el hipocampo y córtex cingular posterior en sujetos con Alzheimer e incluso con deterioro cognitivo leve comparándolos con un grupo control (14).

A pesar de que, hasta la fecha no se hayan realizado estudios haciendo uso de la RMNf a fin de buscar marcadores predictores de deterioro cognitivo en pacientes con CP en tratamiento con TDA, se ha podido objetivar mediante dicha prueba de imagen que los pacientes sometidos a la terapia durante al menos 6 meses presentan, frente a un grupo control, una disminución de la actividad y de la conectividad funcional en diversas regiones cerebrales (15). Por otro lado, existen múltiples publicaciones donde se valora mediante estudios de RMNf la acción llevada a cabo por los andrógenos sobre el SNC. De este modo, se ha objetivado que en mujeres con deseos de reasignación de sexo el tratamiento con testosterona producía un aumento de la conectividad funcional entre las áreas de Broca y Wernicke, a pesar de existir una disminución de sustancia gris en las mismas (16). En el estudio mediante RMNf de mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), entidad que cursa con hiperandrogenismo, se constató una mayor actividad durante la realización de tareas en el lóbulo parietal derecho frente a mujeres del grupo control. Tras instaurar tratamiento antiandrogénico las diferencias revirtieron (17). Asimismo, se ha objetivado la presencia de una mayor actividad de la región amigdalal y parahipocampal en respuesta a estímulos en mujeres que presentaban mayores niveles de testosterona endógena (18), si bien ello no ocurría en pacientes con Síndrome de Insensibilidad Androgénica (con cariotipo propio de varones -46 XY- pero con fenotipo femenino debido al déficit de receptores de andrógenos) (19). Por otro lado, se ha constatado que los varones con cifras más elevadas de testosterona presentaban una mayor activación de la amígdala cerebral a la hora de recordar imágenes memorizadas, así como capacidad para recordar un mayor número de ellas (20). Paradójicamente, en un estudio acerca del empleo crónico de esteroides anabolizantes con fines deportivos se observó que, frente a un grupo control, los varones que los empleaban presentaban menor conectividad entre la región amigdalal y las redes neuronales por defecto y orientada a tareas (21). Todos estos hallazgos demuestran que, incluso durante la vida adulta, el cerebro llevaría a cabo múltiples modificaciones en su funcionamiento resultado de la adaptación plástica neuronal en respuesta a estímulos, en donde los andrógenos parecen jugar un papel importante. Asimismo, estos resultados refuerzan la idea de que la RMNf

sea una prueba de elevado interés y alto rendimiento de cara a encontrar posibles marcadores de deterioro cognitivo en pacientes con CP expuestos a TDA.

Hipótesis de trabajo y objetivos

Este estudio presenta como objetivo principal la identificación de biomarcadores que permitan predecir y evaluar la posibilidad de desarrollar un deterioro cognitivo en pacientes con CP sometidos a TDA. Estos posibles marcadores se buscarán de manera activa a través de pruebas de neuroimagen, en concreto a través de RMNf en reposo, pues la evidencia anteriormente expuesta refuerza la idea de que la TDA alterará de manera objetivable el funcionamiento habitual de determinadas regiones del SNC y que dicha prueba puede ser de utilidad a fin de demostrarlo y así poder establecer, si existieran, los citados biomarcadores.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo y comparativo entre una cohorte de pacientes con CP que recibía tratamiento con TDA desde al menos 6 meses frente a otra cohorte de pacientes con CP que no requería TDA. A ambos grupos se les realizó una RMN cerebral funcional en modalidad de resting-state a fin de poder determinar diferencias funcionales en relación con el uso de la terapia.

Sujetos del estudio

Los sujetos del estudio fueron seleccionados entre pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en tratamiento y/o seguimiento en el Hospital Universitario de Canarias (de forma que la población del estudio incluye a sujetos residentes en el área de salud del norte de Tenerife).

Criterios de inclusión y de exclusión

A fin de poder participar en el estudio, los pacientes debían de cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de CP en tratamiento durante al menos 6 meses con TDA o sin indicación de uso de la terapia.
- Edad superior a los 18 años.
- Firma del consentimiento informado para su participación en el estudio, en manifiesto de haber comprendido y mostrado su acuerdo con los objetivos y métodos del mismo.

Por otro lado, fue motivo de exclusión presentar cualquiera de los siguientes:

- Diagnóstico de enfermedad(es) neurodegenerativa(s) o de deterioro cognitivo severo.
- Diagnóstico, según criterios del DSM-IV de alguna(s) enfermedad(es) psiquiátrica.
- Antecedentes de enolismo o hepatopatía de cualquier etiología
- Diagnóstico de enfermedad(es) cardíaca o pulmonar de estadio moderado o grave.

- Existencia de alguna contraindicación para la realización del estudio de resonancia magnética.

El consentimiento informado fue explicado verbalmente por los investigadores principales del estudio (APB y JPB) y firmado por los pacientes o familiares. La realización del estudio recibió la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario de Canarias (código PB-PRST-2017-18), de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Variables del estudio

La principal variable a considerar en este estudio fue el cambio de la actividad cerebral en estado basal potencialmente asociado a la TDA y objetivado mediante estudios de RMNf en reposo.

Durante la adquisición de la RMNf en reposo los sujetos debían permanecer sin moverse y mirando un punto fijo en la pantalla del equipo de RMN. Ello permitió estudiar la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF) espontáneas de las diversas regiones cerebrales a partir de la señal BOLD. Estas oscilaciones se encuentran en el rango de 0,01-0,1 Hz (hercios) y su análisis fue llevado a cabo al comienzo del estudio, pues la actividad o la presencia de estímulos puede alterar los resultados obtenidos (si bien esta actividad intrínseca cerebral no es exclusiva del reposo, pues aparece también durante la realización de tareas) (15).

Por otro lado, también se valoró la correlación existente entre un vóxel cerebral y sus 26 vóxeles vecinos mediante análisis de homogeneidad regional (*ReHo*; *Regional Homogeneity*). Ello permitió analizar el grado de similitud de la señal BOLD en diversas regiones de la sustancia gris para, a la hora de realizar contrastes de hipótesis y comparar ambas cohortes de pacientes, identificar las regiones cerebrales que presentaban una mayor o menor homogeneidad frente a las del otro grupo (22).

