

Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud



**Universidad
Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

Evaluación basal y seguimiento de salud ósea en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con terapia de privación androgénica

Tesis doctoral

Karla Romelia Arévalo Ruales

Directores de Tesis

Dr. José Andrés Román Ivorra

Dr. José Rafael Ivorra Cortés

Valencia, junio 2022

Indicios de Calidad

La tesis “Evaluación basal y seguimiento de salud ósea en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con terapia androgénica” se presenta en formato convencional y como indicio de calidad se adjunta el artículo “Efecto de diferentes esquemas de tratamiento de terapia de deprivación androgénica sobre la densidad mineral ósea de pacientes con cáncer de próstata” aceptado el 5 de abril de 2022 para publicación en la revista Medicina Clínica. ISSN: 2448-8690. Esta revista está indexada en indexada en Latindex, IMBIOMED, Google Scholar e Índice PKP, con un factor de impacto de 3,2 (2021).

“Son los problemas sin resolver, no los resueltos, los que mantienen activa la mente”.

Erwin Guido Kolbenheyer.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a mis directores de tesis, quienes siempre me han ayudado en este proyecto a pesar de todas las circunstancias. Al Dr. Román por llevar a la reumatología a un nivel más alto. Gracias por ser un gran docente y transmitir sus conocimientos a las futuras generaciones. Al Dr. Ivorra por su paciencia y dedicación a este trabajo. Gracias por el constante apoyo y por las palabras de aliento que han hecho este trabajo posible. Agradezco a la Dra. Grau por invaluable su ayuda en este trabajo. Asimismo, a todos los que conforman el servicio de Reumatología del Hospital La Fe, gracias por su compañerismo y profesionalidad.

Quiero agradecer a mi familia que siempre ha estado apoyándome en cada decisión que he tomado. A mis amigos, que además de su apoyo me han dado ideas y me han ofrecido sus valiosos comentarios y aportaciones. Sobre todo, agradezco a mi esposo, Jorge tú has sido mi apoyo constante. Tu dedicación constante y tu pasión por la ciencia inspira a todos quienes tenemos el gusto de tenerte en nuestras vidas.

1 Índice

1	Índice.....	13
	Resumen	19
	Abstract.....	23
1	Introducción.....	29
1.1	Osteoporosis: definición y generalidades.....	29
1.2	Epidemiología de la osteoporosis	36
1.3	Clasificación de la osteoporosis. Osteoporosis en situaciones especiales.....	37
1.4	Etiopatogenia de la osteoporosis inducida por Terapia de Deprivación Androgénica.....	40
1.5	Tratamiento de la osteoporosis: Generalidades.....	42
1.5.1	Tratamiento no farmacológico	42
1.5.2	Suplementos de calcio y vitamina D	45
1.5.3	Tratamiento farmacológico de la osteoporosis	46
1.6	Tratamiento de la osteoporosis relacionada con la Terapia de Deprivación Androgénica.....	52
1.7	Justificación.....	53
2	Hipótesis y objetivos de investigación	57
2.1	Hipótesis.....	57
2.2	Objetivo General.....	57
2.3	Objetivos Específicos.....	58
3	Materiales y Métodos	61
3.1	Diseño de la investigación.....	61
3.2	Población de estudio.....	62
3.3	Criterios de Inclusión y exclusión.....	62
3.4	Cálculo de Tamaño Muestral	63

3.5	Definición de variables, recogida de datos y estandarización de las práctica reumatológica y urológica	65
3.5.1	Práctica urológica estandarizada	67
3.5.2	Práctica reumatológica estandarizada	68
3.6	Diseño de Grupos de Estudio	71
3.7	Proceso y análisis de datos	74
3.8	Ética y buenas prácticas clínicas	75
4	Resultados	79
4.1	Características Basales	79
4.2	Factores que influyen en la DMO basal. Estudio multivariante... ..	87
4.3	Evolución de la densidad mineral ósea	90
4.4	Adherencia al tratamiento	93
4.5	Fracturas	94
4.6	Marcadores serológicos de metabolismo óseo.	95
5	Discusión de los Resultados	99
5.1	Características Basales	99
5.2	Factores que influyen en la DMO basal. Estudio multivariante.	103
5.2.1	Niveles de vitamina D basal y DMO basal	103
5.2.2	Edad y pauta previa de agonistas LH-RH	108
5.2.3	Columna Lumbar	109
5.3	Evolución de la densidad mineral ósea con relación a esquema de terapia de privación androgénica y uso de tratamiento antirresortivo con denosumab.....	110
5.4	Adherencia al tratamiento antirresortivo	113
5.5	Sesgos y limitaciones	114
6	Conclusiones	119
7	Anexos.....	123

7.1	Certificado del Comité Ético de Investigación Clínica	123
7.2	Anexo 2 Correlación de Pearson en la evaluación basal con los factores que pueden influir en la DMO basal.	127
7.3	Anexo 3 Análisis multivariante de los factores que afectan a la DMO basal.....	127
7.3.1	DMO columna Lumbar	127
7.3.2	DMO Cadera Total.....	128
7.3.3	DMO Cuello Femoral.....	129
7.4	Anexo 4. Análisis multivariante de los factores que afectan a la DMO durante la evolución.....	130
7.4.1	DMO Columna lumbar	130
7.4.2	Cadera Total	132
7.4.3	DMO Cuello Femoral.....	133
8	Referencias Bibliográficas	137

Abreviaturas

	Agonistas LH-RH
Agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante	
Antígeno Prostático específico	PSA
β -CrossLaps	β -CTX
Cadera Total	CT
Columna Lumbar	CL
Cuello Femoral	CF
Densitometría mineral ósea	DMO
Densitometría de rayos X de doble energía	DXA
Desviación Estándar	DE
Fracture Risk Assessment Tool	FRAX®
Hormona estimulante de la tiroides	TSH
Índice de Masa Corporal	IMC
Ligando del Receptor activador de factor nuclear Kappa B	RANKL
Marcadores de recambio óseo	MRO
Osteoprogesterina	OPG
Organización Mundial de la Salud	OMS
Parathormona	PTH
Propéptido N-terminal del protocógeno tipo I	PINP
Receptor activador de factor nuclear Kappa B	RANK
Sociedad Española de Oncología Médica	SEOM
Terapia de deprivación androgénica	TDA
Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I	NTX
Unión Europea	UE
Velocidad de Sedimentación Globular	VSG
25 Hidroxivitamina D	Vitamina D

Resumen

Introducción: El cáncer de próstata es una de las neoplasias más comunes en hombres. La terapia de deprivación androgénica (TDA) se ha convertido en una piedra angular de tratamiento. Existen diferentes modalidades de TDA: la orquiectomía bilateral, los Agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) y anti-andrógenos. Los agonistas LH-RH de larga duración son actualmente los más utilizados. Esta estrategia ha demostrado mejorar la supervivencia en estos pacientes; sin embargo, dado a su uso potencialmente prolongado existen varios efectos adversos que deberían tomarse en cuenta. Se ha establecido que los agonistas LH-RH generan un hipogonadismo, lo que aumenta la resorción ósea y disminuye la densidad mineral ósea (DMO), además incrementa el riesgo de fractura con la asociada alta mortalidad y morbilidad. El tratamiento con denosumab ha demostrado efectividad en el tratamiento de la osteoporosis asociada a tratamiento con agonistas LH-RH utilizados en el tratamiento de cáncer de próstata.

Objetivo: Evaluar el estado basal y la evolución de la salud ósea y evaluar la eficacia de denosumab en pacientes con cáncer de próstata que reciben

diferentes esquemas de tratamiento con agonistas LH-RH (intermitente vs. Continuo) en práctica clínica habitual.

Métodos: se realizó un estudio observacional retrospectivo longitudinal de 24 meses en un solo centro de tercer nivel. Se recogieron datos de la historia clínica electrónica y se recopilaron datos demográficos, factores de riesgo de osteoporosis incluidos en el índice de FRAX (Índice de Masa Corporal (IMC), antecedentes en padres de fractura de cadera, antecedentes personales de fractura osteoporótica, uso de corticoesteroides, tabaquismo, ingesta de alcohol, diabetes mellitus tipo I y artritis reumatoide), tratamiento con agonistas LH-RH, índice de Gleason y antecedentes médicos relevante. Los parámetros de laboratorio con niveles séricos de calcio, fósforo, magnesio, vitamina D, hormona paratiroidea (PTH), beta-crosslaps (β -CTX), procollagen-1 N-terminal peptide (P1NP), antígeno prostático específico (PSA) y niveles de testosterona. Asimismo, se recolectaron los resultados de la DMO medida por DXA, en columna lumbar L1-L4, (CL) cadera total (CT), y cuello femoral (CF). Estas determinaciones se realizaron con Hologic Scanners Discovery Wi o Explorer. Se calculó el índice de FRAX utilizando la DMO. Además, se calculó la ingesta diaria de calcio. Se realizó una visita de seguimiento a 6 o 12 meses (que incluyó una visita médica, analítica

sanguínea y DXA), de acuerdo con los factores de riesgo y a una evaluación individualizada de los pacientes. El tratamiento antirresortivo se inició basándose en una evaluación individual del riesgo de fractura. Los pacientes con osteoporosis recibieron tratamiento antirresortivo con denosumab y los pacientes con osteopenia recibieron tratamiento basado en su índice de FRAX®. Si el resultado era >7,5% para cualquier fractura osteoporótica o >3% para fractura de cadera, se inició tratamiento antirresortivo con denosumab. Este algoritmo de tratamiento fue basado de acuerdo con el esquema propuesto en las recomendaciones de la sociedad española de reumatología.

Se realizó el análisis estadístico con modelos de regresión lineal de efecto mixto analizando la interacción de los esquemas de tratamiento LH-RH, denosumab y la evolución de DMO.

Resultados: se incluyeron 83 pacientes en la valoración basal. El seguimiento a 24 meses fue completado por 57 pacientes. En la evaluación basal, el 16% de los pacientes presentó osteoporosis por DMO y el 27% de los pacientes presentaron alto riesgo de fractura. Basándose en esta evaluación, 36 (43%) de 83 pacientes en la evaluación basal fueron subsidiarios de inicio de tratamiento con denosumab. El 80% de los pacientes presentaron niveles

inadecuados de vitamina D y solo el 4% de ellos asociaron un hipoparatiroidismo secundario. La pauta intermitente de agonistas LH-RH y los niveles de vitamina D >30 ng/ml se asociaron a T-scores más elevados en la DMO en cadera total y cuello femoral (estadísticamente significativo).

Durante el periodo de seguimiento, no se detectó asociación entre la evolución de la DMO y las pautas de tratamiento de agonistas LH-RH. Por otro lado, el tratamiento con denosumab sí se asocia a una mejor evolución en la DMO en las tres localizaciones densitométricas; en cuello de fémur (Estimado 0,011; $p= 0,048$), cadera total (Estimado 0,015; $p= 0,024$) y en columna lumbar (Estimado 0,017; $p= 0,039$).

Conclusiones: En la evaluación basal, una proporción significativa de pacientes mostraron alto riesgo de fractura, así como niveles inadecuados de vitamina D, no detectados previamente. En nuestra cohorte de pacientes de práctica clínica habitual el efecto positivo sobre la DMO del denosumab se detectó a corto plazo, mientras que el del esquema intermitente con agonistas LH-RH es menos evidente.

Abstract

Prostate cancer is one of the most common male malignancies. Androgen deprivation therapy (ADT) has become a key stone of treatment. Different ADTs modalities are available: bilateral orchiectomy, luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonists, and anti-androgens. Long-acting LH-RH agonists are most widely used. LH-RH agonists have shown to improve survival; however, due to their potentially prolonged duration, several adverse effects should be considered. It is well established that LH-RH agonists result in hypogonadism, which increases bone resorption, reduces bone mineral density, and increases the risk of fractures, associated with high morbidity and mortality. Denosumab has been proved effective in the treatment of osteoporosis associated to treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonists (LH-RH) used in prostate cancer.

Objective: To evaluate the basal an evolution of bone health and to assess denosumab's efficacy in prostate cancer patients receiving different schemes (intermittent vs. continuous) of LH-RH treatment in a real-world setting.

Methods: A 24-month longitudinal observational, single center study was conducted. Patients' demographics, osteoporosis risk factors (Body Mass Index (BMI), family history of hip fractures, previous osteoporotic fractures, use of steroids, smoking history, and alcohol intake, type I diabetes mellitus and rheumatoid arthritis), LH-RH treatment history, Gleason index, and past relevant medical history were collected from the electronic medical history. Laboratory tests (calcium, phosphate, magnesium, vitamin D, parathyroid hormone (PTH), beta-crosslaps (β -CTX), and procollagen-1 N-terminal peptide (P1NP) levels, Prostate-specific antigen (PSA), and testosterone levels), as well as BMD results, were compiled. BMD was assessed by dual X-ray absorptiometry in lumbar spine L1-L4, total hip, and femoral neck. Hologic Scanners Discovery Wi or Explorer were used. FRAX score was calculated, assuming that LH-RH agonist treatment was a secondary osteoporosis cause in patients with osteopenia. Daily calcium intake was calculated. According to individualized patient's assessment follow-up was scheduled at 6 or 12 months, which included a clinical assessment, blood sample and DXA. The indication for antiresorptive treatment was individualized. Patients with osteoporosis by DXA started treatment, whereas patients with osteopenia received treatment according to their FRAX score assessment. If their FRAX score was $>7,5\%$ for major osteoporotic

fracture or >3% for hip fracture, treatment with denosumab was initiated. This was according to the recommendations of the Spanish Society of Rheumatology.

Linear regression models were used to analyze the interaction between different schemes of LH-RH treatment and denosumab in bone mineral density (BMD) evolution.

Results: 83 patients were included, 57 patients completed 24-month follow-up. At the basal evaluation, 16% of the patients presented osteoporosis by DXA and 27% of patients presented high risk of fracture. Based on this evaluation, 36 (43%) out of 83 patients at the basal evaluation were candidates for treatment with denosumab. 80% of patients had inadequate vitamin D levels and only 4% had an associated secondary hypoparathyroidism. Intermittent scheme of LH-RH agonists and vitamin D levels >30 ng/ml was associated with higher T-scores on BMD at the femoral neck and total hip, this result is statistically significant.

During follow-up, there was no association between BMD evolution and the different LH-RH agonist schemes. During follow-up, treatment with denosumab was associated with better DXA outcomes at the three

locations; femoral neck (Estimate 0,011; $p=0,048$), total hip (Estimate 0,015; $p=0,024$) and in lumbar spine (Estimate 0,017; $p=0,039$).

Conclusion: A significant proportion of patients showed high fracture risk and inadequate vitamin D levels at the basal evaluation. Intermittent LH-RH scheme and antiresorptive treatment correlated to a better BMD evolution. In a real-world practice, denosumab's effect is detected on short term; however, intermittency LH-RH agonist scheme is not that notorious.

1 Introducción

1.1 Osteoporosis: definición y generalidades

La osteoporosis es un trastorno multifactorial caracterizado por disminución de la densidad mineral ósea (DMO), trastorno de la microarquitectura ósea, así como aumento de la fragilidad ósea y como consecuencia predisposición a fracturas¹. Actualmente, se reconoce que en la osteoporosis existen cambios metabólicos importantes no solo en el hueso sino también en todo el organismo².

