

**UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA**

***TESIS DOCTORAL***

**ESTUDIO DEL METABOLISMO  
MINERAL ÓSEO EN EL CÁNCER  
DE PRÓSTATA AVANZADO**



**Susana Quirosa Flores  
Granada, 2009**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Susana Quirosa Flores  
D.L.: GR 3912-2009  
ISBN: 978-84-692-7824-6



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**ESTUDIO DEL METABOLISMO MINERAL  
ÓSEO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA  
AVANZADO**

Memoria para optar al grado de  
Doctora en Medicina presentada por  
Susana Quirosa Flores

**DIRECTORES**

Dr. D. Enrique Raya Álvarez

Dr. D. Armando Zuluaga Gómez

Dr. D. Francisco M. Ocaña Peinado

Granada, 2009



Don Enrique Raya Álvarez, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular de la Escuela de Enfermería de Granada y Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

CERTIFICA:

Que la memoria de tesis doctoral que presenta Doña. Susana Quirosa Flores a superior juicio del tribunal que la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada designe, sobre el tema “Estudio del metabolismo mineral óseo en el cáncer de próstata avanzado” ha sido realizada bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el mencionado tribunal.

Y para que conste en cumplimiento de la normativa vigente, expido el presente certificado en Granada a 1 de Septiembre de 2009.

Fdo. Enrique Raya Álvarez



Don Armando Zuluaga Gómez, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Urología por la Universidad de Granada y Jefe de Servicio de Urología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

CERTIFICA:

Que la memoria de tesis doctoral que presenta Doña. Susana Quirosa Flores a superior juicio del tribunal que la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada designe, sobre el tema “Estudio del metabolismo mineral óseo en el cáncer de próstata avanzado” ha sido realizada bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el mencionado tribunal.

Y para que conste en cumplimiento de la normativa vigente, expido el presente certificado en Granada a 1 de Septiembre de 2009.

Fdo. Armando Zuluaga Gómez





Don Francisco Ocaña Peinado, Doctor en Farmacia y Profesor Asociado de la Universidad de Granada.

CERTIFICA:

Que la memoria de tesis doctoral que presenta Doña. Susana Quirosa Flores a superior juicio del tribunal que la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada designe, sobre el tema “Estudio del metabolismo mineral óseo en el cáncer de próstata avanzado” ha sido realizada bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el mencionado tribunal.

Y para que conste en cumplimiento de la normativa vigente, expido el presente certificado en Granada a 1 de Septiembre de 2009.

Fdo. Francisco Ocaña Peinado.



*“A mis Padres”*

*“A Paco”*

*“Avanza confiado en la dirección de tus sueños para vivir la vida  
que has imaginado...”*

Henry David Thoreau



## AGRADECIMIENTOS.

Al fin ha llegado el momento de expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han apoyado y creído en mí y a las que por ello, siempre deberé mi reconocimiento.

En primer lugar agradezco todo este trabajo a mis Directores de Tesis, Enrique Raya, Armando Zuluaga y Francisco Ocaña, quienes confiaron en mí y me brindaron la oportunidad de realizar este trabajo. A D. Enrique Raya que además de director ha sido mi jefe, mi compañero, mi maestro...por su dedicación y entrega, por su cariño a la hora de enseñar, por hacer a menos los congresos y por sus maravillosas conversaciones. A D. Armando Zuluaga por estar siempre que lo he necesitado a pesar de todos sus compromisos. A Paco Ocaña por el apoyo estadístico sin el cual hubiese sido imposible que esta tesis viera la luz.

En segundo lugar, a todos y cada uno de los miembros del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada, mi casa durante cuatro años.

A Teresa por ser no sólo una adjunta excelente sino mi hermana mayor en el trabajo. Gracias por enseñarme, aconsejarme, escucharme y por darme tu amistad, hiciste mis años de residencia mucho más felices.

A Ricardo por enseñarme con pericia cómo explorar a un paciente reumático, siempre con cariño y cuando la ocasión lo permitía, entre bromas.

A Jose González, el "alma" de servicio por ser tan noble y buena persona y por demostrar que nunca es tarde para aprender y crecer profesionalmente.

A los profesores Manuel Mejía y Pilar Paule, por enseñarme que las manos y hablar con el paciente son las bases para diagnosticar al enfermo reumático.

A todos los residentes que compartieron algún tiempo de residencia conmigo, incluso los que se fueron cuando yo entré: Pilar, Inma, Patricia, Amalia, Maribel, Piedad, Estíbaliz, Gracia, Pablo, Belí, Ana, Lara....compañeros y sobre todo amigos.

Al Servicio de Urología en general, en especial a Jose Luis Miján Ortiz por darme la oportunidad de trabajar con él algunos miércoles y enseñarme los principios del paciente urológico.

A Mariela, por acompañarme en este camino que en ocasiones fue difícil y parecía estar lleno de espinas. Siempre confiaste en que este proyecto iba a salir.

A las enfermeras de la Sala de Reumatología, en especial a Teresa y Loles por su eterna dedicación y paciencia.

A Mariquilla y Ana por su paciencia y colaboración a pesar de la demanda asistencial, siempre con una sonrisa en los labios y con una palabra de apoyo.

Al personal del laboratorio de la Facultad de Medicina, que sin tener obligación me ayudaron en todo momento.

Agradezco muy especialmente a mi marido el amor y la paciencia que ha tenido conmigo en todo momento. Gracias por ayudarme a sacar este proyecto adelante, por estar a mi lado en el camino, por compartir conmigo tus amplios conocimientos en urología.

A mis padres, mi fuerza y mi guía desde siempre. Los años son sabiduría.

A Paco y Consuelo por quererme y apoyarme como a su hija. Por transmitirme su experiencia después de una larga y fructífera trayectoria en la universidad.