Recogida y procesado de datos

Los estudios de RMN fueron llevados a cabo en el Servicio de resonancia magnética para investigaciones biomédicas (SRMIB) de la Universidad de La Laguna, en el edificio del Instituto Médico de Tinerfeño S.A. (IMETISA) situado en las inmediaciones del Hospital Universitario de Canarias. Este instituto cuenta con un escáner de resonancia magnética de 3T (General Electric, Milwaukee, WI, USA). Los estudios se basaban en la adquisición

de una secuencia potenciada en T1 (TR = 10.4 ms, TE = 4.2 ms, flip angle = 20°, resolución = 512 × 512 pixels, grosor del corte = 2 mm) y una secuencia de resonancia magnética funcional (RMNf) en modalidad de resting state (TR = 2000ms, TE = 22.1ms, flip angle = 90°, resolución = 64 × 64 pixels, 36 slices/volume, interslice gap = 1 mm, grosor del corte = 4 mm).

Las imágenes fueron preprocesadas y analizadas empleando el software Statistical Parametric Mapping versión 12 (SPM12). Las imágenes fueron realineadas y normalizadas al espacio MNI (Montreal Neurological Institute). Las imágenes funcionales fueron analizadas con el software REST v1.8 y se visualizaron empleando el software xjview v9.6.

Análisis estadístico de los datos

Tamaño muestral

Este estudio se ha realizado sobre una muestra de 65 sujetos, 50 pertenecientes al grupo de pacientes con CP y tratamiento con TDA (media de edad de 78,3 años [desviación estándar=7,5]) y 15 pertenecientes al grupo de pacientes con CP sin TDA (media de edad 73,4 [desviación estándar 5,9]). Todos los participantes eran diestros (según los criterios de una versión española del Inventario de Lateralidad Manual de Edimburgo; disponible en; <http://www.neuropsicol.org/Protocol/oldfield.pdf>)

El muestreo se ha realizado por conveniencia, seleccionando a aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio e incluyéndolos en dos grupos de estudio; una de pacientes con CP que habían recibido al menos 6 meses de TDA y otra de pacientes con CP que no precisaba de dicha terapia.

Análisis estadístico

Se realizó un contraste t para muestras independientes (Controles vs. Pacientes con TDA). El análisis estadístico se realizó con el software SPM12. El nivel de significación se fijó en 0.001 (no corregido), indicándose, no obstante, aquellos vóxeles que presentaban un p-valor < 0.05 corregido para comparaciones múltiples (empleando el método False Discovery Rate [FDR]). Además del contraste indicado, se realizó un análisis de interacción para analizar la diferente relación que pudiera existir entre el ALFF y ReHo con la edad en los dos grupos estudiados.

Resultados

Análisis ALFF

El análisis de las imágenes obtenidas mediante RMNf en reposo reveló múltiples diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en lo referente al estado basal desde el punto de vista funcional de diversas regiones corticales cerebrales.

Por un lado, se constató que los sujetos expuestos a TDA durante al menos 6 meses presentan, frente al grupo de pacientes sin tratamiento hormonal, una disminución de la ALFF en las circunvoluciones temporal inferior, frontal media y precentral del lóbulo izquierdo, así como una disminución de la ALFF en la circunvolución frontal media del lóbulo derecho. Estos resultados se obtuvieron con un nivel de significación estadística $p < 0,001$ (Figura 1, tabla 2). Por otro lado, es importante destacar que al realizar el estudio desde la perspectiva contraria (es decir, buscar regiones cerebrales en los pacientes con TDA que presentasen una mayor ALFF que la objetivada en el grupo de pacientes sin TDA) no se encontró ninguna diferencia que alcanzase la significación estadística.

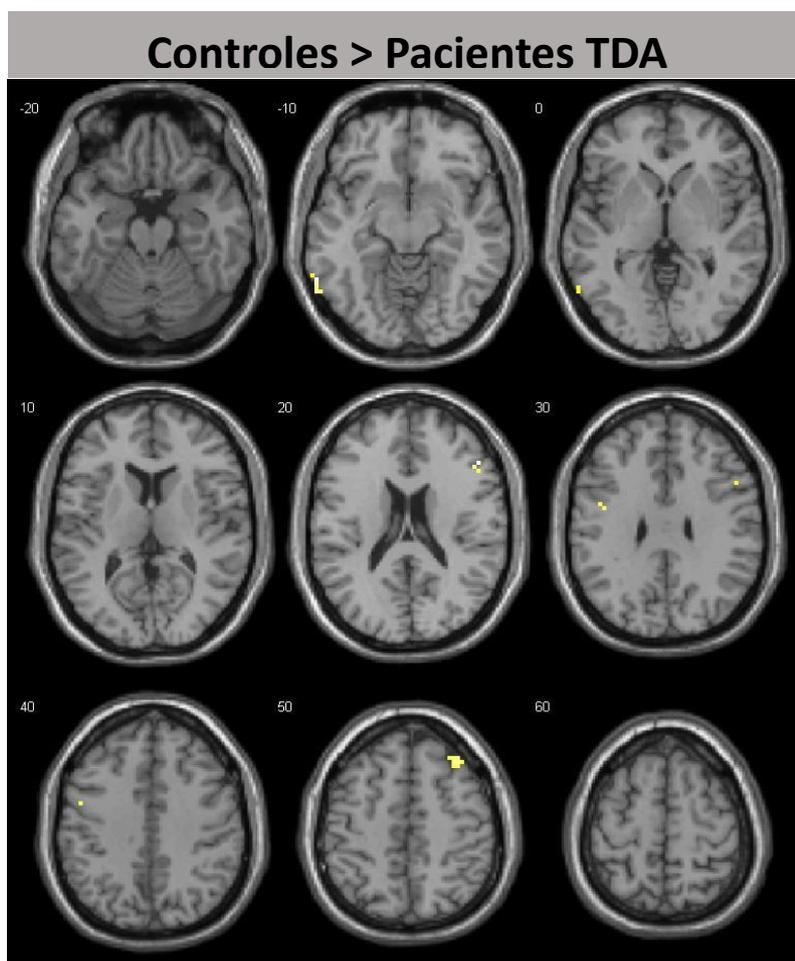


Figura 1: Regiones cerebrales en los que se objetivó una mayor ALFF en la cohorte sin tratamiento frente al grupo con TDA: nótese la circunvolución temporal inferior izquierda (resaltada en amarillo en los cortes -10,0), frontal media izquierda (30), precentral izquierda (40) y frontal media derecha (objetivable en 20,30 y 50).