La osteoporosis es la enfermedad ósea más común en el mundo. Es más frecuente en mujeres, caucásicos y personas mayores. Su prevalencia aumenta con el envejecimiento de la población². En 1994, la organización mundial de la salud (OMS) realizó una publicación acerca de la importancia de la estimación de riesgo de fractura y la aplicación de un cribado para la osteoporosis posmenopáusica³. Los criterios diagnósticos se basan en la medición de la DMO. La DMO es la cantidad de masa ósea por unidad de volumen o unidad de área. A pesar de que existen varias técnicas de medición, la técnica más ampliamente usada es la densitometría de rayos X de doble energía (DXA). La DXA se basa en la absorción de rayos X, que es muy sensible al contenido de calcio del tejido, del cual el hueso comprende la mayor parte. Los resultados se describen en términos de gramos de mineral por centímetro cuadrado de hueso escaneado (g/cm^2 de calcio)⁴. A partir de esta medida, se calcula el llamado T-score. Este valor indica el número de desviaciones estándares (DE) con las que la DMO de un individuo difiere del valor medio esperado en población joven sana del mismo sexo.

Por definición, un valor de T-score igual o menor a 2.5 DE se considera como osteoporosis. Si el valor del T-score se encuentra entre >1 hasta $>2,4$ DE se considera osteopenia y valores de T-score por encima de -1 DE se consideran normales. En caso de que se presente una fractura osteoporótica y un T-score menor a menos 2,5 DE, se considera una osteoporosis establecida⁵. Existe además un valor denominado Z-score, que es muy similar al T-score, excepto que en vez de comparar con el valor medio de población sana del mismo sexo, lo compara con controles del mismo rango de edad y sexo⁴.

Existen varias áreas para la medición DXA, por ejemplo: columna lumbar (CL), cuello femoral (CF), cadera total (CT), antebrazo, y calcáneo. los lugares preferidos para la evaluación son: CF, CT o CL o una combinación de ellos. Si la CT o la CL no pueden ser medidos, o su medida no es un buen referente (pacientes obesos, post cirugía, etc.), se puede utilizar el antebrazo².

La DXA es una herramienta útil que permite estimar y predecir el riesgo de fractura, apoya al diagnóstico de fragilidad ósea y además ayuda a la monitorización y respuesta a los tratamientos. Sin embargo, tiene también varios inconvenientes. Por ejemplo, la medición DXA, no toma en cuenta el tamaño del hueso, que también afecta a su resistencia. Además, las imágenes en DXA son bidimensionales (vertical y horizontal) mientras que en la realidad el hueso tiene 3 dimensiones, el grosor del hueso es otro parámetro que no se tiene en cuenta⁶. Asimismo, no es una medida de la calidad de hueso¹. Por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis requiere una evaluación integral. El laboratorio sirve para diferenciar las osteoporosis primarias de las secundarias y además para realizar un diagnóstico diferencial⁷. Se indica generalmente inicialmente:

hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), bioquímica básica, calcio, fosfatasa alcalina, 25-OH vitamina D, hormona estimulante de la tiroides (TSH), calciuria de 24 horas, parathormona (PTH). En ciertos casos, dependiendo de la anamnesis y/o factores de riesgo, se solicitarán además: proteinograma, proteinuria (descartar patologías hematológicas), testosterona, cortisol (enfermedades endocrinológicas), estudio de celiaquía⁵. Durante los últimos años, se han utilizado marcadores de recambio óseo (MRO). Su uso no se encuentra establecido, sin embargo, pueden ser considerados en la evaluación basal, pero sobre todo en la monitorización de tratamiento en estos pacientes⁷. Los MRO más comúnmente utilizados son: β -CrossLaps (β -CTX) y Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX) como marcadores de resorción y Propéptido N-terminal del colágeno tipo I (PINP) como marcador de formación⁸.

El tejido óseo es metabólicamente muy activo. Está sometido a un proceso celular que involucra la acción de los osteoclastos (encargados de la resorción ósea) y los osteoblastos (encargados de la formación ósea)⁸. La osteoprotegerina (OPG) y el receptor activador de factor nuclear KB (RANK) junto con su ligando (RANKL) son los mediadores más importantes de la actividad osteoblástica. La resorción ósea es estimulada mediante la producción de RANKL. La unión de RANK con RANKL resulta en la activación de vías intracelulares, que incluyen el Factor Nuclear K- β (NF-k β), que resulta en la inducción de genes osteoclásticos. Numerosos factores influyen en este proceso: hormonas, factores de crecimiento (TGF- β , IGF-1, entre otros), citocinas (Interleucina IL1, IL6, TNF- α , Prostaglandina E2), y algunos medicamentos⁹. La disminución en la formación ósea es también importante a nivel fisiopatológico. Ésta está causada por la reducción en el número de

células osteoprogenitoras y además con un defecto relacionado con la edad que disminuye sus habilidades de proliferación o diferenciación⁹. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre la resorción y la formación ósea⁸. Sin embargo, con la edad y en el caso de las mujeres con la menopausia existe mayor resorción que formación ósea⁹. En la Figura 1 se muestra un esquema de este complejo proceso¹⁰.

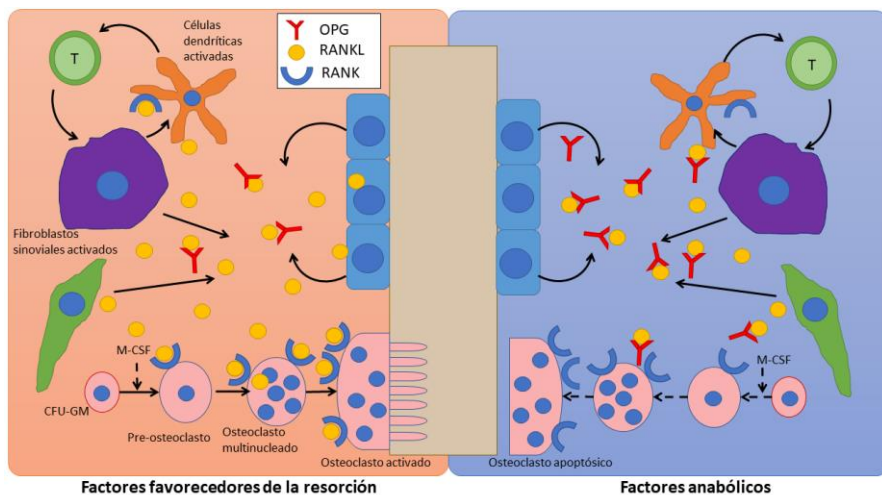


Figura 1 Esquema de remodelación ósea. A) Factores que favorecen la formación ósea. B) Factores que favorecen la reabsorción ósea

La consecuencia más importante de este trastorno, debido a su morbilidad y mortalidad, son las fracturas². Existen varios factores de riesgo que predisponen a las mismas. Las caídas son una causa frecuente de fracturas, sin embargo, muchos pacientes con osteoporosis sufren fracturas de bajo impacto. Las llamadas fracturas por fragilidad demuestran inequívocamente fragilidad ósea y disminución de la DMO¹.

El índice de FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), es una a herramienta de fácil uso y acceso que permite realizar una evaluación individual del riesgo a 10 años de fracturas osteoporóticas mayores (cadera, vertebrales, antebrazo o húmero), en función a varios parámetros clínicos y cuando se encuentra disponible el valor de DXA del cuello de fémur.

Se puede acceder a este algoritmo en la siguiente página web: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=9>.

Esta herramienta está disponible en su versión 3.8 para 47 países de los 5 continentes, en 20 idiomas¹¹.

Los factores de riesgo clínicos que se consideran en este índice se especifican en la siguiente Tabla

Tabla 1 Factores de riesgo incluidos en el índice de FRAX

Factor de riesgo	Comentario
Edad	Se acepta edades entre 40 y 90 años.
Sexo	Hombre o Mujer
Peso	En Kilogramos
Talla	En centímetros
Fractura Previa	Se refiere a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido

Padres con fractura de cadera	Fractura de cadera en padre o madre
Fumador Activo	Si el paciente fuma en la actualidad
Glucocorticoides	Si el paciente esté tomando glucocorticoides en la actualidad o los ha tomado durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más (o dosis equivalentes de otros glucocorticoides).
Artritis Reumatoide	Diagnóstico de Artritis Reumatoide
Osteoporosis secundaria	Hace referencia a trastornos fuertemente asociado a osteoporosis. Se incluye a diabetes tipo I, osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción o hepatopatía crónicas
Alcohol, 3 o más unidades al día	En caso de que el paciente beba 3 o más dosis de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países de 8-10g de alcohol.
Densidad Mineral Ósea (DMO)	Se selecciona la marca del densitómetro DXA y luego se introduce la DMO de cuello de fémur medida (gr/cm ²). También se puede introducir el score T del cuello de fémur.

El índice de FRAX ha sido validado en 9 países y cuenta con cerca de 26 estudios¹². Esta herramienta ha sido estudiada también en población española. En los estudios realizados en población española, se ha visto que

la herramienta FRAX permite una mejor estimación de los parámetros predictivos de riesgo de fractura. Es importante destacar que estos estudios han sido realizados con mujeres posmenopáusicas^{11, 13}.

El índice de FRAX no ha sido completamente estudiado en hombres con cáncer de próstata. En una revisión comprensiva que recogió 9 estudios y más de tres mil pacientes, se concluyó que el algoritmo FRAX es útil para identificar pacientes que requieren terapia temprana para así disminuir la morbilidad asociada a las fracturas. Asimismo, los autores refieren que esta herramienta no es lo suficientemente utilizada en práctica clínica habitual y recomiendan su uso en este tipo de pacientes¹⁴. Sin embargo, este índice no toma en cuenta varios factores de riesgo que son importantes para la salud ósea, por ejemplo: el nivel de vitamina D, la actividad física, el riesgo de caídas, entre otros¹⁵.

Esta herramienta también es útil para la indicación de tratamiento⁷. Existen varias guías, dependiendo de los diferentes países para iniciar tratamiento en pacientes con osteopenia de acuerdo con sus factores de riesgo y a su evaluación en el índice de FRAX. En España, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) se clasifica a los pacientes como alto riesgo de fractura cuando el riesgo cuantificado por FRAX para fractura de cadera es $\geq 3\%$, o mediante el FRAX para fractura principal, se utiliza el umbral $\geq 10\%$ sin DMO o $\geq 7,5\%$ con DMO¹⁶.

1.2 Epidemiología de la osteoporosis

Como se ha comentado anteriormente, la osteoporosis es una enfermedad que disminuye la resistencia ósea y aumenta el riesgo de fracturas por fragilidad, en las cuales puede ocurrir una fractura con bajo nivel de estrés o impacto con el que en el hueso normal no ocurriría¹⁷. Este fenómeno metabólico es más común a medida que la población envejece y asimismo es más común en mujeres que en hombres⁵.

A nivel mundial, se estima que la osteoporosis causa aproximadamente más de 9 millones de fracturas al año; lo que equivale a que una fractura por fragilidad ocurre cada 3 segundos¹⁸. Las personas que han sufrido una primera fractura por fragilidad tienen mayor riesgo de sufrir otras fracturas. El riesgo de fractura además se incrementa con la edad y a medida que la expectativa de vida se incrementa a nivel mundial, se espera que se aumenten también el número de fracturas por fragilidad¹⁷.

De acuerdo a estimaciones de la OMS cerca de una décima parte de las mujeres de 60 años, un quinto de las mujeres de 70 años y dos quintos de las mujeres de 80 años tienen osteoporosis y riesgo aumentado de fracturas por fragilidad¹⁹. A nivel mundial aproximadamente 200 millones de mujeres tienen osteoporosis²⁰. En 2015, se estimó que la osteoporosis afectaba a 20 millones de personas de Alemania, Francia, Polonia, Italia, Reino Unido y España. De estos, 15.8 millones fueron mujeres y 4.2 hombres¹⁷. En España, la prevalencia de osteoporosis en adultos mayores de 50 años fue del 22,5 % para mujeres y 6,8 % en los hombres¹⁷.

1.3 Clasificación de la osteoporosis. Osteoporosis en situaciones especiales

La osteoporosis puede clasificarse de diversas maneras; por ejemplo por la edad de presentación (juvenil, del adulto, posmenopáusica, senil), de acuerdo a la extensión anatómica (localizada o generalizada) o de acuerdo a su etiología (primaria o secundaria)⁵.

La osteoporosis secundaria se define como la disminución de la masa ósea con alteraciones de su microarquitectura con aumento del riesgo de fracturas por fragilidad debido a una enfermedad precedente o al uso de ciertos medicamentos²¹. La osteoporosis secundaria puede estar presente en hombres, así como en mujeres pre y posmenopáusicas. En hasta 30% de mujeres posmenopáusicas y entre 50-80% de hombres se encontraron factores secundarios que contribuían a la osteoporosis²². Por este motivo, es importante excluir causas secundarias de osteoporosis pues el tratamiento de estos pacientes puede diferir y su respuesta puede ser limitada. En la Tabla 2 se resumen algunas de las condiciones más comúnmente asociadas con osteoporosis secundaria²¹. En la Tabla 3 se listan los medicamentos más comunes asociados a osteoporosis secundaria²¹.

Tabla 2 Principales enfermedades asociadas con osteoporosis secundaria

Enfermedades Reumáticas:
• Artritis reumatoide (AR)
• Lupus eritematoso sistémico (LES)
• Esclerosis sistémica (ES)
• Espondilitis anquilosante (EA)
Enfermedades Renales:
• Hipercalciuria idiopática
• Acidosis tubular renal
• Insuficiencia renal crónica
Enfermedades Hematológicas:
• Gammapatía monoclonal de significado incierto
• Mieloma múltiple
• Mastocitosis sistémica
• Talasemia beta mayor
Enfermedades Endocrinas:
• Hipertiroidismo
• Hipogonadismo
• Hiperparatiroidismo
• Diabetes mellitus
• Acromegalia y deficiencia de la hormona de crecimiento
• Síndrome de Cushing
Enfermedades Gastrointestinales, Hepáticas y Nutricionales
• Enfermedad celiaca
• Enfermedad Inflamatoria Intestinal

<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía de bypass gástrico
<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia nerviosa
<ul style="list-style-type: none"> • Hemocromatosis
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades hepáticas crónica
<ul style="list-style-type: none"> • Déficits nutricionales (vitamina D, calcio, fósforo, etc.)

Adaptado de: Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015;173(3):R131-R151.

Tabla 3 Principales fármacos asociados a osteoporosis secundaria

Hormonas y fármacos que actúan en el sistema endocrino
<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides
<ul style="list-style-type: none"> • Hormona tiroidea
<ul style="list-style-type: none"> • Agentes que inducen hipogonadismo
Inhibidores de la aromatasa
Acetato de medroxiprogesterona
Agonistas LH-RH
<ul style="list-style-type: none"> • Tiazolidinedionas
<ul style="list-style-type: none"> • Vitamina A y retinoides sintéticos
Fármacos con acción en el sistema nervioso central
<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos
<ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivos
Fármacos con acción en el sistema inmune
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la calcineurina
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia antiretroviral

Anticoagulantes: heparina de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina K
Diuréticos: diuréticos de asa.
Inhibidores de la bomba de protones

Adaptado de: Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015;173(3):R131-R151.