A las pacientes que han participado en este estudio sin su colaboración nada de esto hubiese sido posible.

A la Fundación Hospital Clínico por la ayuda económica prestada para la lectura de esta tesis.







## ***ÍNDICE***



# ÍNDICE

- **INDICE DE ABREVIATURAS**
- **INDICE DE FIGURAS Y TABLAS**

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>1.1. Cáncer de próstata .....</b>	<b>35</b>
1.1.1. Patogenia del cáncer de próstata .....	35
1.1.2. Epidemiología del cáncer de próstata .....	36
1.1.3. Factores de riesgo del cáncer de próstata .....	40
1.1.3.1. Edad y raza .....	40
1.1.3.2. Factores nutricionales y estilo de vida .....	42
1.1.3.3. Factores moleculares .....	43
1.1.3.4. Factores hormonales .....	44
1.1.4. Diagnóstico .....	44
1.1.4.1. Tacto rectal .....	45
1.1.4.2. Antígeno específico prostático (PSA) .....	45
1.1.4.3. Biopsia prostática: ¿cuándo y cómo? .....	48
1.1.5. Estadaje del cáncer de próstata .....	50
1.1.5.1. Clasificación por el método TNM (1997) .....	50
1.1.5.2. Grado histopatológico .....	52
1.1.6. Tratamiento del cáncer de próstata .....	54
1.1.6.1. Cáncer de próstata localizado .....	54
1.1.6.1.a. Prostatectomía radical .....	55
1.1.6.1.b. Radioterapia .....	56
1.1.6.2. Cáncer de próstata localmente avanzado .....	58
1.1.6.3. Cáncer de próstata metastático .....	60
1.1.6.3.a. Bloqueo androgénico completo vs. castración .....	60
1.1.6.3.b. Hormonoterapia inmediata vs. hormonoterapia diferida .....	63

1.1.6.3.c. Hormonoterapia continua vs. hormonoterapia intermitente .....	64
1.1.6.3.d. Quimioterapia .....	64
1.1.6.3.e. Bisfosfonatos .....	65
1.1.7. Seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata .....	67
1.1.7.1. Tratamiento de la recidiva tras tratamiento curativo .....	67
1.1.7.2. Tratamiento de la recidiva tras tratamiento hormonal .....	69
1.2. Osteoporosis y marcadores de remodelado óseo .....	70
1.2.1. Concepto de osteoporosis .....	70
1.2.2. Remodelado óseo .....	72
1.2.2.1. Concepto de remodelado óseo .....	72
1.2.2.2. Funciones del remodelado óseo .....	72
1.2.2.3. Fases del remodelado óseo .....	73
1.2.2.4. Factores reguladores del remodelado óseo .....	74
1.2.2.4.a. Factores genéticos .....	75
1.2.2.4.b. Factores mecánicos .....	76
1.2.2.4.c. Factores vasculonerviosos .....	76
1.2.2.4.d. Factores nutricionales y hábitos tóxicos .....	77
1.2.2.4.e. Factores hormonales .....	77
1.2.2.4.f. Factores locales .....	80
1.2.2.5. Marcadores de remodelado óseo .....	82
1.2.2.5.a. Marcadores bioquímicos de formación ósea .....	84
1.2.2.5.b. Marcadores bioquímicos de resorción ósea .....	85
1.2.2.5.c. Sistema OPG/RANKL .....	88
1.2.2.6. Cathepsina K .....	91
1.2.3. Osteoporosis en el varón .....	94
1.2.3.1. Epidemiología .....	94
1.2.3.2. Factores de riesgo .....	96
1.2.3.3. Importancia de los estrógenos .....	100
1.2.3.4. Diagnóstico .....	101

1.2.3.5. Prevención .....	102
1.2.3.6. Tratamiento .....	103
1.2.3.6.a. Bisfosfonatos .....	103
1.2.3.6.b. Hormona paratifoidea .....	104
1.2.3.6.c. Otros tratamientos .....	105
1.3. Cáncer de próstata y metástasis óseas .....	107
1.3.1. Mecanismos de las metástasis óseas .....	109
1.3.2. Diagnósticos de las metástasis óseas .....	113
1.3.3. Tratamiento de las metástasis óseas .....	115
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>119</b>
2.1. Objetivo general .....	121
2.2. Objetivos específicos .....	121
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>123</b>
3.1. Población de estudio .....	125
3.2. Diseño del estudio .....	126
3.2.1. Exploración clínica básica .....	126
3.2.2. Encuesta general sobre hábitos tóxicos y otros factores de riesgo .....	126
3.2.3. Revisión de la historia clínica .....	127
3.2.4. Analítica básica .....	127

3.3. Determinaciones hormonales, marcadores de remodelado y osteoclastogénesis .....	128
3.3.1. Determinaciones hormonales .....	128
3.3.2. Marcadores de remodelado óseo .....	128
3.3.2.1. Formación ósea .....	128
3.3.2.2. Resorción ósea .....	129
3.3.2.3. Estudio de marcadores de osteoclastogénesis .....	130
3.4. Técnicas radiológicas .....	131
3.4.1. Medición de masa ósea .....	131
3.4.2. Estudio gammagráfico.....	132
3.4.3. Estudio radiológico .....	134
3.5. Análisis estadístico.....	135
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>137</b>
4.1. Características basales de los grupos de estudio.....	138
4.1.1. Variables antropométricas y características de la población de estudio .....	139
4.1.2. Prevalencia de metástasis óseas.....	141
4.1.3. Localización de las metástasis óseas.....	142
4.1.4. Valoración del dolor mediante EVA.....	144
4.1.5. Factores de riesgo osteoporótico.....	146
4.2. Niveles de calcio, fósforo, PTH y 25 OH vitamina D.....	147
4.3. Perfil hormonal.....	150