Región	x	y	z	T	Z	k	Valor p
Circunvolución frontal media derecha	51	30	24	4.66	4.28	17	9.2312E-06
Circunvolución temporal inferior izquierda	-63	-54	-9	4.41	4.08	24	2.2213E-05
	-63	-63	-6	3.95	3.70		0.00010643
Circunvolución frontal media derecho	36	30	51	4.00	3.75	15	8.8704E-05
	27	36	48	3.44	3.27		0.00053163
Circunvolución frontal media izquierda	-48	0	42	3.98	3.73	20	9.5157E-05
Circunvolución precentral izquierda	-45	-3	33	3.92	3.68	17	0.0001176

Tabla 2: regiones en las que los pacientes con TDA presentaban una ALFF significativamente inferior frente al grupo control. Las coordenadas espaciales de cada región se encuentran indicadas mediante x, y, z. Las letras T y Z son los estadísticos de la prueba de contraste de hipótesis y la k representa el número de vóxeles incluidos en cada región de las estudiadas.

Con el objetivo de descartar que el resultado previamente expuesto se encontrase condicionado por la edad de los pacientes pertenecientes a cada grupo, se analizó para cada grupo de pacientes la correlación existente entre la edad de los sujetos que constituían la misma y la ALFF de las diversas circunvoluciones cerebrales. Además, se realizó un análisis de interacción en función de la exposición o no a TDA. De este modo, se objetivó que en el grupo sin TDA, la ALFF guardaba una relación positiva (es decir, aumentaba al aumentar la edad de los pacientes) en las circunvoluciones frontal medial izquierda y frontal media derecha. En contraposición, la ALFF de la circunvolución precentral derecha guardaba una relación negativa con respecto a la edad de los participantes. Por otro lado, en el grupo expuesto a la TDA el análisis de regresión mostró una asociación positiva entre la edad de los pacientes y el aumento de la ALFF en las circunvoluciones fusiforme derecha y del cíngulo anterior derecho. Sin embargo, la ALFF disminuía en las circunvoluciones frontales superior e inferior izquierdas, frontal media derecha y en la circunvolución orbital de ambos hemisferios al aumentar la edad de los pacientes ($p < 0,001$). Los resultados de este análisis para ambos grupos se encuentran recogidos en la figura 2 y tabla 3.

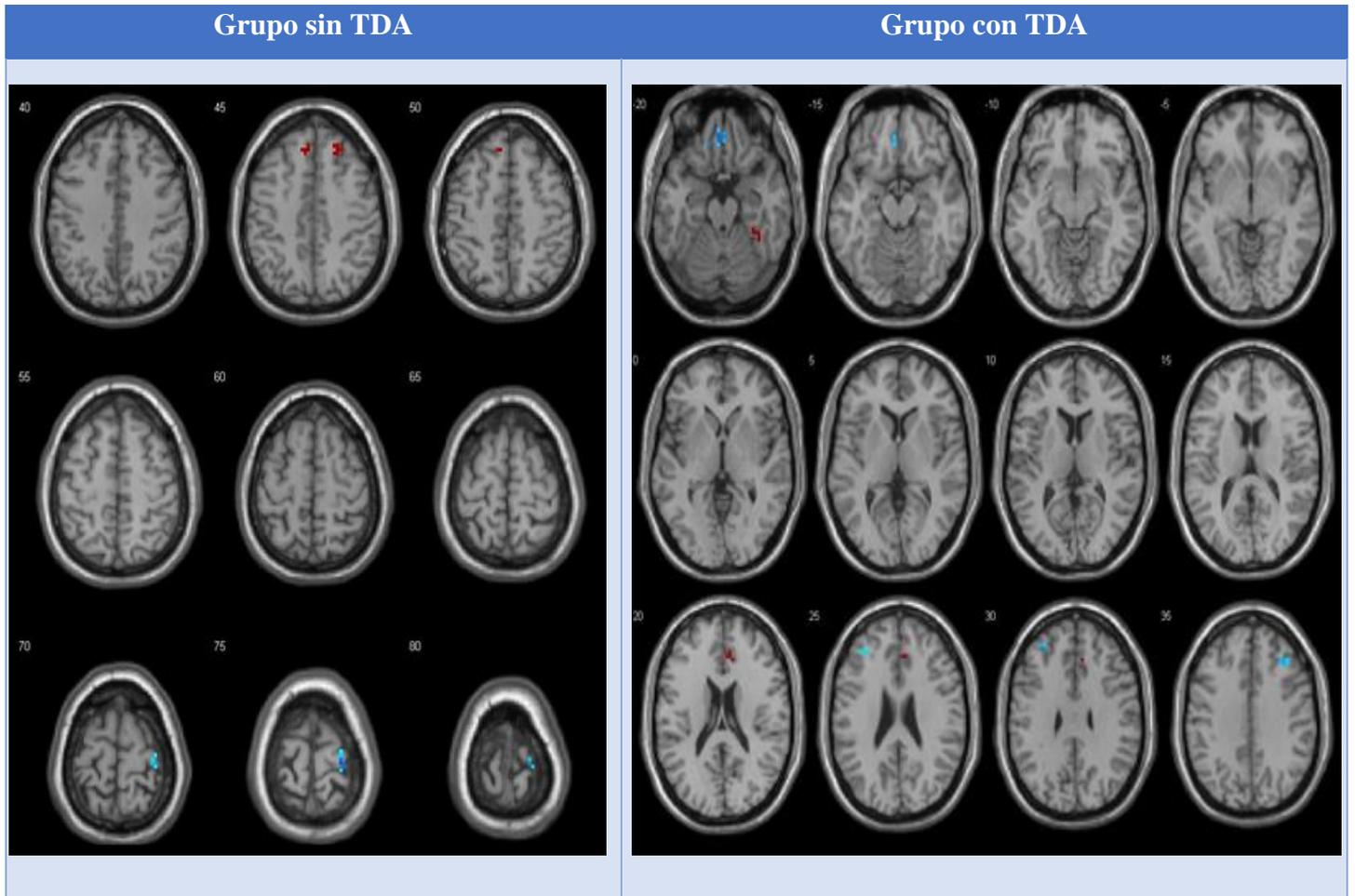


Figura 2: Análisis de regresión entre la edad de los pacientes de cada cohorte y la ALFF de las diversas regiones cerebrales. En rojo aparecen señaladas las regiones con relación positiva con la edad (es decir, cuya ALFF aumenta al aumentar los años de los pacientes), en azul el caso contrario.