1.4 Etiopatogenia de la osteoporosis inducida por Terapia de Deprivación Androgénica.

En los últimos años el enfoque de la osteoporosis ha evolucionado. En décadas anteriores, se prestaba mayor atención a la osteoporosis posmenopáusicas. Sin embargo, ahora se tiene en cuenta y existe un interés importante a la osteoporosis en hombres. Se estima que uno de cuatro hombres mayores de 50 años presentará una fractura osteoporótica²³. En la Unión Europea (UE), la prevalencia de osteoporosis en hombres mayores de 50 años, ajustada por DMO es de 6.8%¹⁷.

La osteoporosis en el hombre es una enfermedad compleja y con varias causas subyacentes. La osteoporosis en hombres también se clasifica en primaria, relacionada con la edad y secundaria, cuando existe un factor precipitante²⁴. Se estima que hasta un 40% de los casos de osteoporosis en hombres son osteoporosis secundarias; entre ellas las causas más importantes son el abuso de alcohol, exceso de corticoides (endógeno o más comúnmente terapia esteroidea crónica) y por hipogonadismo²⁵.

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en hombres y la quinta causa de muerte a nivel mundial. Basado en las estimaciones de GLOBOCAN 2018, 1,276,106 nuevos casos de cáncer de próstata fueron reportados. La prevalencia es mayor en países desarrollados²⁶. De acuerdo a las previsiones de la Sociedad Española de Oncología médica SEOM, el cáncer de próstata es el primer más frecuente en varones y el tercero en población general²⁷. La terapia de deprivación androgénica (TDA), mediante la orquiectomía bilateral o más comúnmente con análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante (Ag. LH-RH), se ha convertido en una parte importante del tratamiento de pacientes con enfermedad de alto riesgo localizada, enfermedad localizada avanzada, enfermedad avanzada enfermedad metastásica, o enfermedad bioquímica recurrente²⁸. Más del 90% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican en un estadio temprano y la supervivencia a los 5 años es mayor al 98%²⁹. La TDA ha demostrado aumentar la supervivencia³⁰, sin embargo la terapia prolongada tiene efectos secundarios que han de ser tomados en cuenta. En cuanto a los efectos secundarios óseos, se ha establecido que este tratamiento resulta en hipogonadismo, lo que aumenta la resorción ósea, reduce la densidad mineral ósea y aumenta el riesgo de osteoporosis³⁰⁻³². Durante el primer año de la TDA existe una rápida pérdida de densidad mineral ósea³³ además existen marcadores bioquímicos de aumento de la actividad de osteoclastos y osteoblastos con estos tratamientos²⁵. Estos cambios parecen persistir a lo largo del tiempo³⁴.

Todos estos factores contribuyen a la morbilidad asociada con esta terapia. La pérdida ósea inducida por el tratamiento anticancerígeno puede eventualmente llevar a la osteoporosis y asimismo a fracturas vertebrales

y/o de cadera³⁵, con la morbilidad y mortalidad asociada. La edad media de diagnóstico de cáncer de próstata es aproximadamente a los 66 años³⁶, que es cerca del mismo rango de edad en la que la mayoría de fracturas osteoporóticas ocurren³⁷. Existen varios tipos de regímenes terapéuticos; pueden ser continuos o intermitentes, para disminuir los efectos secundarios. Por estos motivos, en estos pacientes una detallada evaluación y un seguimiento del estado óseo son de suma importancia. Sin embargo, esta evaluación no se realiza de forma adecuada y oportuna en todos los pacientes³⁸.

1.5 Tratamiento de la osteoporosis: Generalidades

El tratamiento de la osteoporosis se compone de medidas no farmacológicas, suplementos de calcio y vitamina D cuando estos son necesarios y tratamiento farmacológico³⁹.

1.5.1 Tratamiento no farmacológico

En la actualidad existen varias medidas no farmacológicas que se deben tomar en cuenta para el tratamiento de la osteoporosis.

En una revisión sistemática acerca de las mismas se recomendó mantener la ingesta adecuada de proteínas para preservar la salud musculoesquelética en hombres y mujeres mayores de 50 años⁴⁰. Asimismo, se recomienda una ingesta para las personas con osteoporosis mayor o igual a 0.8g/kg peso, ya que se asocia a una mayor DMO, una menor pérdida de masa ósea y a menor riesgo de fractura de cadera, todo esto asumiendo que se tiene además una ingesta adecuada de calcio. Se observó además que los suplementos de proteínas atenúan la pérdida de masa ósea asociada con la edad y disminuyen los niveles de marcadores de resorción ósea⁴¹. Se recomienda también moderar el consumo de cafeína y que no se sobrepase las 4 tazas diarias de café⁴². A pesar de que los autores reconocen que no se conoce el mecanismo exacto por el que la cafeína afecte a la salud ósea, refiere que probablemente sean varios. El efecto diurético de la cafeína, que además incrementa la excreción urinaria de calcio, la interferencia con la absorción de calcio y posiblemente un efecto directo a nivel óseo⁴².

Otra recomendación importante es el abandono del hábito tabáquico. El consumo de tabaco aumenta el riesgo de fractura por fragilidad⁴². Los mecanismos que se han vinculado a la pérdida de masa ósea asociada al tabaco son la disminución intestinal de la absorción de calcio, el índice de masa corporal disminuido, además puede anticipar la edad de la

menopausia, promueve alteración de la vascularización de la cabeza femoral, interfiere con el metabolismo de la vitamina D y además afecta el metabolismo estrogénico en mujeres y androgénico en hombres⁴⁰.

En cuanto al consumo de alcohol, se recomienda moderar el consumo a no más de dos unidades al día. El consume de alcohol se asocia a un aumento de del riesgo de fracturas, además por varios mecanismos a efectos negativos en la formación ósea, predisponían a caídas, deficiencia de calcio y a hepatopatía crónica, que a su vez puede causar deficiencia de vitamina D⁴⁰.

Es recomendable también realizar una evaluación del riesgo de caídas y tomar todas las precauciones para prevenirlas. Para reducir las fracturas es importante, asimismo, realizar ejercicio físico con peso, ejercicios de balance y contra resistencia⁴⁰. El ejercicio físico debe ser dirigido por un profesional y además se recomienda que sea individualizado⁴². Otras medidas para disminuir el riesgo de caídas incluyen el ajuste de la medicación en pacientes polimedicados⁴².

Una parte importante del tratamiento no farmacológico es la educación y la información a los pacientes. Esto no solo previene las caídas, sino que asegura una mejor adherencia a los tratamientos como al estilo de vida⁴⁰.

1.5.2 Suplementos de calcio y vitamina D

Los suplementos de calcio se deben emplear en caso de que el aporte en la dieta no proporcione las cantidades recomendadas. Los suplementos de calcio más utilizados son citrato de calcio y carbonato de calcio, los que contienen un 60% aproximadamente del calcio elemental⁴².

El Instituto de Medicina (IOM) recomienda que el calcio de la dieta se limite a 1,000 mg diarios para hombres de 50-70 años y a 1,200 mg diarios para mujeres desde los 51 años y para hombres mayores de 71 años⁴³.

La suplementación de calcio no es completamente inocua. Se ha reportado que la suplementación de calcio podría aumentar el riesgo de desarrollar litiasis renal. Sin embargo, el aporte de calcio por la dieta podría ser protector contra el desarrollo de litiasis. Por lo que se recomienda siempre dar recomendaciones de aporte de calcio en la misma⁴⁰.

En cuanto a la suplementación de vitamina D, hay algo más de controversia. Una discusión más profunda sobre este tema se realizará más adelante en esta tesis.

La falta de vitamina D dificulta la absorción intestinal de calcio, lo que aumenta los niveles de parathormona, teniendo así un impacto negativo en

la salud ósea⁴². Los niveles séricos deseables de vitamina D son de 30-100 ng/ml. La dosis mínima para suplementar en pacientes con factores de riesgo es de 400 Unidades Internacionales (UI). En pacientes en quienes se cree que pueden tener más riesgo de deficiencia, como en pacientes institucionalizados, con enfermedades crónicas, pacientes de la terca edad se recomiendan dosis de entre 800-2000 UI⁴⁰.

1.5.3 Tratamiento farmacológico de la osteoporosis

En la actualidad existen varias estrategias para el manejo farmacológico de la osteoporosis. Se puede usar tratamientos hormonales, bisfosfonatos, denosumab o teriparatida.

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es la reducción del riesgo de fracturas. El tratamiento farmacológico puede clasificarse en tratamientos antirresortivos (por ejemplo: agonistas o antagonistas de estrógenos, bifosfonatos, calcitonina y denosumab) o anabólicos (teriparatida)³⁹.

Los medicamentos antirresortivos disminuyen la tasa de resorción ósea, mientras que las medicaciones anabólicas aumentan la tasa de formación

ósea. Es importante individualizar el tratamiento en cada paciente³⁹. Se debe tomar en cuenta la eficacia, la seguridad, la relación coste efectividad, la presencia de fractura previa, las limitaciones de la vía oral o de la vía parenteral, tratamientos previos, adherencia a los mismos, comorbilidades y preferencias del paciente¹⁶.

Este tratamiento puede ser prevención primaria, es decir cuando no ha ocurrido ninguna fractura previa o secundaria, cuando ya se tiene una historia previa de fractura personal¹⁶.

En cuanto a la terapia hormonal para el tratamiento de la osteoporosis, se dispone de los agonistas o antagonistas de estrógenos conocidos como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) por sus siglas en inglés. El raloxifeno actúa como agonista de los receptores de estrógeno en el hueso, disminuyendo la resorción ósea y de esa manera aumentado la masa ósea³⁹. Este fármaco ha demostrado que reducción en la aparición de fracturas vertebrales primarias y secundarias¹⁶. La dosis del fármaco es de 60 mg al día. Los efectos adversos más importantes son eventos tromboticos como tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP) y otros eventos cardiovasculares³⁹.

También se dispone de un fármaco con estrógenos conjugados y bazedoxifeno, que tiene aprobación para la osteoporosis posmenopáusica³⁹. Bazedoxifeno también ha demostrado reducción del riesgo de fracturas vertebrales primarias y secundarias¹⁶. Este fármaco comparte los efectos secundarios importantes del raloxifeno³⁹.

Los bisfosfonatos presentan una gran afinidad a la matriz mineral ósea e inhiben la resorción del osteoclasto, lo que lleva a una disminución del recambio óseo y a una ganancia neta de la masa ósea. Existen formulaciones intravenosas (IV) y orales³⁹. Los bisfosfonatos tienen metabolismo renal por lo que se debe evitar en pacientes con función renal deteriorada. Todos los bisfosfonatos están asociados con una complicación rara complicación llamada osteonecrosis de mandíbula, definida como la presencia de hueso necrótico en la región maxilofacial que no cura en 8 semanas. Dentro de este grupo, existe una incidencia más elevada con el ácido zoledrónico. Otra complicación asociada son las fracturas atípicas de fémur².

El denosumab fue el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de osteoporosis. Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que inhibe el RANKL para disminuir la resorción ósea. El denosumab tiene formulación subcutánea, la dosis de 60 mg se utiliza cada 6 meses. Tiene

indicación para Osteoporosis posmenopáusica y para varones con terapia de privación androgénica³⁹. Por lo general es bien tolerado, pero puede causar dolores osteomusculares, reacciones en el sitio de inyección, entre otras. Otro de sus efectos adversos es la hipocalcemia, por lo que se necesita corregir los niveles séricos de calcio antes de iniciar el tratamiento. También se han reportado casos de osteonecrosis de mandíbula¹⁶.

En cuanto a la osteonecrosis de mandíbula, se recomienda una buena higiene dental y, asimismo, una revisión dental previo al inicio del tratamiento con bisfosfonatos o denosumab. Si se prevé alguna extracción o manipulación dental sería conveniente realizarlo previo al inicio de tratamiento¹⁶.

La teriparatida, es un análogo recombinante humano de la PTH. Imita la función fisiológica de la PTH, estimulando nueva formación ósea, al estimular la actividad osteoblástica³⁹. Este fármaco ha demostrado disminuir el riesgo de fractura tanto vertebral como no vertebral. Las reacciones adversas del tratamiento por lo general no son graves, pero puede elevar la concentración de calcio tanto sérico como en orina, por lo que se recomienda su monitorización. Actualmente las guías españolas consideran que en pacientes con alto riesgo de fracturas o en aquellos refractarios o que

presenten contraindicación al tratamiento antirresortivo podría valorarse el tratamiento con teriparatida¹⁶. La dosis de teriparatida es de 20 mg subcutáneos al día. La duración del tratamiento está limitada a dos años, debido al riesgo de desarrollar tumores óseos (osteosarcoma). Se debe evitar su uso en pacientes con enfermedad de Paget ósea, elevación previa de fosfatasa alcalina, exposición previa a radioterapia ósea, metástasis o cáncer óseo e hipercalcemia³⁹.

En la siguiente Tabla 4 se expone la eficacia en reducción de fractura vertebral como en fractura no vertebral y fractura de cadera de los fármacos utilizados en España⁴⁴.

Tabla 4 Eficacia de los tratamientos para la osteoporosis en prevención de fracturas

Fármaco	Fractura de cadera	Fractura vertebral	Fractura no vertebral
Ácido Alendrónico	Sí	Sí	Sí
Ácido Risendrónico	Sí	Sí	Sí
Ácido Zolendrónico	Sí	Sí	Sí
Raloxifeno	No demostrado	Sí	No demostrado
Bezadoxifeno	Demostrado en un estudio post hoc	Sí	No demostrado
Denosumab	Sí	Sí	Sí
Teriparatida	No demostrado	Sí	Sí

Adaptado de: Rev Osteoporos Metab Miner. 2018;10(Supl 1):S13-17

Existe riesgo de fractura tras la suspensión de los tratamientos lo que en ocasiones plantea una terapia secuencial de tratamiento. La secuencia de un tratamiento osteoformador (teriparatida) seguido de un tratamiento antirresortivo (denosumab o bisfosfonatos) es eficaz para ganar masa ósea¹⁶. Un osteoformador (teriparatida) seguido de tratamiento con denosumab, parece ser más eficaz que teriparatida seguida de bisfosfonatos⁴⁵.

Aunque es eficaz el tratamiento con teriparatida luego de un tratamiento antirresortivo, el efecto anabólico de esta puede verse disminuido⁴⁶. Existen también estudios sobre terapia combinada, tratamiento antirresortivo y teriparatida que han demostrado incrementos en la masa ósea, sin embargo, no hay evidencia de la reducción de fracturas con las combinaciones. De acuerdo a las recomendaciones sobre la osteoporosis de la sociedad española de reumatología (SER) la terapia combinada no se podría recomendar de forma generalizada, aunque podría usarse en casos de osteoporosis grave¹⁶.

La monitorización del tratamiento de la osteoporosis incluye analíticas sanguíneas, DXA y vigilancia de nuevas fracturas. Los MRO pueden ser útiles para monitorizar el cumplimiento y la respuesta al tratamiento¹⁶.

Existen también nuevas terapias emergentes para el tratamiento de la osteoporosis. El romosozumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado que se une y además bloquea a la esclerostina. Se administra por vía subcutánea de forma mensual durante 1 año. Este tratamiento ha demostrado disminuir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales². Próximamente se espera su aprobación en España, ya cuenta con aprobación en otros países de la Unión Europea. La abaloparatida es un péptido sintético que activa el receptor tipo 1 de PTH, cuenta con aprobación de la Agencia de Drogas y Comida (FDA) americana, ha demostrado también disminuir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. Tiene un perfil de seguridad similar al de la teriparatida, pero se ha reportado menor incidencia de hipercalcemia¹⁶.