4.4. Perfil lipídico.....	153
4.5. Otros valores analíticos de interés.....	155
4.6. Valores de la densidad mineral ósea.....	156
4.7. Marcadores de remodelado óseo y OPG.....	160
4.8. Niveles de Catepsina K.....	167
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>169</b>
5.1. Niveles de calcio, 25 (OH) vitamina D y PTH.....	173
5.2. Perfil hormonal .....	176
5.3. Perfil lipídico. Influencia de la dieta en el pronóstico del cáncer de próstata.....	178
5.4. Valores en la densidad mineral ósea.....	181
5.5. Cambios en los marcadores de remodelado y OPG.....	184
5.6. Niveles de Catepsina K.....	188
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>191</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>197</b>





## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

**BMP:** Bone Morphogenetic Protein

**BMU:** Basic Multicellular Unit

**CF:** Cuello femoral

**CL:** Columna lumbar

**CP:** Cáncer de próstata

**CSF:** Factor estimulante de colonias

**CT:** Cadera total

**CTX:** Telopéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I

**DE:** Desviación estandar

**DM 2:** Diabetes mellitus tipo 2

**DMO:** Densidad mineral ósea

**DPD:** Puentes de piridolina

**DPSA:** Densidad de PSA

**DXA:** Densitometría dual rayos X

**DYD:** Puentes deoxipiridolina

**Et al:** Y colaboradores

**EUROSTAT:** Statistical Office of the European Communities

**EVOS:** European Vertebral Osteoporosis Study

**HT:** Hormonoterapia

**IGF:** Factor de crecimiento similar a la insulina

**IGFR:** Insuline like growing factor

**IGF-BP:** Globulina transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina

**IL:** Interleukina

**IMC:** Índice masa coporal

**INF:** Interferón

**LH:** Hormona luteinizante

**LHRH:** Hormona hipotalámica reguladora de gonadotrofinas

**NIH:** National Institute of Health

**NICE:** National Institute for Clinical Excellence

**NOF:** National Osteoporosis Foundation

**NTX:** Telopéptido aminoterminal del procolágeno tipo I

**OC:** Osteocalcina

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OPG:** Osteoprotegerina

**PDGF:** Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

**PICP:** Propéptidos carboxiterminales del procolágeno tipo I

**PINP:** Propéptidos aminoterminal del procolágeno tipo I

**PSA:** Antígeno específico prostático

**PTH:** Hormona paratifoidea

**QT:** Quimioterapia

**RANK:** Receptor activador del nuclear factor kappa

**RANKL:** Ligando del Receptor activador del nuclear factor kappa

**RT:** Radioterapia

**RTU:** resección transuretral

**SEIOMM:** Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral

**SHBG:** Globulina transportadora de hormonas sexuales

**TAC:** Tomografía Axial Computerizada

**TGF  $\beta$ :** Factor de crecimiento transformante beta

**TNF:** Factor necrosis tumoral

**TNM:** Clasificación de estadiaje (Tumor, Nódulos linfáticos, Metástasis)

**TRAP:** Fosfatasa alcalina resistente a tartrato

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

## **ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS.**

### **FIGURAS:**

1. Anatomía de la glándula prostática
2. Mortalidad por cáncer de próstata mundial. Globocan 2002
3. Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer de próstata en España 1990-2004 (tasa ajustada europea muertes/100000 habitantes/año)
4. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de próstata en España (
5. Incidencia del CP según factores raciales
6. Distintas técnicas de biopsia prostática
7. Radioterapia externa convencional
8. Esquema terapéutico de las distintas posibilidades del bloqueo androgénico
9. Estructura ósea normal y con osteoporosis
10. Definición de osteoporosis según la OMS
11. Fases del remodelado óseo
12. Factores locales reguladores del remodelado óseo
13. Sistema OPG/RANKL
14. Enzimas implicadas en la resorción ósea
15. Actuación de las células tumorales en el hueso
16. Uniones intercelulares presentes en la glándula prostática
17. Diseminación de las células prostáticas cancerígenas al hueso

18. Gammagrafía ósea en paciente con cáncer de próstata y metástasis óseas
19. Modelo de densitómetro HOLOGIC QDR 4500
20. Densitometrías de columna lumbar, fémur proximal y cadera total
21. Realización de gammagrafía
22. Gammagrafía ósea patológica
23. Criterios de Genant para estudio de deformidades vertebrales
24. Escala visual analógica del dolor
25. Acción de la PTH sobre las metástasis blásticas
26. Sistema OPG/RANKL