Región		x	y	z	T	Z	k	Valor p
Relación positiva entre la ALFF y la edad								
Circunvolución	frontal	-6	36	48	4.33	4.02	12	2.9494E-05
medial izquierda								
Circunvolución	frontal	24	36	45	4.05	3.78	10	7.8169E-05
media derecha								
Relación negativa entre la ALFF y la edad								
Circunvolución	precentral	27	-24	75	5.50	4.91	17	4.5177E-07*
		21	-24	81	4.92	4.48		3.7164E-06*
		36	-24	69	4.59	4.22		1.21E-05
derecha								
Relación positiva entre la edad y la ALFF								
Circunvolución	fusiforme	33	-39	-24	4.04	3.78	15	7.897E-05
		39	-45	-21	3.70	3.49		0.00024036
Circunvolución	cíngular	6	36	24	3.69	3.49	10	0.00024459
anterior derecha								
Relación negativa entre la edad y la ALFF								
Circunvolución	orbital	-3	42	-21	4.90	4.47	67	3.9792E-06*
izquierda								
Circunvolución	frontal	-12	36	-21	4.50	4.15		1.6367E-05
inferior izquierda								
Circunvolución	frontal	-30	42	30	4.39	4.06	12	2.4654E-05
superior izquierda								
Circunvolución	orbital	3	42	-21	4.37	4.04	39	2.641E-05
		12	42	-33	4.13	3.85		5.9244E-05
		3	39	-33	4.03	3.77		8.2087E-05
derecha								
Circunvolución	frontal	36	30	39	4.10	3.82	16	6.6069E-05
media derecha								

Tabla 3: análisis entre la edad y la ALFF en distintas regiones cerebrales para cada grupo de pacientes. La primera mitad de la tabla corresponde al grupo sin terapia, la segunda mitad al grupo con ella.

De este modo, al realizar un análisis de regresión en el que se valora la interacción entre el grupo al que pertenecen los distintos sujetos, la edad de los mismos y la ALFF de las regiones cerebrales estudiadas se objetivó que en algunas circunvoluciones (en concreto en la frontal medial y frontal superior izquierda, así como la frontal media derecha) la ALFF era mayor a mayor edad de los pacientes en el grupo sin TDA frente la cohorte con ella. Sin embargo, la circunvolución precentral derecha guarda una relación inversa (a mayor edad de los pacientes tratados mayor ALFF en la región en contraposición a los sujetos sin terapia). (Figura 3).

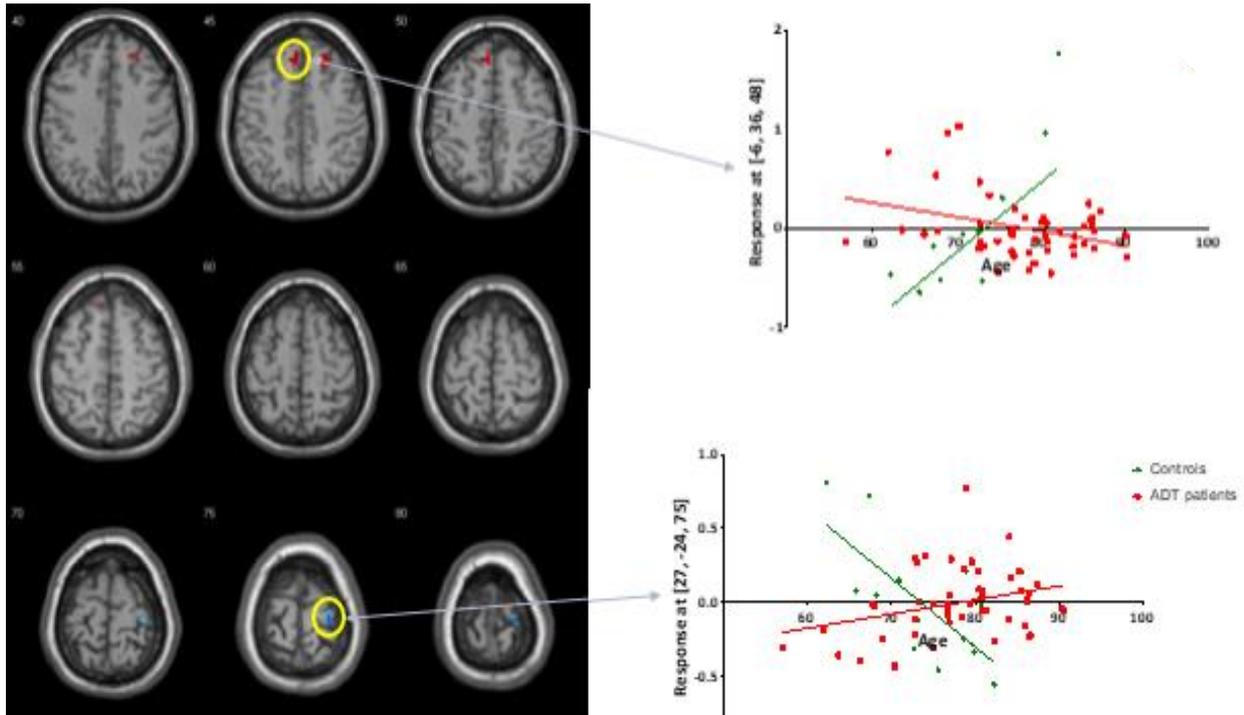


Figura 3: el análisis de regresión revela que en regiones como la circunvolución medial frontal izquierda la ALFF aumentaba al aumentar la edad de los pacientes no tratados (recta verde), mientras que tendía a disminuir en aquellos con TDA (recta roja). La situación contraria ocurría en la circunvolución precentral derecha.

Estos resultados sugieren que la relación entre la edad y la ALFF de las distintas regiones cerebrales estudiadas podría verse alterada a causa de la TDA.

Análisis ReHo

A fin de contrastar la homogeneidad existente en el funcionamiento en reposo de las distintas regiones cerebrales (valorado a través de la señal *BOLD*) y así poder comparar ambos grupos, se llevó a cabo el análisis ReHo considerando la correlación existente entre un vóxel y sus 26 vóxeles vecinos. Ello nos permitió objetivar que la circunvolución occipital superior izquierda (figura 4) fue la única con una correlación superior en reposo en los sujetos sin tratamiento frente a sujetos tratados que alcanzó la significación estadística ($p < 0,001$). El contraste contrario (regiones con mayor homogeneidad en tratados frente a los que no) no reveló ninguna diferencia estadísticamente significativa.