1.6 Tratamiento de la osteoporosis relacionada con la Terapia de Deprivación Androgénica

La terapia de deprivación androgénica aumenta la resorción ósea, reduce la densidad mineral ósea e incrementa el riesgo de fractura en pacientes con

cáncer de próstata. El uso de estas terapias durante largos periodos de tiempo contribuye a la morbilidad asociada a esta terapia⁴⁷.

Para la osteoporosis asociada a terapia de deprivación androgénica están aprobados tanto los bisfosfonatos como el denosumab¹⁶. Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en el que se comparó el ácido alendrónico con el denosumab y ambos tuvieron eficacia similar en el tratamiento de osteoporosis asociada a TDA. Sin embargo, el denosumab mostró un mayor aumento de la densidad mineral ósea y de los marcadores de recambio óseo que el ácido alendrónico, además de menor tasa de fracturas vertebrales nuevas⁴⁸.

1.7 Justificación

Existe una elevada incidencia de cáncer de próstata y de osteoporosis, asimismo las consecuencias de la osteoporosis tienen una elevada mortalidad y morbilidad. En los últimos años se han realizado varios estudios para encontrar estrategias de evaluación de salud ósea y tratamiento en estos pacientes. En este sentido, crear un protocolo de valoración

especializada interdisciplinaria de estos pacientes podría ayudar a aumentar la calidad de vida y disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad de estos. Asimismo, hasta el momento no existen estudios sobre la influencia del esquema de la TDA sobre la salud ósea en práctica clínica habitual. En una situación similar se encuentra el denosumab con eficacia probada en ensayos clínicos, pero con menos evidencia a nivel de práctica clínica en estos pacientes. Los estudios disponibles sobre este tema son en su mayoría ensayos clínicos controlados, no existen, en nuestro conocimiento, estudios de práctica clínica habitual. En nuestra opinión, son importantes los mismos para poder detectar la verdadera eficacia de estos tratamientos y además evaluar la interacción entre ambas intervenciones.

2 Hipótesis y objetivos de investigación

2.1 Hipótesis

De acuerdo con lo anterior, nos hemos planteado la siguiente hipótesis:

Los pacientes con cáncer de próstata tratados con terapia de deprivación androgénica sufren una disminución de su densidad mineral ósea, lo cual provoca osteoporosis y se aumenta el riesgo de sufrir fracturas óseas cuya intensidad puede ser diferente dependiendo del esquema de tratamiento utilizado. El efecto deletéreo puede ser revertido por la utilización de tratamientos antirresortivos.

2.2 Objetivo General

El objetivo principal del trabajo es estudiar en la práctica clínica real el estado metabólico óseo de pacientes con cáncer de próstata y el efecto de las diferentes pautas de tratamiento con agonistas LH-RH y del denosumab en la evolución de la densidad de mineral ósea en pacientes con cáncer de próstata con tratamiento de deprivación androgénica.

2.3 Objetivos Específicos

1. Estimar la prevalencia de osteoporosis, de osteopenia y el riesgo de fractura mediante el índice de FRAX en pacientes con cáncer de próstata en varios esquemas de TDA.
2. Estudiar cuales son los factores que influyen en el estado basal de salud ósea en pacientes con cáncer de próstata y TDA.
3. Valorar la prevalencia de déficit de vitamina D en esta población y de hiperparatiroidismo asociado.
4. Establecer la diferencia en la evolución de la masa ósea por DXA en pacientes con cáncer de próstata en TDA en régimen continuo y en régimen intermitente y relacionarlo con el uso o no de tratamiento antirresortivos con denosumab.
5. Estimar la incidencia de fracturas osteoporóticas en pacientes con cáncer de próstata durante el periodo de seguimiento.

3 Materiales y Métodos

3.1 Diseño de la investigación

Se trata de un estudio longitudinal retrospectivo de práctica clínica habitual en un hospital terciario de la comunidad de Valencia. Se creó una consulta específica para estandarizar la evaluación y tratamiento de la salud ósea de los pacientes con cáncer de próstata, remitidos por los servicios de Urología u Oncología Radioterápica. En este estudio se evaluó la salud ósea basal, los factores de riesgo de osteoporosis en los pacientes con cáncer de próstata, marcadores bioquímicos serológicos (MRO) y DMO.

La salud ósea basal fue definida por los niveles de DMO, vitamina D, PTH, calcio, beta-crosslaps (β -CTX) y factores de riesgo de fractura clínicos medidos por el índice de FRAX. Durante el seguimiento se analizó la asociación entre los valores de DMO de los dos esquemas de tratamiento con agonistas LH-RH (intermitente o continuo) y el tratamiento o no con denosumab.

Asimismo, se evaluó la evolución de la densidad mineral ósea en seguimiento a los 6, 12, 18 y 24 meses en los diferentes esquemas de tratamiento (intermitente vs. Continuo) de Ag LH-RH.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, y se efectuó siguiendo los principios y recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Todos los datos personales y clínicos de los pacientes incluidos serán protegidos de acuerdo con la normativa vigente.

3.2 Población de estudio

Nuestra población de estudio fueron los pacientes con cáncer de próstata que reciben o próximos a recibir TDA y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Remitidos por los servicios de urología y oncología radioterápica desde agosto de 2016 hasta marzo de 2018.

3.3 Criterios de Inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tratados con o que sean candidatos para recibir tratamiento con Ag LH-RH, remitidos a la consulta de reumatología para la evaluación del metabolismo óseo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presenten metástasis óseas identificadas en un estudio radiográfico de serie ósea metastásica.
- Pacientes que por sus condiciones basales precisen de tratamiento con glucocorticoides, en una dosis mayor o igual a 10 mg de Prednisona o su equivalente cada día.
- Pacientes con hipertiroidismo o enfermedades endocrinológicas que asocien aumento de riesgo de osteoporosis.
- Pacientes con incapacidad para deambular.
- Pacientes con enfermedad avanzada que sean candidatos para recibir tratamiento paliativo.

3.4 Cálculo de Tamaño Muestral

Para calcular el tamaño muestral, se ha basado en datos de diferentes estudios que han demostrado la eficacia de tratamiento con denosumab frente a placebo en pacientes con cáncer de próstata y TDA^{25,49}.

Se supone una diferencia del 6% entre el grupo sin tratamiento y el grupo tratado con denosumab y que la desviación estándar en la densitometría en

varones con osteoporosis es del 8%³² así como al menos una potencia del 80%.

El tamaño muestral requerido en esta tesis fue calculado de la siguiente manera utilizando la Ecuación Ec. (1).

$$n = \frac{2*(Z_{\alpha}+Z_{1-\beta})^2*\sigma^2}{\Delta^2} \text{ Ec. (1)}$$

donde n es el tamaño de muestra requerido, sigma es la desviación estándar y delta es la diferencia en el efecto de los grupos requeridos. Para Z_{α} , Z_{α} es una constante (establecida por convención de acuerdo con el error α aceptado y si es un efecto unilateral o bilateral) como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5 Error alfa

a-error	5%	1%	0.1%
2-lados	1.96	2.5758	3.2905
1-lado	1.65	2.33	

Para $Z_{1-\beta}$, $Z_{1-\beta}$ es una constante establecida por convención según la potencia del estudio como se indica en la Tabla 6.

Tabla 6 Error beta

Poder	80%	85%	90%	95%
Valor	0.8416	1.0364	1.2816	1.6449

Para el cálculo del tamaño muestral se aceptó un error alfa del 95% (Tabla 5) y una precisión de +/- 0,1 unidades en un contraste bilateral, para una desviación estándar del 8% de pacientes en DMO varones con osteoporosis y una diferencia entre grupos del 6%. Se obtuvo un tamaño muestral estimado de 26 pacientes en cada grupo de estudio.

3.5 Definición de variables, recogida de datos y estandarización de las práctica reumatológica y urológica

En la Tabla 7 se describen las variables del proyecto, así como el momento de su recolección.

Tabla 7 Variables del estudio

Variables demográficas	Variables clínicas*	Variables de tratamiento**	Variables analíticas*	Variables radiológicas
Sexo (visita basal)	Diagnóstico o oncológico	Tratamiento con corticoides	25(OH) vitamina D	DXA de columna lumbar, cuello femoral y cadera total

				(individualizado para cada paciente)
Edad (todas las visitas)	Fecha de diagnóstico oncológico	Suplementos de calcio	Calcio, Fósforo, Magnesio	Rx de columna lumbar AP y lateral. RX de pelvis AP (visita basal)
Peso (todas las visitas)	Antecedentes personales asociados a osteoporosis secundaria (artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica)	Suplementos de vitamina D	Albúmina	
Talla (todas las visitas)	Ingesta de alcohol actual	Inhibidores de bomba de protones (omeprazol / pantoprazol /etc.)	Parathormona (PTH)	
IMC (todas las visitas)	Hábito tabáquico actual	Ansiolíticos/antidepresivos	TSH, T4	
	Ingesta alimentaria de calcio (raciones)	Tratamiento con Denosumab	Testosterona, PSA	
	Fracturas osteoporóticas previas	Tratamiento con bifosfonatos	Fosfatasa alcalina	

	(cadera, vertebral)			
	Fracturas de cadera en padre/madre	Tratamiento con Ag LH-RH (esquema de tratamiento, fecha de la última administración)	Creatinina	
	Índice FRAX.		Beta CTX, P1NP	

* Visita basal y a repetirse en cada visita en caso de no iniciarse tratamiento antiresorptivo en la visita basal.

** Todas las visitas.

3.5.1 Práctica urológica estandarizada

Los pacientes recibieron TDA de acuerdo con la práctica habitual. Luego del diagnóstico se procedió a la estadificación con pruebas de imagen, mediante el índice de Gleason de la biopsia prostática y de forma selectiva con gammagrafía ósea, tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis o resonancia magnética multiparamétrica. De acuerdo con protocolos de la institución, los pacientes recibieron un bloqueo androgénico incompleto. La TDA consistió en acetato de leuproliida 22,5 mg subcutáneo cada 3 meses o 45 mg cada 6 meses o triptorelina 22 mg intramuscular cada 6 meses. Durante el primer mes se añadió bicalutamida, para así evitar la exacerbación de niveles de testosterona. En pacientes con cáncer

diseminado, el esquema de tratamiento (intermitente o continuo) fue decidido por el médico urólogo responsable⁵⁰. En algunos pacientes, se añadió además sesiones de radioterapia.

3.5.2 Práctica reumatológica estandarizada

Se realizó un protocolo en el Servicio de Reumatología para el estudio y el tratamiento de estos pacientes. Se prescribió suplementos de vitamina D a todos los pacientes con niveles inadecuados. Se añadió calcio si los pacientes no cumplían el requerimiento diario recomendado de acuerdo a la edad (1000 mg/día)⁵¹. El tratamiento antirresortivo se inició basándose en una evaluación individual del riesgo de fractura. Los pacientes con osteoporosis recibieron tratamiento antirresortivo con denosumab y los pacientes con osteopenia recibieron tratamiento basado en su índice de FRAX®. Si el resultado era $\geq 7,5\%$ para cualquier fractura osteoporótica o $\geq 3\%$ para fractura de cadera, se inició tratamiento antirresortivo, como se indica en la Figura 2. Este algoritmo de tratamiento fue basado de acuerdo con el esquema propuesto en las recomendaciones de la sociedad española de reumatología ¹⁶. Los demás pacientes continuaron bajo seguimiento estricto, la evaluación con DXA se repetía cada 6 o 12 meses y se revaluó la

indicación de tratamiento. En caso de iniciarse tratamiento antirresortivo, en la siguiente visita se reportaban los posibles efectos secundarios, así como el cumplimiento de este.

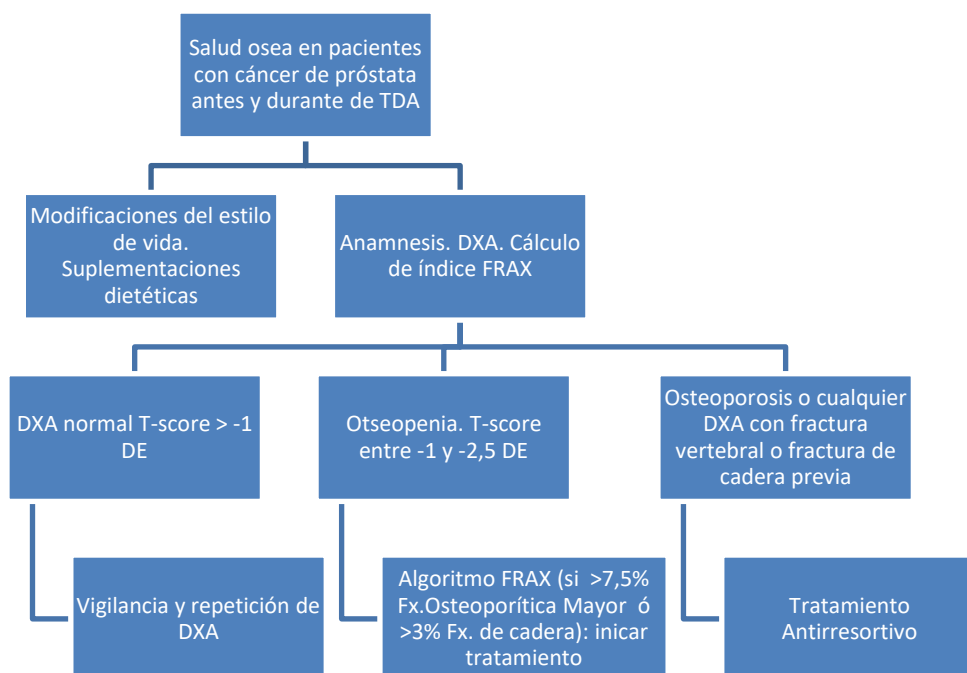


Figura 2 Algoritmo de tratamiento basado en las recomendaciones de la sociedad española de reumatología

Las fracturas vertebrales fueron evaluadas por medio de radiografías simples de columna torácica y lumbar T4-L4 tanto en la visita basal como en las visitas anuales mediante el método semicuantitativo de Genant con la siguiente escala: Grado 0 normal, Grado 1 leve pero fractura definitiva

(aproximadamente 20-25% de reducción en la altura anterior media y/o posterior y 10-20% de reducción de área), Grado 2 fractura moderada (aproximadamente 25-40% de reducción de altura y 20-40% de reducción de área), Grado 3 fractura severa (aproximadamente 40% o más de reducción de altura y área)⁵². El incremento de un punto fue considerado como nueva fractura. Cada evaluación fue realizada por dos evaluadores con experiencia, de forma independiente y si había discrepancias realizaron una lectura conjunta para alcanzar un consenso.

El tratamiento antirresortivo en pacientes con cáncer de próstata y TDA ha sido previamente estudiado. Se han realizado varios ensayos clínicos con denosumab en estos pacientes. En un ensayo clínico randomizado, multicéntrico en Italia, Francia y Suiza, se comparó denosumab con alendronato⁴⁸. Denosumab fue superior en términos de aumento de DMO luego de 2 años. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de fracturas. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), basándose en este estudio aprobó el uso de denosumab en pacientes con cáncer de próstata y TDA. En nuestra institución debido a la edad de los pacientes y a sus comorbilidades, especialmente la insuficiencia renal crónica, se prefirió el uso de denosumab.