## **TABLAS**

1.1.4.1. Nomograma de Viena

1.1.6.1. Fármacos disponibles para el bloqueo hormonal en España

1.2.2.1. Factores reguladores del remodelado óseo

1.2.3.1. Causas de osteoporosis en el hombre

1.3.1. Prevalencia de metástasis óseas en los distintos tumores

1.3.3.1. Opciones terapéuticas de las metástasis óseas

4.1.1.1. Características de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

4.1.1.2. Características de los pacientes en el momento de la inclusión según los dos grupos de estudio.

4.1.1.3. Niveles de PSA de ambos grupos de pacientes en el momento de la inclusión.

4.1.2.1. Frecuencia de metástasis óseas

4.1.3.1. Prevalencia de las metástasis óseas y su localización

4.1.3.2. Localización de focos metastásicos

4.1.4.1. Intensidad de dolor osteomuscular de los pacientes participantes en el estudio

4.1.5.1. Factores de riesgo osteoporótico de los grupos de pacientes incluídos en el estudio

4.2.1. Valores de calcio, fósforo, PTHi, 25 OH Vitamina D

4.2.2. Correlación de Pearson para los niveles de calcio, fósforo, PTHi y vitamina D en ambos grupos

4.2.3. Correlación de Pearson para los niveles de calcio, fósforo y vitamina D con la PTHi

4.3.1. Niveles de TSH, testosterona total, testosterona libre, SHBG y DHEA en ambos grupos de estudio

4.4.1. Comparación de las distintas variables del perfil lipídico en ambos grupos de estudio

4.5.1. Valores analíticos en las distintas poblaciones de estudio.

4.6.1. Valores densitométricos de las distintas localizaciones por grupos de estudio

4.7.1. Marcadores de remodelado en ambos grupos de estudio

4.7.2. Correlación de Pearson intragrupo (no metastásicos) entre los distintos marcadores de remodelado óseo

4.7.3. Correlación de Pearson intragrupo (metastásicos) entre los distintos marcadores de remodelado óseo

4.7.4. Correlación de Pearson intragrupo (no metastásicos) entre los marcadores de remodelado óseo y los valores densitométricos

4.7.5. Correlación de Pearson intragrupo (metastásicos) entre los marcadores de remodelado óseo y los valores densitométricos

4.8.1. Correlación de Pearson entre los niveles de Catepsina K y los valores DMO, T-score y Z-score

4.8.2. Correlación de Pearson entre los niveles de Catepsina K y el resto de marcadores de remodelado óseo

## GRÁFICOS

4.1.1.1. Comparación del índice de masa corporal en los grupos de estudio

4.1.2.1. Prevalencia de metástasis óseas

4.1.3.1. Número de metástasis óseas y localización.

4.1.4.1. Intensidad de dolor osteomuscular de los pacientes participantes en el estudio

4.2.1. Niveles de calcio, fósforo, PTHi y Vitamina D

4.3.1. Niveles de TSH, testosterona total, testosterona libre, SHBG y DHEA en ambos grupos de estudio

4.4.1. Comparación de las distintas variables del perfil lipídico en los dos grupos de estudio

4.6.1. Distribución de las tasas de osteoporosis (porcentaje de pacientes), osteopenia y DXA normal

4.6.2. Valores densitométricos de las distintas localizaciones por grupos de estudio

4.7.1. Comparación de los valores de marcadores de resorción ósea en cada uno de los grupos de estudio

4.7.2. Comparación de los valores de formación ósea en cada uno de los grupos de estudio

4.7.3. Niveles de OPG en ambos grupos

4.8.1. Niveles de Catepsina K en los dos grupos de estudio







## ***1. INTRODUCCIÓN***



## **1.1. Cáncer de próstata.**

### **1.1.1. Patogenia del cáncer de próstata.**

El cáncer de próstata (CP) es una neoplasia maligna de fenotipo glandular o adenocarcinoma, la mayoría de las veces de células secretoras o luminares (Caballero J et al., 2001).

Anatómicamente la glándula prostática es el órgano masculino aquejado más a menudo por tumores, ya sean benignos o malignos. Comprende el aspecto mas proximal de la uretra, está situada en la pelvis verdadera separada en su posición anterior de la sínfisis púbica por el espacio retropúbico (espacio de Retzius) y en su superficie posterior separada de la ampolla rectal por la aponeurosis de Denonvilliers (Castiñeiras J, 1994; Murphy W, 1997;). La base se continúa con el cuello de la vejiga y su vértice descansa sobre la superficie superior del diafragma urogenital (Fig. 1).

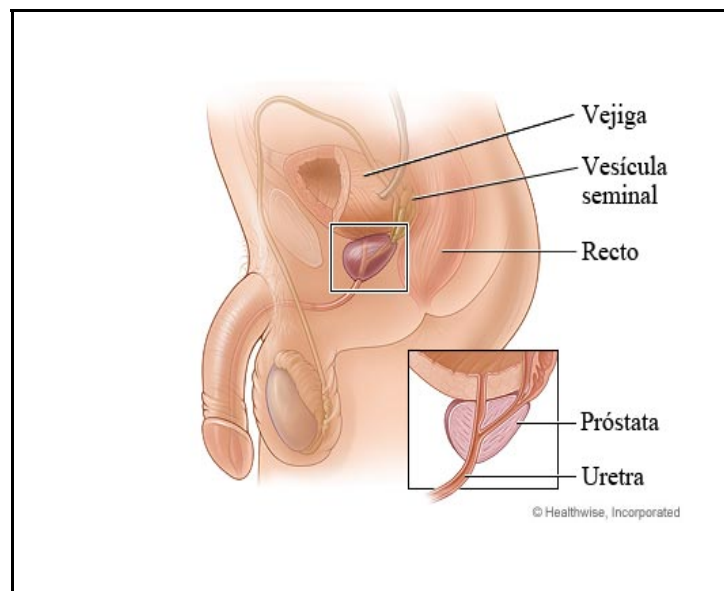


Fig. 1. Anatomía glándula prostática

Más del 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas. Del 5% restante, el 90% son carcinomas de células transicionales, mientras que los cánceres restantes son carcinomas o sarcomas neuroendocrinos (Fernández A et al.,1998).

Las características citológicas del CP comprenden núcleos hipercromáticos, agrandados, con nucleolos prominentes (McNeal, J, 1988). En muchas ocasiones el citoplasma también es abundante por lo que la proporción entre el núcleo y el citoplasma no siempre es útil para el diagnóstico del carcinoma prostático. El diagnóstico de este tumor es fundamentalmente arquitectónico ya que la capa de células basales está verdaderamente ausente en el CP mientras está presente en las glándulas normales, en aquellas que presentan una hiperplasia benigna, incluso en las que contienen células precursoras del CP.

El 60-70% de los casos de CP se originan en la zona periférica, en un 10-20% ocurren en la zona de transición y en un 5-10% en la zona central. Las series de prostatectomías radicales muestran cánceres multifocales dentro de la glándula con cierta variación del grado del tumor.