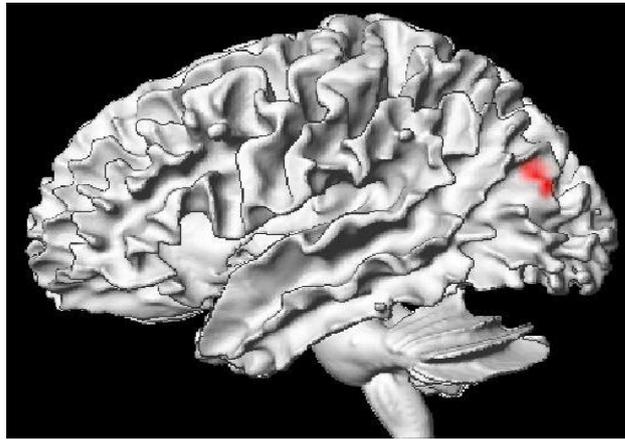


Figura 4: la circunvolución occipital superior izquierda (-42,-81,24) fue la única que presentó una correlación significativamente superior en los sujetos sin tratamiento frente a los tratados.

En el análisis de correlación valorando la ReHo, grupo de pacientes y la edad de los individuos constituyentes de cada grupo se volvió a objetivar una relación positiva y estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la ReHo y la edad de los pacientes sin tratamiento en la circunvolución medial frontal izquierda y prefrontal derecha (figura 5). No se encontró en este grupo ninguna región con menor ReHo al producirse un aumento de la edad de los pacientes que alcanzase significación estadística.

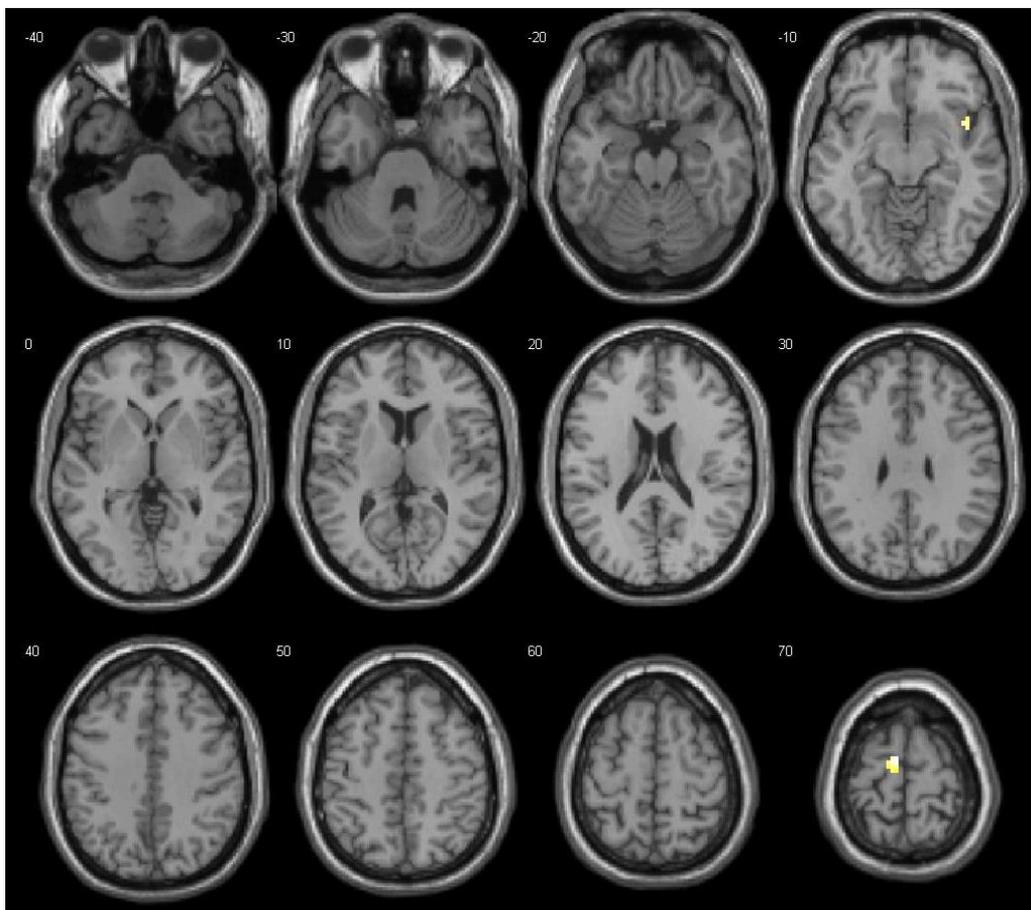


Figura 5: la circunvolución medial frontal izquierda (-10) y prefrontal derecha (70) aumentaban la homogeneidad en la señal BOLD conforme aumentaba la edad de los individuos con CP sin TDA.

En cambio, el análisis de regresión a fin de valorar la relación entre la edad de los pacientes, la ReHo y la terapia mostró la presencia de múltiples regiones dispersas por la superficie cerebral (figura 6) que guardaban una relación tanto positiva como negativa en cuanto a la edad de los pacientes y la homogeneidad objetivada ($p < 0,001$). Entre ellas se incluyen la circunvolución frontal superior de ambos hemisferios (relación positiva entre la ReHo y la edad), el globo pálido izquierdo y el núcleo putamen de ambos hemisferios (relación negativa entre la ReHo y la edad en tratados), entre otros (tabla 4).