3.6 Diseño de Grupos de Estudio

En la visita basal, o primera visita los pacientes remitidos se evaluaban en una visita en la que evaluaban los factores de riesgo de osteoporosis clínicos incluidos en el FRAX, ingesta de lácteos y se solicitaban la densitometría y la analítica sanguínea.

A efectos del estudio, se consideró como visita basal a efectos del estudio, la primera visita en la que se disponía de los resultados de la DMO y de las pruebas de analíticas sanguíneas.

Para el análisis de datos se diseñó los grupos descritos a continuación:

Para la evaluación basal se clasificaron grupos según la duración del tratamiento con agonistas LH-RH.

- Grupo 1: pacientes que habían iniciado tratamiento con agonistas LH-RH en la visita basal. Definidos como aquellos pacientes cuya primera administración se había realizado en los tres meses previos a la visita basal en los tratamientos de pauta trimestral o inferior a seis meses en los tratamientos de pauta semestral. En este grupo desde el inicio de tratamiento hasta la DMO basal existe un lapso de tiempo. En total en este grupo se incluyeron 30 pacientes.

- Grupo 2: pacientes que llevaban tratamiento previo con agonistas LH-RH con duración superior a la indicada en el grupo 1. Dentro de este grupo se distinguen dos subgrupos: pacientes con pauta continua (en total 41 pacientes) y pacientes con pauta intermitente (en total 12 pacientes). La pauta intermitente se definió como la interrupción temporal del tratamiento durante más de 4 meses en aquellos pacientes con pauta trimestral y de más de 7 meses en aquellos pacientes con pauta semestral.

Durante el seguimiento y para el análisis de datos de la evolución se clasificó los pacientes del siguiente modo:

- Grupo con tratamiento con agonistas LH-RH esquema continuo sin denosumab (en ninguna de las visitas desde la basal hasta los 24 meses se trató con denosumab y en todas las visitas se recibió tratamiento con agonistas LH-RH). En total en este grupo hubo 29 pacientes

- Grupo en esquema continuo de tratamiento con agonistas LH-RH y tratamiento con denosumab (durante todas las visitas recibieron tratamiento con agonistas LH-RH y en alguna de las visitas se pauto tratamiento con denosumab). En total en este grupo se incluyeron a 17 pacientes.
- Grupo en esquema intermitente de tratamiento con agonistas LH-RH y sin tratamiento con denosumab (en alguna de las visitas el paciente no recibió tratamiento con agonistas LH-RH, y durante el seguimiento nunca recibió tratamiento con denosumab). En total en este grupo se incluyeron a 10 pacientes.
- Grupo en esquema intermitente de tratamiento con agonistas LH-RH y en tratamiento con denosumab (en alguna de las visitas el paciente recibió tratamiento con denosumab y no recibió tratamiento con agonistas LH-RH en alguna de las visitas). En total en este grupo se incluyeron a 15 pacientes.

3.7 Proceso y análisis de datos

Para el registro de los datos se utilizó una base de datos de Microsoft Access (Microsoft, 2021), donde se crearon plantillas para recolectar los datos de forma estandarizada, tanto a nivel basal como en el seguimiento de los pacientes. El tratamiento estadístico se realizó utilizando en programa R V3.6.3 software (R, 2020).

Se realizó un estudio de estadística descriptiva usando el valor medio con la desviación estándar (DE) o medianas y rango intercuartílico, según la distribución de cada una de ellas. Los datos asimétricos, como la PTH, fueron transformados logarítmicamente. Las diferencias entre las medias de los grupos fueron examinadas usando la prueba de t-Student y fueron considerado significativos cuando tenían un valor $p < 0.05$. Para las muestras pequeñas y los datos que no seguían una distribución normal se utilizó la U de Mann-Whitney.

Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple con el T-score de la DXA de las diferentes localizaciones (columna lumbar, cuello femoral y cadera total) como la variable dependiente en la evaluación basal. La selección de variables independiente se realizó mediante una correlación seleccionando

las variables que mostraban asociación significativa con los valores T-score (rho de Spearmann < 0,05). Asimismo, se utilizó una regresión lineal para analizar la evolución del T-score por DXA, de acuerdo con el uso de tratamiento antirresortivo y el esquema de tratamiento de Ag LH-RH (intermitente vs. continuo). Para corregir la no-independencia de la observación, el modelo fue expandido incluyendo a cada paciente como un factor aleatorio. Adicionalmente, para representar la interacción de diferentes variables, se incluyeron figuras de efecto marginales junto con su respectivo intervalo de credibilidad.

3.8 Ética y buenas prácticas clínicas

El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe de Valencia (Anexo 1). Todos los procedimientos del estudio se realizaron de acuerdo con los Principios Éticos de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus revisiones posteriores. Se trata de un estudio observacional y el reumatólogo del paciente fue el responsable de la indicación del tratamiento, según la práctica clínica habitual y el esquema anteriormente mencionado en la Figura 2.

4 Resultados

4.1 Características Basales

Desde agosto de 2016 hasta marzo de 2018, se realizó el cribado a 94 pacientes de los cuales 83 fueron incluidos en el estudio al cumplir los criterios de inclusión y exclusión. La mayoría de los pacientes fueron excluidos a causa de presentar metástasis óseas. En la Figura 3 se ha representado un diagrama de flujo del seguimiento de los pacientes.

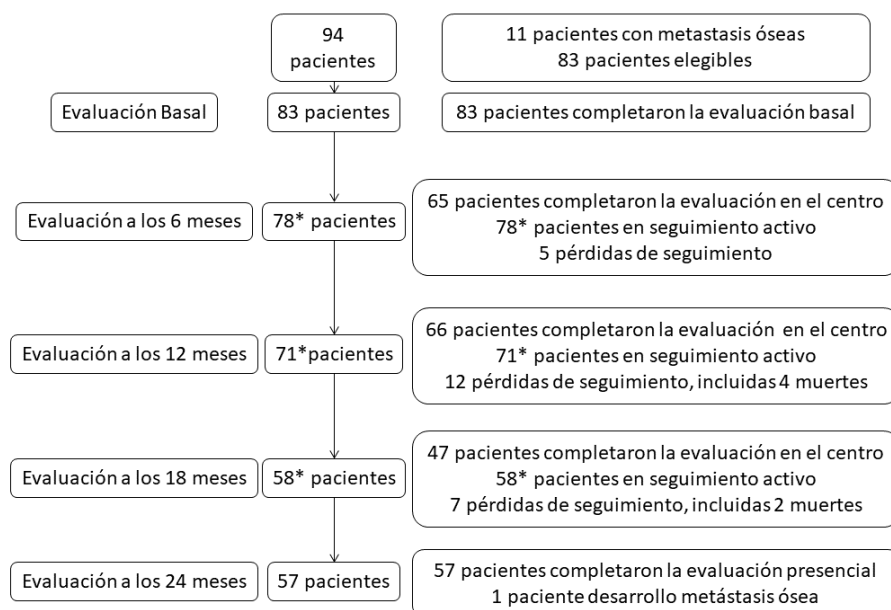


Figura 3 Diagrama de flujo de los pacientes

Las características basales de los pacientes incluidos se encuentran resumidas en la Tabla 8. La edad media de los pacientes fue de 73 (8). La edad media de los pacientes que completaron el seguimiento a 24 meses fue de $72,85 \pm 8$ DE. La media del puntaje de Gleason fue de 7 (1).

En la evaluación basal, 13 (16%) pacientes presentaron osteoporosis densitométrica y un 44 (53%) osteopenia. De los pacientes con osteoporosis por densitometría, 10 habían sido tratados previamente con agonistas LH-RH y 3 pertenecían al grupo que iniciaba tratamiento con agonistas LH-RH. El índice de FRAX fue calculado en pacientes con osteopenia y de ellos 23 (52%) presentaban un índice de FRAX mayor a 3% para fractura de cadera. De los pacientes con riesgo para fractura de cadera < 3%, ninguno tuvo un riesgo >7,5% para fractura mayor osteoporótica. Estos resultados se encuentran ilustrados en la Figura 4 a continuación:

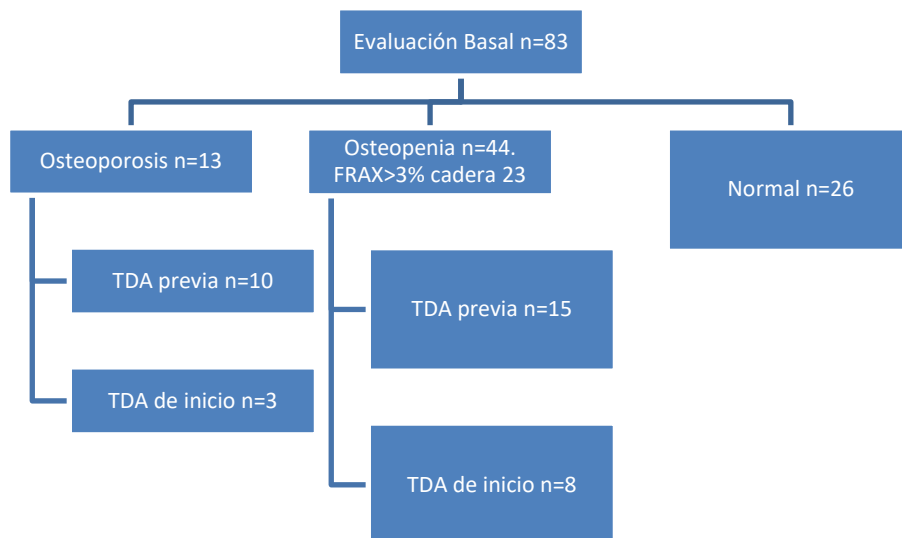


Figura 4 Esquema de distribución de la DMO medida por DXA en la visita basal. Dentro de los grupos de osteoporosis y de osteopenia se describe además el número de pacientes que recibieron TDA previa y el número de pacientes que iniciaban con la TDA.

De acuerdo con esta evaluación, 36 (43%) de 83 pacientes en la evaluación basal fueron subsidiarios de inicio de tratamiento con denosumab. De los 23 pacientes con un índice de FRAX elevado, 8 iniciaron tratamiento con agonistas LH-RH en la visita basal y 15 ya llevaban tratamiento con agonistas LH-RH. A modo de resumen se muestra continuación en la figura 5 una representación esquemática.

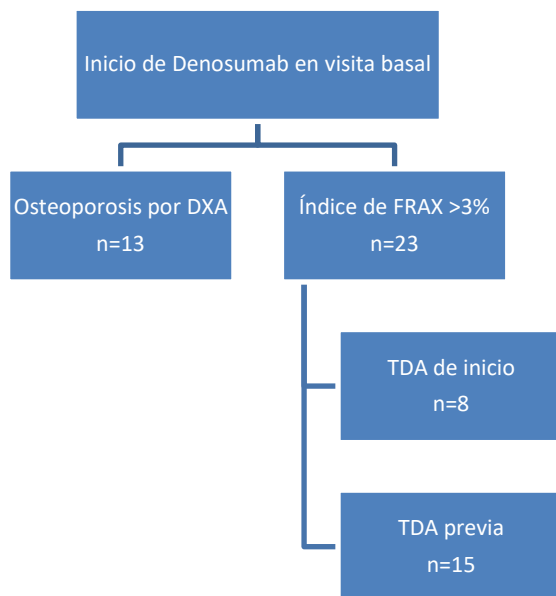


Figura 5 Esquema de distribución de los pacientes que iniciaron tratamiento con denosumab en la visita basal tanto por osteoporosis medida por DXA o por alto riesgo de fractura medido por FRAX.

Los pacientes que tuvieron indicación de tratamiento con denosumab en la visita basal se distribuyeron de la siguiente forma: 11 (37%) de 30 pacientes del grupo que inició tratamiento con agonistas LH-RH en la visita basal, 5 (42%) de 12 pacientes que llevaban tratamiento intermitente con agonistas LH-RH y 20 (49%) de 41 pacientes en tratamiento continuo.

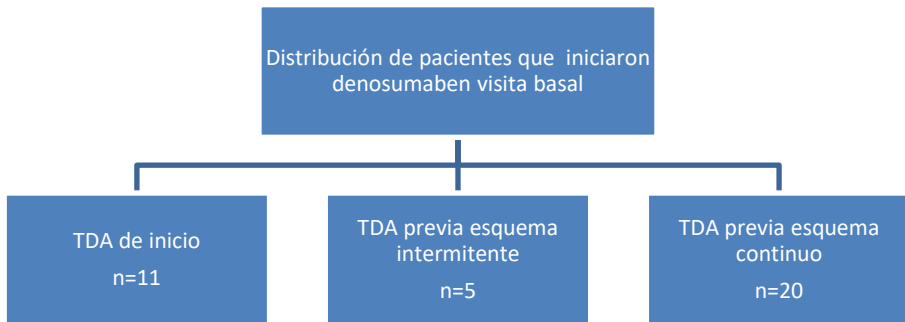


Figura 6 Esquema de distribución de los pacientes que iniciaron denosumab en la visita basal de acuerdo a si iniciaban TDA, o si llevaban tratamiento con TDA previa de esquema continuo o intermitente.

De los pacientes que no tenían indicación de tratamiento antirresortivo en la visita basal, 6 (de 47) cumplieron criterios para recibir tratamiento con denosumab durante el seguimiento, 4 de ellos en esquema continuo y 2 de ellos en esquema intermitente de agonistas LH-RH.

La media de índice de masa corporal (IMC) de los pacientes fue de 28,8 (3,98) kg/m². 15 (13%) pacientes era fumador activo y 23 (27,7%) pacientes

consumía tres o más unidades de alcohol al día. Más del 33% de pacientes presentaban por lo menos un factor de riesgo de acuerdo con el índice de FRAX. Los factores de riesgo más comunes fueron el consumo de alcohol de más de 3 unidades/día (27,7%) y ser fumador activo (13%). El 40% de pacientes consumía 2 o menos raciones de lácteos al día (Tabla 8). Solo un paciente reporto uso crónico de corticoides en dosis menor a 10 mg/día.

Un solo paciente había recibido tratamiento antirresortivo previo. El 80 % de los pacientes tenía niveles de vitamina D < 30 ng/ml y 4% presentaban un hiperparatiroidismo asociado. En los periodos de abril-septiembre (41 pacientes) la de media de vitamina D fue de 25,07 ng/ml y en los periodos de octubre a marzo (42 pacientes) la media fue de 19,05 ng/ml ($p=0,09$).

La DMO (gramo/cm²) media (DE) a nivel lumbar fue de 1,07 (0,19), el T-score fue de -0,5 (1,67). En el cuello femoral fue de 0,77 (0,14) con un T-score de -1,18 (1,08). En la cadera total de 0,91 (0,17) y el T-score de -0,67 (1,16).

Tabla 8 Características Basales de la cohorte de los pacientes.