### **1.1.2. Epidemiología del cáncer de próstata.**

El cáncer de próstata (CP) es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo occidental. Se considera que es el tumor no cutáneo más frecuentemente diagnosticado en Estados Unidos (EE.UU.) y la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón. En un estudio sobre la estimación de la incidencia del CP en Europa (Bray F et al., 2002), éste se situó en tercer lugar en términos de frecuencia en el varón (11%), después de la neoplasia de pulmón (22%) y de cáncer colorrectal (12%).

Según datos de la "International Agency for Research on Cancer" la estimación de la incidencia del cáncer de próstata ajustada a la población mundial fue de 25.3 casos por cada 100000 habitantes existiendo una importante diferencia entre los países del norte de América (119.9 casos x 100000 habitantes) y Europa occidental (61.6 casos x 100000 habitantes) con respecto a los de Asia (3.9-10.9 casos x 100000 habitantes). La estimación de la mortalidad ajustada a la población mundial es de 8.2 casos x 100000 habitantes (Fig. 2).

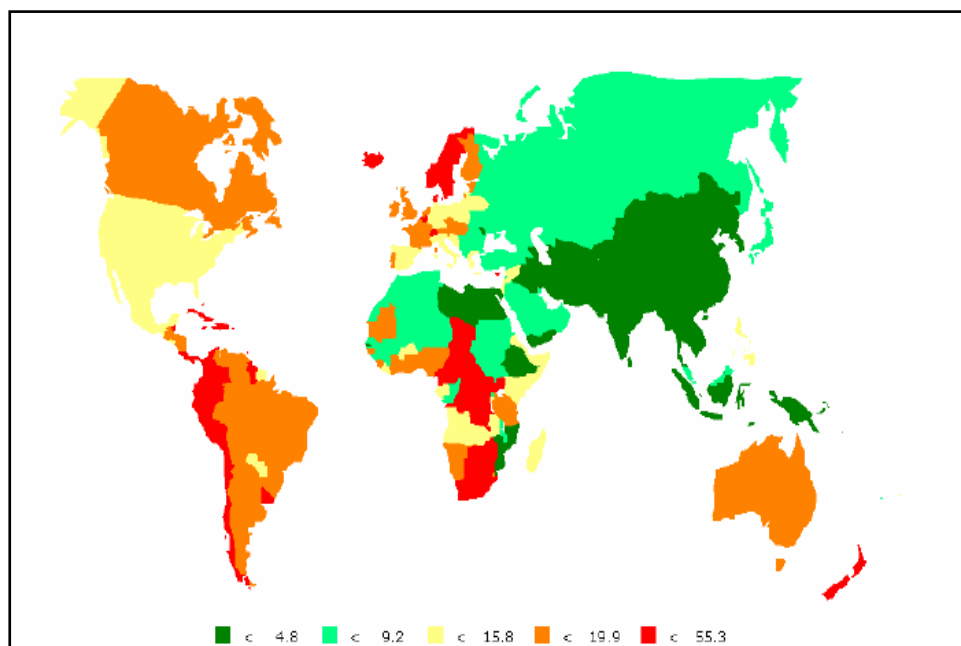


Fig. 2: Mortalidad por cáncer de próstata mundial. Globocan 2002

La prevalencia estimada en España en el año 2001 fue de 157.9 casos/100.000 habitantes. De ellos, un 21% habían sido diagnosticados en el año previo; un 46%, en los 4 años anteriores; 23%, entre 5 y 10 años antes, y un 10% llevaban enfermos más de 10 años (Verdecchia A et al., 2002).

La tendencia de la mortalidad ha ido en aumento hasta 1998, año en el que empieza a disminuir en relación con mejoras en el diagnóstico y tratamiento (Fig. 3). La supervivencia alcanzada en España en el año 2003 fue de aproximadamente un 86% al año del diagnóstico y de un 65.5% a los 5 años, cifras comparables a las de otros países de nuestro entorno (Granado de la Orden S et al., 2006).

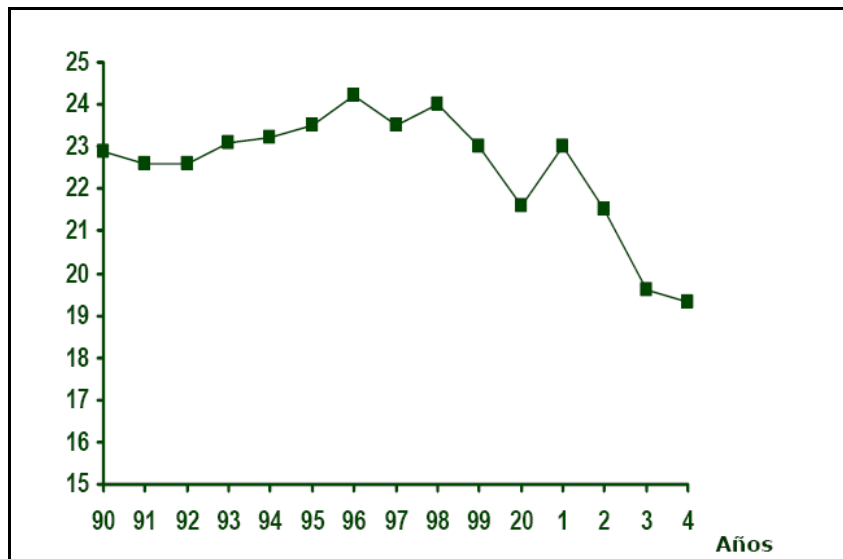


Fig. 3: Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer de próstata en España 1990-2004 (tasa ajustada europea muertes/100000 habitantes/año)

La incidencia del cáncer de próstata ha aumentado en todos los registros españoles (1983–97), lo que puede explicarse parcialmente por una información de mejor calidad, pero sobre todo por tres factores: el aumento de la esperanza de vida (lo que incrementa la edad poblacional); la utilización del antígeno específico prostático (PSA) desde finales de los años ochenta, que permite la detección de la enfermedad en fases más precoces; y la existencia de más y mejores métodos diagnósticos de imagen (Granado de la Orden S et al., 2006).