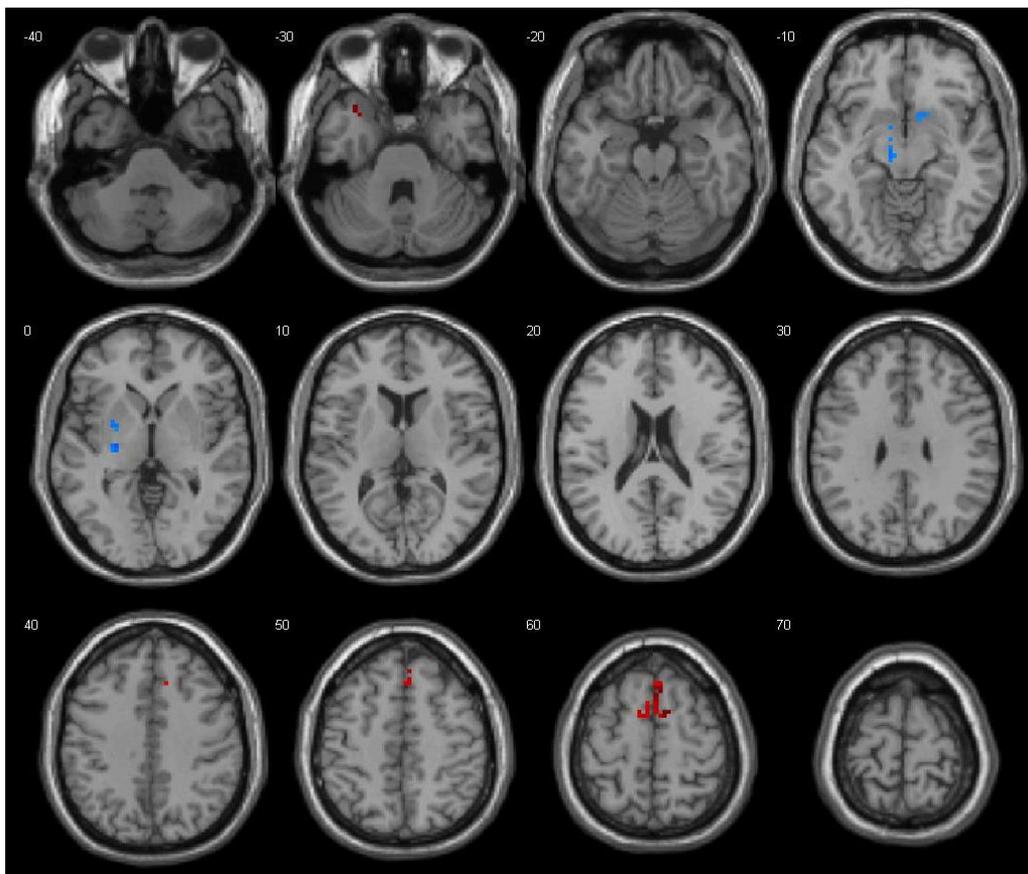


Figura 6: en rojo aquellas regiones que aumentaban la homogeneidad regional en BOLD en reposo al aumentar la edad de los pacientes en la cohorte con tratamiento. En azul las que disminuían.

Región	x	y	z	T	Z	k	Valor p
Relación positiva entre la ReHo y la edad							
Circunvolución frontal superior derecha	12	6	60	4.38	4.05	55	2.5193E-05
	6	21	60	4.28	3.97		3.5506E-05
	6	36	51	3.77	3.55		0.00019153
Circunvolución temporal superior izquierda	-33	15	-30	4.34	4.02	17	2.8767E-05
Circunvolución frontal superior izquierda	-9	6	57	3.83	3.60	17	0.00015735
	-3	6	63	3.62	3.42		0.00030815
Relación negativa entre la ReHo y la edad							
Globo pálido izquierdo	-24	-15	0	3.78	3.56	10	0.00018891
Putamen izquierdo	-27	3	-3	3.73	3.52	14	0.00021899
Sustancia negra izquierda	-12	-21	-12	3.71	3.50	11	0.00023642
Núcleo subtalámico izquierdo	-9	-12	-6	3.62	3.42		0.00030863
Putamen derecho	18	15	-6	3.60	3.41	17	0.00032492
Globo pálido izquierdo	-12	0	-6	3.57	3.38	12	0.00036628
	-12	6	-12	3.27	3.12		0.00090079

Tabla 4: regiones cerebrales en las cuales los pacientes tratados presentaban algún tipo de relación entre la ReHo y la edad, ya fuera positiva o negativa.

De este modo, nuevamente se objetivaron resultados que sugieren que la relación entre la edad y la ReHo de las distintas regiones cerebrales podría verse alterada a causa de la TDA (figura 7).

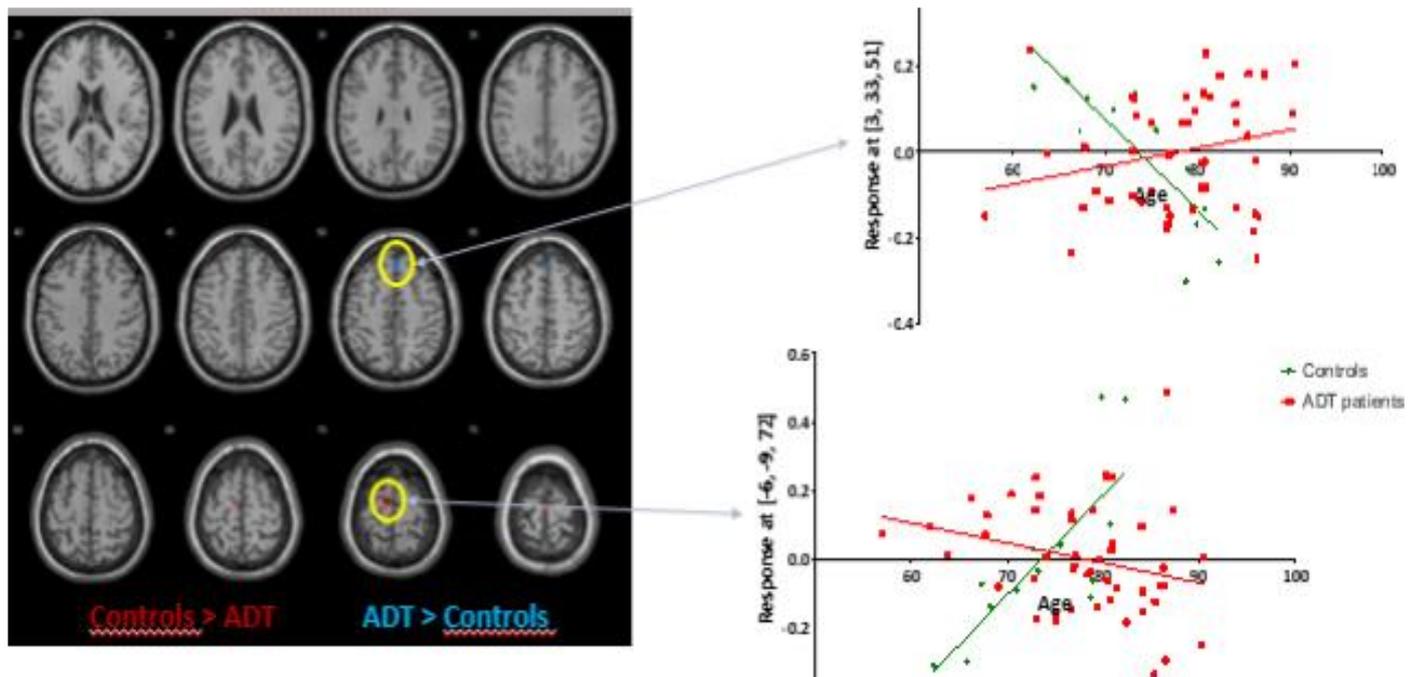


Figura 7: la relación entre la edad y la ReHo de diversas regiones cerebrales parece estar alterada en ambos sentidos a consecuencia de la TDA. Así, en regiones como el área prefrontal (azul) la ReHo tiende a disminuir conforme aumenta la edad de los pacientes del grupo control, mientras que en los pacientes con TDA ocurre lo contrario. La situación opuesta ocurre en regiones como el área motora suplementaria (rojo).