	Evaluación Basal N=83
	Media (DE) / n (%)
Edad (años)	73 (8)
Edad de diagnóstico del tumor (años)	69 (8)
Tratamiento Antirresortivo previo	1 (1,2%)
Índice de Masa Corporal (ICM)	28,8 (3,98)
Score de Gleason	7 (1)
Gleason > 8 n (%)	25 (30%)
Densidad Mineral Ósea (DMO):	
Normal	26 (31,32%)
Osteopenia	44 (53,01%)
Osteoporosis	13 (15,66%)
Antecedente personal de fractura previa	2 (2,4%)
Antecedente de fractura de cadera en padres	8 (9,6%)
Fumador activo	15 (13%)
Consumo de alcohol (>3unidades al día)	23 (27,7%)
Estatus de Vitamina D:	
Déficit (<20ng/mL)	37 (46,25%)
Insuficiencia (20-30ng/mL)	27 (33,75%)
Rango normal (>30ng/mL)	16 (20%)
Uso crónico de corticoides	1 (1,25%)
Índice de FRAX Media para fractura osteoporótica mayor Media (DE)	5,88 (3,62)

	Evaluación Basal N=83
Índice de FRAX Media para fractura de cadera Media (DE)	2,51 (2,62)
Tratamiento previo con agonistas LH-RH n (%)	53 (63,8%)
Tratamiento previo en esquema continuo n	41
Duración del tratamiento con agonistas LH-RH en evaluación basal en esquema continuo (meses) hasta la DMO basal Media (DE)	34,79 (55,99)
Tratamiento previo en esquema intermitente (número de pacientes) n	12
Duración del tratamiento con agonistas LH-RH en evaluación basal en esquema intermitente (meses) hasta la DMO basal Media (DE)	120,67 (80,79)
Tiempo desde la última administración de agonistas LH-RH en esquema intermitente (meses) hasta la DMO basal Media (DE)	21,25 (23,29)
Pacientes que inician nuevo tratamiento con agonistas LH-RH en la visita basal n (%)	30 (36,1%)
Tiempo de inicio de inicio nuevo tratamiento con agonistas LH-RH hasta la DMO basal (meses) Media (DE)	4,85 (2,62)

4.2 Factores que influyen en la DMO basal. Estudio multivariante

Se consideraron como factores de riesgo que pueden influir en la DMO el hábito tabáquico, la diabetes mellitus, la artritis reumatoide, el índice de masa corporal, niveles de vitamina D, testosterona, b-CTX, PTH, edad y tratamiento previo con agonistas LH-RH según la descripción de apartado de diseño de grupos.

Solo un paciente llevaba tratamiento crónico de corticoides. No había pacientes con artritis reumatoide concomitante. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de DMO (T-score) en relación con el hábito tabáquico y la Diabetes Mellitus.

Tras realizar una correlación de Pearson con las variables continuas (Anexo 2), se seleccionaron la edad y los niveles de vitamina D, a los que se añadió la variable de tratamiento con agonistas LH-RH tomando como grupo de referencia el grupo de tratamiento en esquema continuo de agonistas LH-RH.

En el estudio multivariante, en cadera total la DMO basal mostró una correlación positiva con la pauta previa intermitente de agonistas LH-RH (Estimado 1,153; $p= 0,024$) respecto al grupo con tratamiento LH-RH continuo y con los niveles basales de vitamina D (Estimado 0,535; $p= 0,049$) (Figura 5). Asimismo, se mostró una correlación inversa de la DMO basal con la edad de los pacientes (Estimado -0,049; $p= 0,013$), es decir a mayor edad de los pacientes menor DMO basal presentaban. En el cuello femoral la DMO basal mostró una correlación positiva con la pauta previa intermitente de agonistas LH-RH (Estimado 1,441; $p= 0,003$) y con los niveles basales de vitamina D (Estimado 0,501; $p= 0,048$). De la misma manera, se mostró una correlación inversa de la DMO basal con la edad de los pacientes (Estimado -0,049; $p= 0,08$).

En la columna lumbar no se encontró ninguna correlación de la DMO basal con los niveles basales de vitamina D o la pauta previa de agonistas LH-RH o la edad de los pacientes (Tabla 9) (Anexo 1).

El T-score (DE) a nivel de cadera total en el grupo con tratamiento con agonistas LH-RH de esquema continuo fue de -0,75 (1,09), mientras que en el grupo con tratamiento intermitente fue de -0,45 (1,73,) ($p>0,05$).

El T-score (DE) a nivel de cuello femoral en el grupo con tratamiento con agonistas LH-RH de esquema continuo fue de -1,23 (1,1), mientras que en el grupo con tratamiento intermitente fue de -0,79 (1,44) ($p>0,05$).

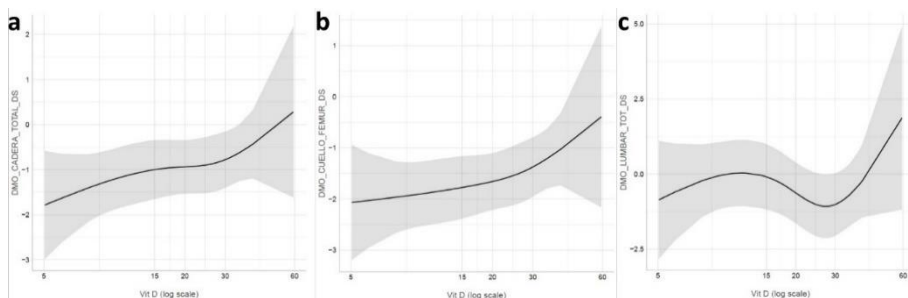


Figura 7 Relación de niveles de vitamina D basales y DMO basal

Tabla 9 Estudio multivariante de relación entre la DMO basal y niveles de Vitamina D basales, edad y pauta intermitente de agonistas LH-RH

	Cadera Total		Cuello Femoral		Columna Lumbar	
	Estimado	Valor p	Estimado	Valor p	Estimado	Valor p
Vitamina D	0,535	0,049	0,501	0,048	0,41	0,327
Pauta Intermitente de agonistas LH-RH*	1,153	0,024	1,441	0,003	-0,615	0,406
Edad	-0,049	0,013	-0,049	0,008	-0,011	0,701

*en comparación con el grupo de tratamiento de pauta continua de agonistas LH-RH.

4.3 Evolución de la densidad mineral ósea

Durante el seguimiento de los pacientes, se realizó un análisis de la evolución de la DMO de acuerdo con el esquema de TDA (continuo o intermitente). En este análisis multivariante se toma en cuenta el tiempo de uso de la TDA.

A pesar de que se observa una tendencia a una mejor evolución de la DMO en el grupo de pacientes con tratamiento en pauta intermitente de agonistas LH-RH respecto al grupo con tratamiento continuo, los resultados no alcanzaron significación estadística durante el periodo de dos años de seguimiento (Figura 6 a. b. y c.) (Anexo3). En la figura 6 las líneas sólidas de color rojo muestran la evolución media de la DMO del grupo de pacientes en esquema intermitente de TDA evaluado en cada visita a lo largo del periodo de seguimiento (24 meses), las líneas sólidas de color azul muestran la evolución media de la DMO del grupo de pacientes en esquema continuo de TDA evaluado en cada visita a lo largo del periodo de seguimiento.

El tratamiento con denosumab durante el seguimiento sí se asocia a una mejor evolución en la DMO en las tres localizaciones; en cuello de fémur (Estimado 0,011; $p= 0,048$), cadera total (Estimado 0,015; $p= 0,024$) y en columna lumbar (Estimado 0,017; $p= 0,039$) (Figura 7 d. e. y f.) (Anexo 4).

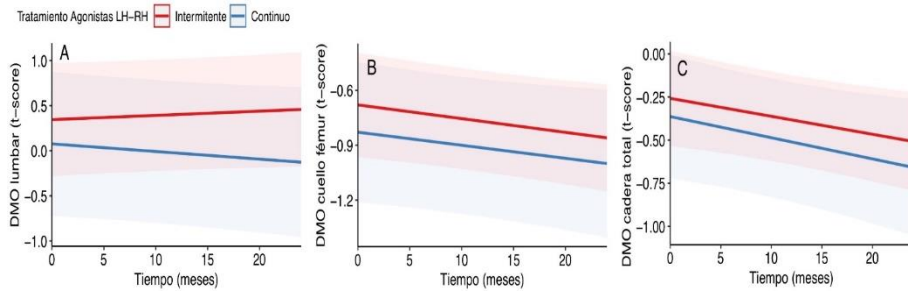


Figura 8 Relación entre la DMO y el esquema de tratamiento de agonistas LH-RH (Continuo o intermitente). a. DMO columna lumbar. b. DMO cuello femoral. c. DMO cadera total.

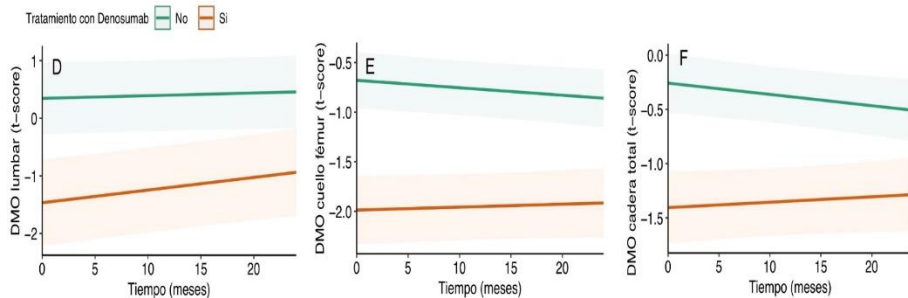


Figura 9. Relación entre la DMO y el tratamiento con denosumab (con tratamiento o sin tratamiento) d. DMO columna lumbar. e. DMO cuello femoral. f. DMO cadera total.

Todos los pacientes que no fueron candidatos de recibir tratamiento con denosumab, tanto en esquema continuo como en esquema intermitente en el último control por DXA mostraron pérdida de masa ósea en todas las localizaciones. En los pacientes que no llevaron tratamiento con denosumab y se encontraban en esquema continuo de agonistas LH-RH en el último control densitométrico se observó una pérdida de -2,49% (7,16) en columna

lumbar; de -0,44% (5,6) en cuello femoral y de -2,48% (7,39) en cadera total. En los pacientes que no llevaron tratamiento con denosumab y se encontraban en esquema intermitente de agonistas LH-RH en el último control densitométrico se observó una pérdida de -0,15% (7,95) en columna lumbar; de -0,85% (6,59) en cuello femoral y de -2,47% (11,41) en cadera total.

Por otra parte, todos los pacientes que recibieron tratamiento con denosumab que se encontraban tanto en esquema intermitente, como en esquema continuo de agonistas LH-RH aumentaron su masa ósea medida por DXA en todas las localizaciones, comparados con los pacientes que no recibieron tratamiento con denosumab y se encontraban en esquema continuo de tratamiento LH-RH. En los pacientes con tratamiento agonistas LH-RH en esquema intermitente y con tratamiento con denosumab se observó un aumento de 0,61% (7,35) en columna lumbar, de 2,86 % (2,03) en cuello femoral resultado estadísticamente significativo y de 2,91% (5,59) en cadera total resultado estadísticamente significativo. En los pacientes en esquema continuo de agonistas LH-RH se observó un aumento de 3,05% (8,83) en columna lumbar, estadísticamente significativo de 1,06 % (8,09) en cuello femoral y de 2,44% (8,17) en cadera total resultado estadísticamente significativo (Tabla 10).

Durante el seguimiento, en el análisis estadístico se analizaron otras variables que pueden influir en la evolución de la DMO. No se encontró relación estadísticamente significativa con el IMC, tampoco con la edad en las tres localizaciones (Anexo 4).

Tabla 10 Evolución de la DMO durante el seguimiento.

Tratamiento	DMO Columna Lumbar	DMO Cuello femoral	DMO Cadera Total
En tratamiento con denosumab			
Agonistas LH-RH Intermitente n= 15	0.61% (7.35)	2.86% (2.03) *	2.91 % (5.59) *
Agonistas LH-RH Continuo n= 17	3.05% ((8.83) *	1.06% (8.09)	2.44 % (8.17) *
Sin tratamiento (denosumab)			
Agonistas LH-RH Intermitente n= 10	- 0,15% (7,95)	-0,85% (6,59)	-2,47% (11,41)
Agonistas LH-RH Continuo n= 29	- 2,49% (7,16)	-0,44% (5,6)	-2,48% (7,39)

Test t- student

*p<0,05 respecto al grupo en tratamiento continuo de agonistas LH-RH sin tratamiento denosumab

4.4 Adherencia al tratamiento

Se realizó un estudio post-hoc, para evaluar las características de los pacientes que recibieron tratamiento antirresortivo sobre la adherencia al mismo. Se encontró que el 36,36% de los pacientes que estaban al inicio en el grupo continuo de agonistas LH-RH tuvieron un retraso o un abandono del

tratamiento antirresortivo cuando se cambiaron al régimen de tratamiento intermitente de agonistas LH-RH.

4.5 Fracturas

En la evaluación basal un paciente reportó en sus antecedentes personales una fractura de cadera. Además, en fracturas la visita basal, se descubrió mediante RX del Columna Lumbar anteroposterior y lateral un paciente con fractura vertebral con puntuación de Genant 1. Durante el seguimiento, esta fractura no progresó en su puntuación Genant. De estos pacientes, el primero se encontraba en el grupo que ya llevaba tratamiento con agonistas LH-RH y el otro paciente iniciaba tratamiento con agonistas LH-RH en la visita basal.

Durante el periodo de seguimiento, no se reportaron fracturas en ninguno de los pacientes.

4.6 Marcadores serológicos de metabolismo óseo.

Durante el periodo de seguimiento, en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento antirresortivo no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la evolución de la DMO medida por DXA y los valores de PTH, β -CTX, oP1NP.

5 Discusión de los Resultados

5.1 Características Basales

Las características basales de nuestros pacientes se encuentran en concordancia con otras cohortes publicadas de pacientes con cáncer de próstata sin metástasis óseas. En nuestra cohorte de pacientes, en la evaluación basal se registró 51% de osteopenia y 16% de osteoporosis detectada por DXA. En el año 2012, en la comunidad Valenciana se creó un registro de la prevalencia de factores de riesgo de fractura y de tratamientos osteoporóticos, en hombres y mujeres mayores de 50 años, la cohorte ESOSVAL⁵³. Se reportó en una muestra de 5,275 hombres un 52,4% de osteopenia y un 14,9% de osteoporosis densitométrica. Estos datos reportados son similares a nuestros hallazgos. Asimismo, en un registro de 83 pacientes con cáncer de próstata sin enfermedad metastásica en Galicia, se determinó que en DXA de cuello femoral el 8,9% presentaba osteoporosis y el 54% osteopenia⁵⁴.

En un estudio español longitudinal prospectivo en dos fases con cohorte de 150 pacientes españoles con cáncer de próstata se demostró que antes del inicio de TDA el 6% presentaron osteoporosis por DXA⁵⁵. Esta proporción es

menor que la encontrada en nuestro estudio; sin embargo, las características basales de estos pacientes difieren en algo a la de nuestra cohorte de pacientes. Nuestros pacientes eran de mayor edad y menor IMC. Ambas características son factores de riesgo importante en la osteoporosis.

Además, en la fase de seguimiento telefónico a 8.5 años, solo se identificó una fractura en estos pacientes. Como conclusiones se destacan que en pacientes con TDA la mayor pérdida de masa ósea ocurren durante el primer año de tratamiento y que cuando el tratamiento no dura más de 2 años el riesgo de fractura es bajo ⁵⁵. Estos datos son similares a los hallazgos encontrados en nuestro estudio, en el cual no hubo ninguna fractura a dos años de seguimiento.