Las diferencias en la mortalidad por cáncer de próstata entre las provincias españolas no son demasiado pronunciadas y no se aprecia un claro patrón geográfico. Las tasas ajustadas de mortalidad oscilan entre cifras de 15,5-16 por 100000 habitantes en las provincias con menor mortalidad (Melilla, Guadalajara, Almería y Cáceres) y cifras de 27,5- 28 por 100000 en las que presentan mayor mortalidad (Baleares, Las Palmas de Gran Canaria y Castellón) (Fig. 4).

En el ámbito de la Unión Europea, según el último informe de EUROSTAT en el 2004, el cáncer de próstata es la causa del 3% de todas las muertes de los hombres y el 10% de los varones que fallecen por tumores malignos lo hacen como consecuencia de este tumor.

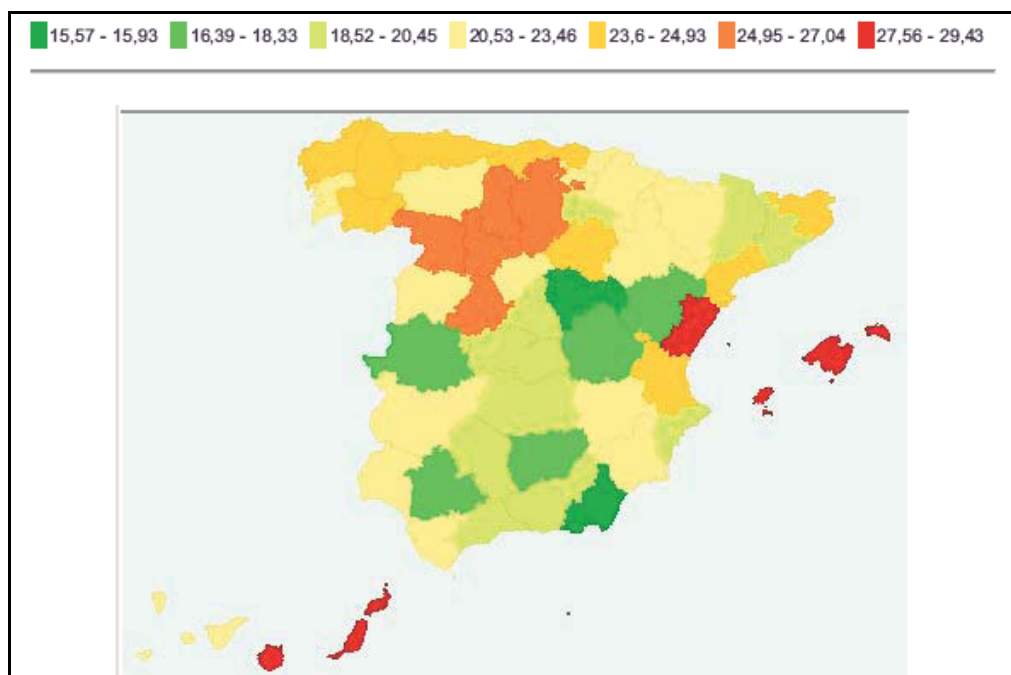


Fig. 4: Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de próstata en España



### **1.1.3. Factores de riesgo del cáncer de próstata.**

La etiología es desconocida, aunque existen algunos factores asociados que pueden tener alguna influencia y que se indican a continuación:

#### **1.1.3.1. Edad y raza.**

La probabilidad de padecer cáncer de próstata aumenta con la edad. Más del 75% de todos los cánceres de próstata son diagnosticados en hombres mayores de 65 años.

Diferentes publicaciones han concluido que una menor edad es un factor pronóstico favorable. En un estudio (Herold DM et al., 1998) se encontró que, en hombres tratados con radioterapia radical, la tasa de metástasis a distancia a 5 años era significativamente superior en los mayores de 65 años. En otra publicación (Obek C et al., 1999), el tiempo de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical era significativamente mayor en los menores de 70 años. Y en un tercer estudio (Freedland SJ et al., 2004), la tasa de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical fue significativamente superior en los mayores de 70 años, comparada con las tasas encontradas tanto en los menores de 51 años como en el grupo de 51–70 años.

Sin embargo, no todos los autores llegan a esa conclusión sobre la influencia de la edad. En un estudio realizado en la década de los 90 no se encontraron diferencias entre distintos grupos de edad en una cohorte de 6890 pacientes (Gronberg H et al., 1994). Además, un trabajo realizado por Austin y colaboradores han descrito que la raza es un factor modificador del efecto de la edad en cuanto a su significado pronóstico. En su investigación, con hombres de raza negra, los pacientes más jóvenes tuvieron tumores más avanzados en el momento del diagnóstico y peores resultados de

supervivencia, mientras que lo contrario ocurría en hombres de raza blanca (Austin JP et al., 1993).

Desde un punto de vista demográfico se ha comprobado que la incidencia de CP es mayor en el norte de Europa y Estados Unidos que en el Sur de Europa y Asia. Asimismo, en Estados Unidos, los negros tienen mayor incidencia (en cuanto a la raza los negros americanos tienen las tasas más altas de cáncer de próstata en el mundo), mayor mortalidad y Gleason (sistema de evaluación del cáncer de próstata basado en los hallazgos patológicos que se explicará posteriormente) más elevado en el momento del diagnóstico que los blancos y éstos a su vez más incidencia que orientales, indios o hispanos. (Fig. 5).