Discusión

En este estudio se ha evidenciado a partir de la adquisición de imágenes de RMNf en reposo que la TDA administrada durante un periodo de al menos 6 meses produce una alteración entre la relación existente entre la edad de los pacientes y la actividad basal de diversas regiones cerebrales, objetivada ella mediante el estudio de la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia y la realización de análisis de homogeneidad regional. De este modo, se ha objetivado que los sujetos tratados con TDA durante al menos de 6 meses presentaban una disminución de la ALFF en regiones responsables de funciones ejecutivas (23) como la circunvolución temporal inferior, frontal media y precentral izquierda y frontal media derecha frente al grupo control. Por otro lado, se constató que los pacientes con TDA presentaban una mayor ALFF en la circunvolución fusiforme derecha y cíngulo anterior derecho, regiones responsables de funciones cognitivas racionales y del reconocimiento facial (24), conforme aumentaba la edad de los pacientes, mientras que esta ALFF tendía a disminuir con el aumento de la edad de los pacientes tratados en regiones como las circunvoluciones frontales superior e inferior izquierdas, frontal media derecha o circunvolución orbital de ambos hemisferios. Se ha podido constatar que la TDA parece alterar la relación existente entre la edad de los sujetos y la ALFF de diferentes regiones cerebrales de diversas maneras, pues conforme aumentaba la edad de los sujetos tratados se constató una mayor ALFF en las circunvoluciones frontal superior y frontal medial izquierda y una menor ALFF en la circunvolución precentral derecha; existiendo en estas regiones una relación entre la ALFF y la edad de los sujetos de sentido opuesto a la existente en el grupo control. Por otro lado, se objetivó en el análisis ReHo una mayor correlación en reposo en la circunvolución occipital superior izquierda (área de asociación visual, reconocimiento de formas y de integración de la información (24)) en los sujetos sin tratamiento frente a los tratados, mientras que el análisis de regresión de los pacientes encontró que los sujetos tratados presentaban alteraciones (tanto positivas como negativas) en la relación entre la ReHo de múltiples regiones cerebrales (como la circunvolución frontal superior o los ganglios basales del hemisferio izquierdo, sobre todo) y la edad de los pacientes frente a lo que ocurría en el grupo control. Al igual que en el análisis ALFF, se encontró que la TDA parece ser la causa de la alteración existente en la relación entre la ReHo de varias localizaciones de la

sustancia gris y la edad de los sujetos, de forma que son varias las regiones en las que se observa que la relación entre ambas era opuesta a la que se observada en el grupo control. Los resultados de este estudio son compatibles con otros estudios realizados a fin de valorar el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes con CP tratados mediante TDA. En concreto, en el único estudio publicado hasta la fecha en el que se valoró mediante imágenes de RMN la actividad funcional cerebral en respuesta a estímulos en pacientes con TDA frente a un grupo control sin ella, se objetivó una menor activación cerebral durante la realización de tareas de control cognitivo en el córtex medial prefrontal, ínsula derecha y córtex frontal derecho medio e inferior, mientras que en estado de reposo el córtex medial prefrontal presentó una menor conectividad funcional con regiones encargadas del control cognitivo como el córtex prefrontal dorsolateral, circunvolución temporal superior derecha, ínsula derecha y el córtex cingular rostral anterior (15). En nuestro estudio, por otro lado, fueron varias las regiones en las que se demostró una alteración entre la edad de los pacientes y la ALFF de diversas regiones cerebrales en función a la exposición a la terapia. Entre ellas se incluye la circunvolución prefrontal derecha media que, del mismo modo que presentaba una menor activación durante la realización de tareas en el estudio citado (15), en el nuestro mostraba una menor actividad cerebral basal conforme aumentaba la edad de los pacientes con TDA, en contraposición a lo que ocurría en los pacientes sin tratamiento, donde la ALFF guardaba una relación positiva con la edad. Por otro lado también encontramos una mayor homogeneidad regional de la señal BOLD en la circunvolución prefrontal derecha en el grupo control frente a los pacientes que recibían TDA.

Este estudio presenta algunas limitaciones, como por ejemplo el pequeño tamaño muestral y la naturaleza del mismo. De este modo, sería de especial interés el establecimiento de un periodo de seguimiento de los pacientes con TDA, a fin de valorar la aparición de otras posibles alteraciones y cambios o la reversibilidad de los hallazgos encontrados, pues ello permitiría plantear posibles cambios en lo referente a la administración de la terapia entre los que se incluyesen, por ejemplo, periodos de intermitencia. Otra limitación de este estudio consiste en únicamente valorar a pacientes con CP y no a voluntarios sanos. De esta manera, no se puede descartar por completo que algunos de los hallazgos objetivados fuesen a causa de la propia enfermedad y no del tratamiento. No obstante, aunque fuese el caso, el estudio de un grupo control sin TDA permite concluir que el haber estado expuesto a la TDA induce a determinados cambios

funcionales cerebrales en pacientes con CP, si bien no se podría predecir el efecto que la TDA podría tener en individuos sin la patología.

Por último, es importante resaltar que este estudio es el primero hasta la fecha que ha demostrado que la TDA en los pacientes con CP origina una alteración funcional cerebral en los análisis de ALFF y ReHo frente a otros pacientes sin la terapia. Así, estos hallazgos permiten objetivar que la terapia actúa incluso sobre la actividad cerebral en reposo de múltiples regiones de la sustancia gris. De este modo, a expensas de realizar más estudios sobre la materia y valorar la posible implicación clínica como biomarcador de deterioro cognitivo de estos hallazgos, podría incluso plantearse (a fin de evitar efectos adversos no deseados sobre el SNC) la necesidad futura de encontrar tratamientos de bloqueo androgénico que fuesen incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica o, en caso de hacerlo, que presentasen una acción análoga a la que presentan otros fármacos como el tamoxifeno, es decir, que actuasen a modo de moduladores selectivos de los receptores de andrógenos.