Existe evidencia que sugiere que el cáncer de próstata por sí mismo pudiera resultar en un remodelado óseo incrementado. Existen varias teorías propuestas para explicar este fenómeno. Existe evidencia que existe un recambio óseo aumentado, probablemente por un ligero incremento en la actividad de PTH ⁵⁵. Existen también otras citoquinas que podrían estar implicadas como el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). La expresión de proteína relacionada a la PTH (PTHrP) por células de cáncer de próstata, ha demostrado que induce TGF- $\beta 1$. El TGF- $\beta 1$ ha demostrado que

aumenta la expresión de osteoprotegerina⁵⁷. Otro mecanismo propuesto es que existe una limitación del remodelado óseo por una liberación anormal de hormonas y factores paracrinos involucrados en la actividad osteoclástica y osteoblástica^{58,59}. Hussain et al. en su estudio con 174 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado que requerían TDA encontraron que el 42% presentaba osteoporosis densitométrica antes del inicio de la terapia hormonal. Este hallazgo fue comparado con hombres sanos del mismo rango de edad, lo que sugiere que la prevalencia de osteoporosis es más elevada antes del inicio de TDA⁵⁹. La media de edad de los pacientes fue de 74,6 años, que es comparable con la de nuestra cohorte. Los autores utilizaron una medición de DMO por DXA de radio y cubito distal. Cabe recalcar que los pacientes presentaban cáncer de próstata avanzado y algunos presentaban metástasis, lo que podría explicar el mayor porcentaje de osteoporosis encontrado con respecto a nuestra cohorte.

Con relación a los factores de riesgo de osteoporosis en nuestro estudio los factores de riesgo clínico más comunes fueron el consumo de alcohol y el tabaquismo activo. Estos factores de riesgo fueron también los más prevalentes en un metaanálisis realizado por Sharma et al.¹⁴.

El índice de FRAX es una herramienta útil para detectar a pacientes de alto riesgo de fractura de cadera cuando se añade el T-score de esta localización. En nuestra cohorte de pacientes el índice de FRAX nos permitió detectar hasta 2/3 de los pacientes con alto riesgo de fractura de cadera, todos ellos con un riesgo de fractura de cadera $\geq 3\%$. No detectamos ningún paciente en riesgo para fractura osteoporótica mayor. Este hallazgo es importante considerando que en España el nivel corte de tratamiento para fractura osteoporótica mayor es mayor al 10% sin valores de DXA o mayor a $>7,5$ si se utiliza DXA ¹⁶, que es un umbral inferior a otras guías que lo sitúa en el 20%⁶⁰. Cabe destacar que el índice de FRAX no ha sido validado en hombres con cáncer de próstata en tratamiento con agonistas LH-RH. Sin embargo si se han realizado estudios que recomiendan su uso en estos pacientes^{14,61}. Saylor et al. demostraron que utilizar el índice FRAX permitía identificar a más pacientes con alto riesgo de fractura comparándolo con la utilización de DXA sola⁶².

5.2 Factores que influyen en la DMO basal. Estudio multivariante

5.2.1 Niveles de vitamina D basal y DMO basal

En la evaluación basal, un número elevado (80%) de los pacientes presentaron niveles inadecuados de vitamina D (<30 ng/mL). Este dato, per se demuestra que la evaluación de salud ósea en los pacientes con cáncer de próstata aún no se lleva a cabo de manera rutinaria. Incluso una sencilla estimación analítica con su apropiada suplementación no ocurre con la rapidez que debería en estos pacientes. Este resultado es concordante con los resultados encontrados en la comunidad de Galicia, donde se encontró que el 98,8% de pacientes presentaban niveles de vitamina D por debajo de lo normal⁵⁴. Esto supone un problema de salud importante, especialmente en pacientes en riesgo de osteoporosis. Los resultados en Galicia indican mayor proporción de déficit de vitamina D, quizás pueda deberse a la localización geográfica de la comunidad Valenciana y a la mayor exposición solar. En un estudio de Olmos, et al. con una cohorte de 1181 (657 hombres) se encontró que el 83% de los participantes tenían niveles inadecuados de vitamina D. Asimismo, se encontró una diferencia estacional importante, con niveles más elevados en verano y otoño, siendo este un hallazgo

estadísticamente significativo⁶³. En nuestros pacientes hubo diferencias en cuanto a los niveles de vitamina D y la época del año, los niveles más altos se detectaron en el periodo de abril a septiembre, lo que tiene relación con la exposición solar, sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos ($p=0,09$).

En nuestra cohorte de pacientes existe una asociación entre niveles basales de vitamina D mayor a 30 ng/mL y T-scores más altos en la evaluación basal DXA. Esta relación se detectó en cuello femoral y cadera total con resultados estadísticamente significativos, pero no en columna lumbar. Estos resultados son similares a la relación encontrada por Olmos et al⁶³. Los autores sugieren que estos niveles serían necesarios para prevenir un hiperparatiroidismo secundario y la consecuente pérdida de masa ósea. Esta recomendación estaría de acuerdo con la fundación internacional de osteoporosis (IOF) y la sociedad de endocrinología de estados unidos de América^{64,65}.

Existe controversia en cuanto a los niveles adecuados de vitamina D. Los niveles más conservadores indican que niveles de vitamina D entre 10-12 ng/mL pueden suponer riesgo para la salud ósea⁶⁶. Macdonald et al. encontraron que la suplementación de vitamina D, podría resultar con

niveles más altos en DMO. Sin embargo, el umbral propuesto son niveles mayores a 30ng/mL. Niveles superiores de vitamina D supondrían poco o ningún efecto en DMO⁶⁷.

En 2005, en un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados sobre la prevención de fracturas no vertebrales y la suplementación de vitamina D en adultos mayores de 60 años, se encontró que el efecto anti-fractura de la vitamina D inicia con niveles de al menos 30 ng/mL⁶⁸.

En otro estudio publicado por Dawson-Hughes et al. con una cohorte de 389 hombres y mujeres mayores de 65 años, observó que la suplementación de calcio y vitamina D se asoció a una reducción moderada de masa ósea en CF, CL además redujo la incidencia de fracturas no vertebrales durante el periodo de seguimiento de 3 años⁶⁹.

En el estudio Decaylos II, una combinación de suplementación con calcio y vitamina D asoció un resultado beneficioso en cuanto a aumento de DMO y a disminución de fracturas. Los autores lo atribuyeron a un hiperparatiroidismo secundario reversible que a su vez se asocia a una osteomalacia incipiente y una vez corregido podría llevar a una menor pérdida de masa ósea⁷⁰. Se debe aclarar que este estudio fue realizado exclusivamente con mujeres posmenopáusicas.

En otro estudio de mujeres posmenopáusicas con fracturas se observó que sin importar el mecanismo de fractura (bajo o alto impacto), se asociaba a niveles inadecuados de vitamina D. Los autores postularon que el déficit de vitamina D podría resultar en osteopenia y osteomalacia, lo que empeoraría una osteoporosis. Asimismo, se explica que el déficit de vitamina D se relaciona con debilidad muscular, conllevando a un aumento de riesgo de caídas y eventualmente a fracturas⁷¹.

Sin embargo, existen también metaanálisis, en los cuales no queda claro el beneficio de la suplementación de vitamina D sola, es decir sin suplementos de calcio, en cuanto a términos de aumento de masa ósea y prevención de fracturas^{72,73}.

Específicamente en pacientes con cáncer de próstata, Planas et al. reportaron una asociación positiva entre la ingesta diaria de calcio y la DMO. Además se reportó en general, que la ingesta diaria de calcio en el 93% de la cohorte de pacientes no era adecuada y recomendaban su sustitución⁷⁴. Sin embargo, el 60% de nuestros pacientes tenían una ingesta diaria adecuada de calcio. Además, durante la evaluación basal, tras recibir recomendaciones

nutricionales, la mayoría de los pacientes incrementó la ingesta de calcio en la dieta.

A pesar de que no se puede determinar una relación causal entre los niveles basales de vitamina D y la DMO basal en nuestros pacientes, sí parece indicar un nivel más bajo de salud ósea de partida. s. De la misma manera, en un metaanálisis que incluyó a 7 estudios, Song et al. encontraron que niveles elevados de vitamina D se asociaron a una reducción en la mortalidad por cualquier causa en pacientes con cáncer de próstata. Cada incremento de 8 ng/mL de vitamina D, se asoció con una disminución de 9% de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad específica por cáncer de próstata⁷⁵. Por esta razón y además porque se tratan de paciente de riesgo, los niveles inadecuados de vitamina D deben ser suplementado.

Estos datos unidos al efecto sobre el metabolismo óseo sugieren que mantener unos niveles de al menos 30 ng/mL en pacientes con mayor riesgo de fractura puede ser conveniente, aunque exista discusión en la literatura al respecto. La Fundación Nacional de Osteoporosis (IOF por sus siglas en inglés) en su posicionamiento en cuanto a suplementación de vitamina D en adultos mayores, refiere que la eficacia de las dosis mayores a 800 UI/día

para fracturas y de 1000 UI/día para caídas aún no se han evaluado en ensayos clínicos controlados por lo que es prematuro recomendarlas para todos los adultos mayores. Sin embargo, 8 de 10 de sus miembros sugirieron un nivel de 30 ng/mL como adecuado para adultos mayores y tan solo dos sugirieron niveles entre 20-30 ng/mL⁶⁴. El Instituto de Medicina (IOM por sus siglas en inglés) expresó su posicionamiento frente a las recomendaciones acerca de la vitamina D de la sociedad de endocrinología, en el cual se recalca la importancia de la suplementación en pacientes con riesgo, aunque no en población general. Además, al tomar en cuenta la literatura sobre la absorción de calcio, la DMO, la osteomalacia y el raquitismo, no se encontró beneficio adicional de niveles sobre 20 ng/mL y se observó un efecto meseta entre 12-16 ng/mL⁷⁶.

5.2.2 Edad y pauta previa de agonistas LH-RH

El pico de la masa ósea ocurre entre los 25 y 30 años. La pérdida de la masa ósea a partir del pico es un fenómeno natural⁷⁷. Se estima que las mujeres pierden cerca del 35% de hueso cortical y 50% de hueso trabecular desde la tercera década⁷⁷. Se estima que los hombres tienen una pérdida del 1% de la DMO anualmente²⁴. En nuestro estudio la edad mostro una correlación

inversa a la DMO en nuestra cohorte de pacientes, es decir mientras mayor era la edad de los pacientes menor era su DMO.

Los pacientes con pauta de agonistas LH-RH de forma intermitente previo al estudio se asoció a mejores niveles de DMO en comparación con los pacientes que llevaban la pauta continua. A largo plazo, el esquema de tratamiento intermitente parece ser beneficioso para la salud ósea. Este efecto ha sido observado en estudios, se cree que en los periodos de recuperación hormonal, el hueso también se recupera y por lo tanto la pérdida de masa ósea es menor en estos pacientes³⁴.

5.2.3 Columna Lumbar

En nuestros pacientes, a nivel basal en la columna lumbar no se encontraron factores que influyan en la densitometría. Este hallazgo podría ser debido a la edad de nuestros pacientes, la cual se asocia a una elevada presencia de artrosis en la zona lumbar. La artrosis en CL puede llevar a una falsa interpretación e incluso a una estabilización de los resultados de DMO medida por DXA, debido a que los osteofitos son sobreestiman la cantidad de calcio. El efecto de los cambios degenerativos a nivel de columna lumbar, incluso también de la calcificación de grandes vasos como la aorta en la falsa

interpretación de la DMO medida por DXA ha sido previamente reportado^{34,78}. En un estudio, se reportó que hasta el 50% de hombres con osteopenia y el 20% con osteoporosis fueron falsamente diagnosticado debido a la presencia de osteofitos⁷⁹. Asimismo, a medida que la edad se incrementa se aumenta la posibilidad de encontrar calcificaciones aórticas, se cree que hasta el 30% de pacientes mayores de 65 años presentan este fenómeno⁸⁰.

5.3 Evolución de la densidad mineral ósea con relación a esquema de terapia de deprivación androgénica y uso de tratamiento antirresortivo con denosumab

En el grupo de pacientes bajo esquema de tratamiento con agonistas LH-RH (continuo o intermitente) que no precisaron tratamiento antirresortivo se observó una disminución de la DMO en DXA. Estos hallazgos son similares a los encontrados por otros autores. Varios estudios han confirmado la pérdida de masa ósea asociada a tratamiento con TDA^{34,81}. Yaturo et al. reportaron que la localización más afectada en cuanto a pérdida de masa

ósea asociada a tratamiento de TDA es la cadera total, haciendo éste el sitio más adecuado para la monitorización de estos pacientes.

En nuestra cohorte, los pacientes que precisaron tratamiento con denosumab tuvieron una mejoría en la DMO durante el seguimiento en las tres localizaciones (CF, CT y CL). Varios estudios han demostrado que el tratamiento antiresortivo mejora la evolución de la masa ósea en pacientes bajo tratamiento con agonistas LH-RH⁸¹. En un ensayo doble ciego, randomizado, con seguimiento a 3 años, con 1468 pacientes con cáncer de próstata sin metástasis óseas, se comparó la eficacia de denosumab vs. Placebo. El uso de denosumab se asoció a aumento de masa ósea en todas las localizaciones medidas por DXA (CL, CT y radio distal). Asimismo, se determinó una reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales⁴⁷. Nuestros resultados en práctica clínica habitual están en concordancia con estos resultados.

En nuestra cohorte de pacientes, durante los dos años de seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con pauta continua o intermitente de agonistas LH-RH sin tratamiento con denosumab. Esto podría explicarse debido a que es un estudio en práctica clínica habitual y que el esquema de tratamiento variaba y algunos pacientes

que llevaban pauta continua cambiaban a pauta intermitente. Existen datos sobre la intermitencia de agonistas LH-RH y sus beneficios a nivel de salud ósea. Esto podría deberse a que el hipogonadismo producido es transitorio y que cuando los niveles hormonales se recuperan, la pérdida de masa ósea podría ser revertida. En un estudio con pacientes con cáncer de próstata sin metástasis óseas Yu et al. mostraron también una recuperación y una estabilización de la DMO en pacientes con tratamiento intermitente⁸². Este estudio reveló además que la mayor pérdida de masa ósea ocurrió durante los periodos tempranos de tratamiento y que los cambios más tardíos no fueron significativos. En otro estudio con pacientes con cáncer de próstata sin metástasis óseas en tratamiento con agonistas LH-RH en esquema intermitente, se evidenció una disminución en la DMO durante los primeros 9 meses. Sin embargo, una pérdida más significativa fue compensada por la recuperación en los niveles de testosterona⁸³. Estos beneficios no fueron encontrados en este estudio. Esto podría deberse al periodo de seguimiento, 24 meses es un periodo de seguimiento relativamente largo. Sin embargo, estas diferencias podrían observarse conforme pase el tiempo. Por otra parte, en práctica clínica real interaccionan múltiples factores de riesgo y decisiones terapéuticas, que en el caso de del tratamiento de la osteoporosis se basan en la DMO y podrían explicar que no se detecten diferencias en la

evolución de la masa ósea entre las dos pautas de tratamiento con agonistas LH-RH. De hecho, cuando se utiliza el índice de FRAX con el valor de la DMO, el factor de riesgo hipogonadismo no parece impactar el valor del FRAX⁶¹.