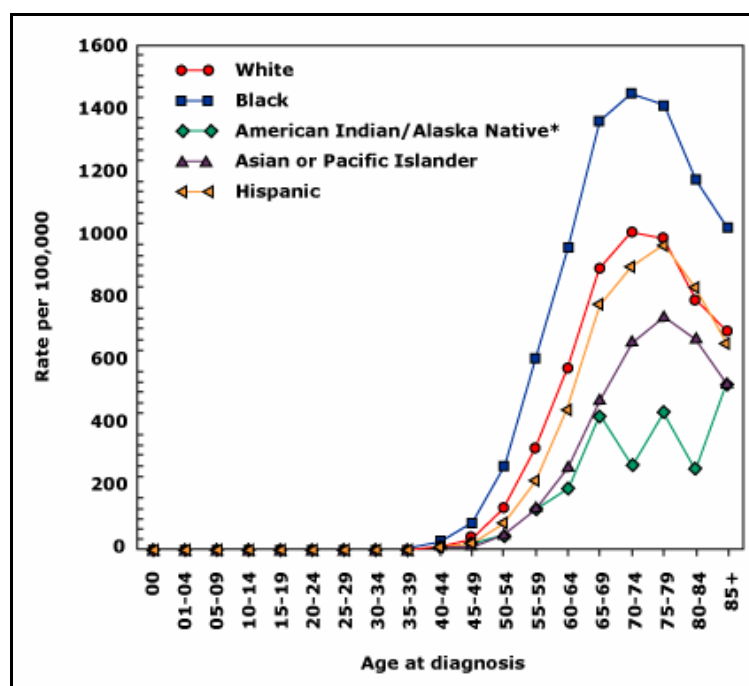


Fig. 5: Incidencia del CP según factores raciales

### **1.1.3.2. Factores nutricionales y estilo de vida.**

La mejor evidencia de su influencia reside en el hecho de que las personas que emigran de lugares de baja incidencia a lugares de alta, mantienen la baja afectación durante la primera generación, y después asumen una afectación intermedia. Este hecho se ha observado en emigrantes japoneses y europeos en Estados Unidos.

Un estudio realizado en 2006 sugiere que la exposición a los rayos ultravioleta protege del cáncer de próstata (Colli JL, 2006). Esto explicaría la alta incidencia en nórdicos (poco expuestos) y negros (que por la naturaleza de su piel absorben menos radiación ultravioleta). Esta idea no parece coincidir con un estudio realizado en la Universidad de Oxford y publicado en Mayo de 2009. Mientras los experimentos en laboratorio y con animales respaldaban la relación entre el déficit de vitamina D y un mayor riesgo de cáncer de próstata, las investigaciones en hombres de Estados Unidos y los países escandinavos no lo hicieron.

Algunos de los factores ambientales que pueden influir en el desarrollo del cáncer de próstata son: humo de los automóviles, polución del aire, fertilizantes, cadmio e industrias del caucho, pintura, etc. No obstante los estudios son escasos sobre este tema. El tabaco parece carecer de influencia como factor de riesgo y en cambio la ingesta rica en grasas probablemente favorece su aparición. Algo parecido ocurre con el cáncer de mama, este hecho hace que a este tipo de tumores se les conozca como cánceres de la sobrenutrición y de la obesidad. La vitamina A y sus análogos, los retinoides, desempeñarían un papel protector, como sucede en otras localizaciones neoplásicas (Bostwick DG, 2004).

Según los últimos estudios la dieta también parece jugar un papel importante en el desarrollo del cáncer de próstata. La grasa es el componente dietético que ha sido más relacionado con la incidencia de este tumor. La nutrición en Estados Unidos es rica en grasas en contraposición a la dieta japonesa muy

pobre en ellas, país este con una muy baja incidencia de cáncer de próstata. Varios autores han establecido para los pacientes obesos un riesgo relativo general de padecer cáncer de próstata de 1.25 (Albanes, 1987).

### **1.1.3.3. Factores moleculares.**

Diversos estudios han demostrado que una molécula importante para mantener la adherencia tisular es la E-caderina (Buhmeida A et al., 2006). La baja expresión inmunohistoquímica de la E-caderina en los pacientes con cáncer de próstata supone un factor de mal pronóstico, suponiendo menor supervivencia, enfermedad de grado más avanzado o mayor riesgo de recurrencia (Umbas R et al., 1994).

Otras moléculas relacionada con el pronóstico del carcinoma prostático son los factores de crecimiento semejantes a la insulina o somatomedinas (IGF). Existen dos formas de IGF: IGF-I e IGF-II. Para ejercer su función se unen a dos receptores específicos, IGFR-I e IGFR-II. Cuando circulan en el plasma viajan unidos a proteínas específicas, IGFBP (IGFBP 1 a 6). El desequilibrio en la producción de IGF o de sus proteínas fijadoras se asocia a distintas condiciones patológicas. El aumento de IGF-II o del IGFBP 5 se asocia con el estadio patológico, la aparición de metástasis ganglionares, malignidad tisular y los niveles de PSA, al contrario que el aumento de IGF-I e IGFBP 3. Existen dudas sobre la importancia pronóstica de los niveles séricos de IGFBP 2 (Mita K et al., 2000).

Además existen otros factores moleculares implicados como la mutación del gen supresor p53 (Thomas DJ et al., 1993) o el gen que codifica los receptores androgénicos (Magi-Galluzzi C et al., 1997).