Conclusiones

- El análisis de la ALFF y ReHo a partir de imágenes obtenidas mediante resonancia magnética funcional sugieren que la TDA sería la responsable de las diferencias existentes entre la actividad cerebral en estado basal en pacientes que han recibido el tratamiento durante al menos 6 meses y la objetivada en sujetos con cáncer de próstata sin dicha terapia. Además, la relación entre la edad y la ALFF en reposo, así como la existente entre la edad de los sujetos y la homogeneidad en la señal BOLD de múltiples regiones cerebrales podría verse alterada a causa de la terapia.
- En el futuro, estos hallazgos podrían analizarse como posibles marcadores de deterioro cognitivo en pacientes expuestos al tratamiento de deprivación androgénica.

¿Qué he aprendido durante este TFG?

La realización de este estudio me ha permitido, entre otras:

- Fundamentar la actividad y la investigación científica en base a los hallazgos recogidos en la literatura, lo cual ha implicado la realización de revisiones bibliográficas detalladas acerca de artículos actuales y vigentes.
- Analizar desde un punto de vista crítico los resultados obtenidos, valorando su utilidad y los posibles factores que pudiesen interferir con los mismos. Esto último me ha llevado a realizar análisis de interacción (cuando fuese posible) y a encontrar otros aspectos de elevado interés a considerar de cara a futuras investigaciones, comprendiendo las limitaciones de mi propio trabajo.
- Por último, esta investigación me ha permitido observar de primera mano la enorme generosidad de los pacientes que participan en un estudio científico de manera voluntaria y altruista a fin de lograr ampliar los conocimientos científicos existentes sobre determinadas patologías y que ello pueda servir de ayuda a futuros pacientes.

Bibliografía

1. (SEOM) SE de OM. Las cifras del cáncer en España [Internet]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2019 [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
3. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. [Internet]. 2018 [Consultado 23 noviembre 2018] Disponible en <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
4. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, en nombre de ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *An Oncol.* 2015; 26(5): v69-77
5. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2014 Jan. (NICE Clinical Guidelines, No. 175.) 7, Hormone therapy. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248408/>
6. LoGiudice, D, Watson, R. Dementia – an update. *Intern Med J.* 2014; 44: 1066-1073. Disponible en: 10.1111/imj.12572
7. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2002 Aug; 90:427–32.
8. Cherrier MM, Borghesani PR, Shelton AL, Higano CS. Changes in neuronal activation patterns in response to androgen deprivation therapy: a pilot study. *BMC Cancer.* 2010 Jan 4;10:1.
9. Salminen E, Portin R, Korpela J, Backman H, Parvinen L-M, Helenius H, et al. Androgen deprivation and cognition in prostate cancer. *Br J Cancer.* 2003 Sep 15;89(6):971–6.
10. Gonzalez BD, Jim HSL, Booth-Jones M, Small BJ, Sutton SK, Lin H-Y. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20;33(18):2021–7.

11. McGinty HL, Phillips KM, Jim HSL, Cessna JM, Asvat Y, Cases MG. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2014 Aug;22(8):2271–80. -21-
12. Pike CJ, Nguyen TV, Ramsden M, Yao M, Murphy MP, Rosario ER. Androgen cell signaling pathways involved in neuroprotective actions. *Hormones and behavior*. 2007; 53(5): 693–705. Disponible en:10.1016/j.yhbeh.2007.11.006
13. Aizpurua M, Selvackadunco S, Yull H, Kipps CM, Ironside JW, Bodi I. Variably protease-sensitive prionopathy mimicking frontotemporal dementia. *Neuropathology*, 2019; 39:135-140. Disponible en: 10.1111/neup.12538
14. Proal E, Alvarez-Segura M, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmatí L, Castellanos FX; Spanish Resting State Network. Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión. *Revista de neurología*, 2011 Mar 1; 52(0 1): S3–10.
15. Chao HH, Uchio E, Zhang S, Hu S, Bednarski SR, Luo X, et al. Effects of androgen deprivation on brain function in prostate cancer patients - a prospective observational cohort analysis. *BMC Cancer*. 2012 Aug 27; 12:371.
16. Hahn A, Kranz GS, Sladky R, Kaufmann U, Ganger, S, Hummer A, Lanzenberger R. Testosterone affects language areas of the adult human brain. *Human brain mapping*, 2016; 37(5): 1738–1748. Disponible en: 10.1002/hbm.23133
17. Soleman, Remi S. Does polycystic ovary syndrome affect cognition? A functional magnetic resonance imaging study exploring working memory. *Fertility and Sterility*. 2016 May; 105(5): 1314-1321
18. Heany SJ, van Honk J, Stein, DJ., Brooks SJ. A quantitative and qualitative review of the effects of testosterone on the function and structure of the human social-emotional brain. *Metabolic brain disease*, 2015; 31(1): 157–167. Disponible en: 10.1007/s11011-015-9692-y
19. Savic I, Frisen L, Manzouri A, Nordenstrom A, Lindén Hirschberg A. Role of testosterone and Y chromosome genes for the masculinization of the human brain. *Hum Brain Mapp*. 2017 Apr; 38(4):1801-1814. Disponible en: 10.1002/hbm.23483.
20. Ackermann S, Spalek K, Rasch B, Gschwind L, Coyne D, Fastenrath M, Papassotiropoulos A, de Quervain DJ. Testosterone levels in healthy men are related to amygdala reactivity and memory performance. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Sep; 37(9):1417-24

21. Westlye LT, Kaufmann T, Alnæs D, Hullstein, Bjørnebekk A. Brain connectivity aberrations in anabolic-androgenic steroid users. *NeuroImage. Clinical*. 2016;13: 62–69. Disponible en: [10.1016/j.nicl.2016.11.014](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.014)
22. Jiang L, Zuo XN. Regional Homogeneity: A Multimodal, Multiscale Neuroimaging Marker of the Human Connectome. *The Neuroscientist*. 2015; 22(5): 486–505. Disponible en: [10.1177/1073858415595004](https://doi.org/10.1177/1073858415595004)
23. Talati A, Hirsch J. Functional Specialization within the Medial Frontal Gyrus for Perceptual Go/No-Go Decisions Based on “What,” “When,” and “Where” Related Information: An fMRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2005; 17(7): 981-993
24. National Primate Research Center, University of Washington. BrainInfo [Internet]. Disponible en: <http://www.braininfo.org>