5.4 Adherencia al tratamiento antirresortivo

Se realizó un análisis post-hoc de la adherencia de denosumab. Se reportó hasta un 36% de pacientes en este grupo que admitió saltarse o retrasar la dosis de denosumab. En su mayoría esto fue causado por una confusión; los pacientes entendieron de manera errónea que, al hacer intermitencia en la TDA, el tratamiento antirresortivo debía pausarse también.

La pérdida de masa ósea e incluso la ocurrencia de fracturas vertebrales luego de la discontinuación de tratamiento con denosumab ha sido reportada. En un estudio con mujeres posmenopáusicas tras discontinuación de tratamiento con denosumab se reportó una disminución de T-score en DXA de -8,1% en CL, -6% en CF y -8,4% en CT, asimismo se reportaron nuevas fracturas por fragilidad⁸⁴.

El retraso en la administración de denosumab se ha reportado. En un estudio, basado en historial médico electrónico, se reportó que hasta el 60%

de pacientes retrasaron por lo menos una dosis más de 4 meses. Además, se demostró que intervalos de tiempo entre la administración de dosis de denosumab es más largos se asociaban a una respuesta subóptima en el aumento de masa ósea⁸⁵. En este sentido sería conveniente el recordar a los pacientes la importancia y el beneficio de una buena adherencia al tratamiento, se podrían implementar varias estrategias para potenciar el beneficio de los tratamientos; por ejemplo, con un recordatorio por medio de la consulta telefónica de enfermería.

5.5 Sesgos y limitaciones

Este estudio presenta limitaciones. En primer lugar, este es un estudio retrospectivo, basado en práctica clínica habitual. Asimismo, dependiendo del esquema de tratamiento de agonistas LH-RH y los resultados de la DMO así como otros factores de riesgo, los pacientes fueron seguidos en intervalos de 6 o 12 meses. Se reportaron pérdidas de seguimiento en algunos pacientes debido a un cambio de centro en urología o en oncología radioterápica. El esquema de tratamiento de agonistas LH-RH no fue aleatorio sino decidido de acuerdo con la evolución individual de cada

paciente. Otra limitación es que no todos los pacientes alcanzaron los 24 meses de seguimiento, aunque se utilizó el tiempo en el análisis estadístico.

Asimismo, se producen múltiples interacciones entre los tratamientos derivadas de la toma de decisiones de cada servicio basadas en la evaluación de cada paciente, lo que podría explicar la dispersión de los resultados en cada grupo.

Otra limitación es el tamaño de la muestra, sobre todo de los pacientes con esquema intermitente de agonistas LH-RH. El esquema de tratamiento de TDA fue decisión del servicio de urología. Por último, aunque el periodo de seguimiento de 24 meses es largo, creemos que un periodo más largo podría aportar más información sobre la evolución de la DMO. Por otra parte, el diseño del estudio es muy conservador y disminuye la potencia para detectar los efectos del efecto de la pauta intermitente y del tratamiento con denosumab.

A pesar de todos los sesgos, el estudio ofrece información que puede ser útil sobre la eficacia en práctica clínica habitual, que no es igual a la reportada en ensayos clínicos estandarizados. Esta información es difícil recogerla de manera individual.

6 Conclusiones

En la evaluación basal un número muy elevado de pacientes (80%) presentaba niveles inadecuados de vitamina D y 43% presentaban alto riesgo de fractura, demostrando que la evaluación ósea en pacientes con cáncer de próstata aún no se realiza de manera rutinaria.

El índice de FRAX puede ser una herramienta útil para detectar pacientes con alto riesgo de fractura en ambos grupos de pacientes con TDA. En nuestro grupo de pacientes con cáncer de próstata un elevado porcentaje presentaba un alto riesgo elevado de fractura de cadera, medido por el índice de FRAX (superior al 3%).

A nivel basal, en nuestro estudio la vitamina D es importante en el metabolismo óseo y niveles superiores a 30 ng/mL parecen estar correlacionados con una DMO más elevada. Otros factores que se asocian a la DMO a nivel basal son: la edad y el tratamiento previo en pauta intermitente de agonistas LH-RH.

Durante el seguimiento a 24 meses, el tratamiento con denosumab se asocia a aumento de la DMO en todas las localizaciones. El tratamiento con denosumab fue efectivo en reducir la pérdida de masa ósea en este grupo

de pacientes. Los pacientes bajo esquema continuo con agonistas LH-RH mostraron una evolución negativa de la DMO, aunque el efecto beneficioso del esquema intermitente fue difícil de detectar en práctica clínica habitual.

8 Referencias Bibliográficas

1. Rosen CJ. The Epidemiology of Osteoporosis [Internet]. Endotext. 2020.
2. Sozen T, Ozisik L, Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar 1;4:46–56.
3. Robinson MD, Toth CA, Lo JY, Farsiu S. Efficient Fourier-Wavelet Super-Resolution. *IEEE Trans Image Process*. 2010 Oct;19:2669–81.
4. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos*. 2013 Dec 11;8:136.
5. Valdés C, Carbonel C, Martín J. Guía de Buena Práctica Clínica en osteoporosis [Internet]. 2004. 23 p.
6. Choksi P, Jepsen KJ, Clines GA. The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018 Dec 29;4:12.
7. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.ª versión actualizada 2014). *Rev Clínica Española*. 2015 Dec;215:515–26.
8. Romero Barco CM, Manrique Arijia S, Rodríguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin*. 2012;8:149–52.
9. Sandhu SK, Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol*. 2011 Dec;64:1042–

- 50.
10. Kasper, Dennis L. Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo JLJ y JL. No Title. In: Principios de Medicina Interna. 19 Edición. Editorial:MC GRAW HILL CASTELLANO; 2016.
 11. Azagra R, Zwart M, Aguyé A, Martín-Sánchez JC, Casado E, Díaz-Herrera MA, et al. Fracture experience among participants from the FROCAT study: What thresholding is appropriate using the FRAX tool? *Maturitas*. 2016 Jan;83:65–71.
 12. Dagan N, Cohen-Stavi C, Leventer-Roberts M, Balicer RD. External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: retrospective cohort study. *BMJ*. 2017 Jan 19;i6755.
 13. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:1–8.
 14. Sharma A, Sinha RJ, Singh V, Garg G, Agarwal S, Pandey S. Implications of the fracture risk assessment algorithm for the assessment and improvement of bone health in patients with prostate cancer: A comprehensive review. *Turkish J Urol*. 2019;45:245–53.
 15. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The Assessment of Fracture Risk. *J Bone Jt Surgery-American Vol*. 2010 Mar;92:743–53.
 16. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al.

- Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clínica*. 2019 Jul;15:188–210.
17. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020 Dec 19;15:59.
 18. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Oct 19;17:1726–33.
 19. Organization WH. Who Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis At Primary Health. World Heal Meet Rep Brussels, Belgium, 2004. 2007;May:1–13.
 20. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992 Nov;2:285–9.
 21. Mirza F, Canalis E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:R131–51.
 22. Harper KD, Weber TJ. SECONDARY OSTEOPOROSIS. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Jun;27:325–48.
 23. Willson T, Nelson SD, Newbold J, Nelson RE, LaFleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: A review of the recent literature. *Clin Epidemiol*. 2015;7:65–76.
 24. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in Men. *Endocr Rev*. 2008 Jun 1;29:441–64.
 25. Smith MR. Treatment-Related Osteoporosis in Men with Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12:6315s-6319s.
 26. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.

- Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68:394–424.
27. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. *Soc Española Oncol Médica*. 2020;36.
 28. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer : what do we really know ? 2008;5.
 29. Taxel P, Faircloth E, Idrees S, Van Poznak C. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Women With Breast Cancer and Men With Prostate Cancer. *J Endocr Soc*. 2018;2:574–88.
 30. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361:745–55.
 31. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JANM, et al. Bone Loss following Hypogonadism in Men with Prostate Cancer Treated with GnRH Analogs. 2002;87:3656–61.
 32. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Patients with Prostate Cancer. 2007;0–4.
 33. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jan 13;352:154–64.
 34. Wang A, Karunasinghe N, Plank L, Zhu S, Osborne S, Bishop K, et al. Effect of Androgen Deprivation Therapy on Bone Mineral Density in a Prostate Cancer Cohort in New Zealand: A Pilot Study. *Clin Med Insights Oncol*. 2017 Jan 9;11:117955491773344.

35. Dhillon T, Waxman J. Osteoporosis and prostate cancer. *Br J Cancer*. 2003 Sep 26;89:779–80.
36. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol*. 2011;29:235–41.
37. Papadimitriou N, Tsilidis KK, Orfanos P, Benetou V, Ntzani EE, Soerjomataram I, et al. Burden of hip fracture using disability-adjusted life-years: a pooled analysis of prospective cohorts in the CHANCES consortium. *Lancet Public Heal*. 2017;2:e239–46.
38. Kirk PS, Borza T, Shahinian VB, Caram MEV, Makarov D V., Shelton JB, et al. The implications of baseline bone-health assessment at initiation of androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2018 Apr;121:558–64.
39. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: A review of treatment options. *P T*. 2018;43:92–104.
40. Coronado-Zarco R, Olascoaga-Gómez de León A, García-Lara A, Quinzaños-Fresnedo J, Nava-Bringas TI, Macías-Hernández SI. Nonpharmacological interventions for osteoporosis treatment: Systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoporos Sarcopenia*. 2019 Sep;5:69–77.
41. Rizzoli R, Biver E, Bonjour J-P, Coxam V, Goltzman D, Kanis JA, et al. Benefits and safety of dietary protein for bone health. *Osteoporos Int*. 2018;1–16.
42. Arribas D, Benítez D, Carbonell C, Cebamanos J, del Río L. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. *Guías Práctica Clínica En El Sns*. 2010;1–263.

43. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
44. Díaz Curiel M. Osteoporosis: concepto. Fisiopatología. Clínica. Epidemiología. Rev Osteoporos y Metab Miner. 2018;10:S2-4.
45. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, Hirao M, Kaneshiro S, Noguchi T, et al. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. J Bone Miner Metab. 2017 Jan 13;35:91–8.
46. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey E V, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al. Effects of Two Years of Daily Teriparatide Treatment on BMD in Postmenopausal Women With Severe Osteoporosis With and Without Prior Antiresorptive Treatment. J Bone Miner Res. 2008 May 19;23:1591–600.
47. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TLJ, Ke C, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. J Urol. 2009 Dec;182:2670–6.
48. Doria C. Denosumab is really effective in the treatment of osteoporosis secondary to hypogonadism in prostate carcinoma patients? A prospective randomized multicenter international study. Clin Cases Miner Bone Metab. 2016;
49. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361:745–55.
50. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of Prostate Cancer With Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic

- Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31:2029–36.
51. Nieves JW. Calcium, vitamin D, and nutrition in elderly adults. *Clin Geriatr Med*. 2003 May;19:321–35.
 52. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 2009 Dec 3;8:1137–48.
 53. Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixà C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int*. 2013;24:1045–55.
 54. Miguel-Carrera J, García-Porrua C, de Toro Santos FJ, Picallo-Sánchez JA. Prevalencia de osteoporosis, estimación de la probabilidad de fractura y estudio del metabolismo óseo en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata en el área sanitaria de Lugo. *Atención Primaria*. 2018 Mar;50:176–83.
 55. Ojeda S, Lloret M, Naranjo A, Déniz F, Chesa N, Domínguez C, et al. Deprivación andrógénica en cáncer de próstata y riesgo de fractura a largo plazo. *Actas Urológicas Españolas*. 2017 Oct;41:491–6.
 56. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int*. 2009 Sep;104:800–5.
 57. Tuck SP, Hanusch B, Walker J, Datta HK. Prostate Cancer and Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2013 Mar 25;11:11–20.

58. BERRUTI A, DOGLIOTTI L, TUCCI M, TARABUZZI R, FONTANA D, ANGELI A. METABOLIC BONE DISEASE INDUCED BY PROSTATE CANCER: RATIONALE FOR THE USE OF BISPHOSPHONATES. *J Urol.* 2001 Dec;166:2023–31.
59. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int.* 2003 Oct 27;92:690–4.
60. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359–81.
61. Neubecker K, Adams-Huet B, Farukhi IM, Delapena RC, Gruntmanis U. Predictors of Fracture Risk and Bone Mineral Density in Men with Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *J Osteoporos.* 2011;2011:1–6.
62. Saylor PJ, Kaufman DS, Michaelson MD, Lee RJ, Smith MR. Application of a Fracture Risk Algorithm to Men Treated With Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Urol.* 2010 Jun;183:2200–5.
63. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int.* 2016 Jan 2;27:105–13.
64. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul

- 27;21:1151–4.
65. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96:1911–30.
 66. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan 8;106:14–29.
 67. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, Fraser WD, Tang JC, Wood AD. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2018 Aug;33:1464–9.
 68. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. *JAMA.* 2005 May 11;293:2257.
 69. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 1997 Sep 4;337:670–6.
 70. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined Calcium and Vitamin D3 Supplementation in Elderly Women: Confirmation of Reversal of Secondary Hyperparathyroidism and Hip Fracture Risk: The Decalys II Study. *Osteoporos Int.* 2002 Mar 12;13:257–64.
 71. Lee JS, Kim JW. Prevalence of vitamin D deficiency in postmenopausal high- and low-energy fracture patient. *Arch*

- Osteoporos. 2018 Dec 10;13:109.
72. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014 Jan;383:146–55.
 73. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010 Jan 12;340:b5463–b5463.
 74. Planas J, Morote J, Orsola A, Salvador C, Trilla E, Cecchini L, et al. The relationship between daily calcium intake and bone mineral density in men with prostate cancer. *BJU Int*. 2007 Apr;99:812–6.
 75. Song Z, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z, Chen G. Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose–response meta-analysis. *Endocr Connect*. 2018 Dec;7:R294–303.
 76. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1146–52.
 77. Hunter DJ, Sambrook PN. Bone loss: Epidemiology of bone loss. *Arthritis Res*. 2000;2:441–5.
 78. Garg M, Kharb S. Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:203.
 79. Liu G, Peacock M, Eilam O, Dorulla G, Braunstein E, Johnston CC. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. *Osteoporos Int*. 1997 Nov;7:564–9.

80. Rand T, Seidl G, Kainberger F, Resch A, Hittmair K, Schneider B, et al. Impact of Spinal Degenerative Changes on the Evaluation of Bone Mineral Density with Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). *Calcif Tissue Int.* 1997 May 11;60:430–3.
81. Yaturu S, DjeDjos S, Alferos G, Deprisco C. Bone mineral density changes on androgen deprivation therapy for prostate cancer and response to antiresorptive therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006 Mar 8;9:35–8.
82. Yu EY, Kuo KF, Gulati R, Chen S, Gambol TE, Hall SP, et al. Long-Term Dynamics of Bone Mineral Density During Intermittent Androgen Deprivation for Men With Nonmetastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30:1864–70.
83. Spry NA, Galvão DA, Davies R, La Bianca S, Joseph D, Davidson A, et al. Long-term effects of intermittent androgen suppression on testosterone recovery and bone mineral density: results of a 33-month observational study. *BJU Int.* 2009 Sep;104:806–12.
84. Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. *Osteoporos Int.* 2018 Jan 3;29:41–7.
85. Lyu H, Zhao SS, Yoshida K, Tedeschi SK, Xu C, Nigwekar SU, et al. Delayed Denosumab Injections and Bone Mineral Density Response: An Electronic Health Record-based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 May 1;105:1435–44.