#### **1.1.3.4. Factores hormonales.**

Numerosos estudios se han realizado procurando demostrar la posible influencia de las hormonas masculinas en la etiología del cáncer de próstata (Gleave ME, 1996; Montironi R, 1999). El crecimiento y las funciones de la glándula prostática dependen de las hormonas sexuales y se han encontrado elevados niveles de andrógenos circulantes en el cáncer de próstata. Estos estudios promovieron el desarrollo de la orquiectomía o la administración de hormonas antagónicas, los estrógenos, en el tratamiento de esta localización tumoral. Se sabe, por otra parte, que la cirrosis hepática, enfermedad en la que se observa un exceso de estrógenos circulantes, está asociada con una disminución de la frecuencia del cáncer de próstata. En las autopsias de los cirróticos es muy difícil encontrar un cáncer de la glándula prostática como puede suceder, a veces, en las autopsias de los no cirróticos.

Cuando se estudia la actividad sexual en relación con el cáncer de próstata, aparece como más frecuente el cáncer en los hombres con vida sexual más activa, tanto por la mayor frecuencia del coito como por el mayor número de compañeras sexuales. Incluso se ha observado una mayor frecuencia de enfermedades venéreas en el pasado de los hombres afectados por el cáncer de próstata.

#### **1.1.4. Diagnóstico.**

Actualmente el tacto rectal y la determinación del antígeno específico prostático (PSA) son las pruebas más utilizadas para detectar el carcinoma prostático (Coley, 1997).

#### **1.1.4.1. Tacto rectal.**

El tacto rectal aporta información sobre la existencia de nódulos, asimetría glandular y fijeza a tejidos vecinos. Tiene la ventaja de su simplicidad y costo mínimo. Sin embargo, es un examen operador-dependiente y produce resistencia de los pacientes.

La mayor parte de los CP asientan en la zona periférica y, por tanto, son susceptibles de palparse cuando el volumen es de 0.2 cc o más. Dependiendo de la experiencia del examinador, entre el 15-40% de los tactos rectales son positivos para cáncer (Issa MM, 2006).

#### **1.1.4.2. PSA (antígeno específico prostático).**

El PSA es actualmente el más importante de todos los marcadores tumorales y ha sido utilizado en todos los aspectos del manejo del cáncer prostático, incluyendo no sólo el diagnóstico sino también la tipificación, seguimiento y monitorización post-tratamiento (Ashley T, 2005; Maattanen L, 2007).

Su composición es una glucoproteína sintetizada solamente por las células epiteliales prostáticas. Forma parte del semen y está implicado en la liquefacción del coágulo seminal al ser un importante enzima proteolítico (Lilja H et al., 1992). Su peso molecular es 30 D y su composición (249 aminoácidos, 7% de hidratos de carbono) es muy similar a las proteasas de la familia de las calicreínas. En varones sanos su concentración sérica es menor de 4 ng/ml. El 80-85% está ligado a proteínas en el plasma (sobre todo alfa-1-antiquimotripsina), el resto circula como PSA libre.

Esta proteasa fue identificada en extractos de tejido prostático humano en 1970 y detectada en suero por vez primera en 1980. Aunque no es una proteína específica de cáncer, sino de tejido prostático, a partir de este año fue

identificado como posible marcador tumoral del cáncer de próstata y en los últimos años se ha convertido probablemente en el marcador tumoral más eficaz de todos los que disponemos (Morote, 1985).

El PSA está presente en la sangre en dos formas principales. La mayoría circula en sangre unido a proteínas plasmáticas y una pequeña cantidad circula libre de uniones proteicas, es el llamado PSA libre. La prueba del porcentaje de PSA libre indica qué cantidad del PSA total circula libre comparado con el que está unido a proteínas. El riesgo de cáncer aumenta si la relación entre PSA libre y PSA total es menor al 25%. Mientras menor sea la proporción, mayor es la probabilidad de tener cáncer prostático.

El punto de corte en las cifras de PSA a partir del cual se recomienda realizar una biopsia es de 4 ng/ml. Un reciente estudio encontró que si los hombres con resultados de PSA en el límite superior (4-10 ng/mL) se realizaran una biopsia de próstata, se justificaba sólo cuando el porcentaje de PSA libre era menor del 25%, encontrándose que alrededor del 20% de las biopsias de próstata serían innecesarias y podrían haberse evitado. De modo que el medir la relación del PSA libre del total parece ser de particular interés en eliminar biopsias innecesarias en hombres con niveles de PSA entre 4 y 10 (Roddam AW, 2005; Gregorio EP, 2007). Sin embargo aún existen desacuerdos en este punto (Catalona WJ, 1997).

#### **- Factores que influyen en la concentración sérica de PSA.**

Desde el punto de vista clínico la principal limitación del PSA como marcador tumoral es el solapamiento de las concentraciones séricas correspondientes a pacientes con hiperplasia benigna de próstata y cáncer en estadíos precoces (Partin AW et al., 1990).

Algunos autores han descrito que después de la eyaculación la concentración sérica de PSA aumenta significativamente, sobre todo en individuos mayores de 50 años (Tchetgen MB et al., 1996). En pacientes de menor edad se ha

visto que la eyaculación apenas influye en los valores de PSA (Kirkali Z, 1995). No obstante parece recomendable aconsejar a los varones que se vayan a realizar una determinación de PSA la abstinencia sexual el día anterior a la obtención de la muestra.

Existen patologías como la prostatitis aguda (Martinez JL et al., 1989) o la retención urinaria que influyen en la concentración sérica del PSA claramente aunque en grado variable (Morote J, 1986). Las manipulaciones prostáticas también pueden producir elevaciones de este marcador.

Los pacientes con cáncer de próstata tienen menor porcentaje de PSA libre, mientras que los que sufren una hiperplasia benigna de próstata tienen una mayor proporción de PSA libre. Es importante tener en cuenta de que la eyaculación incrementa momentáneamente el nivel tanto de PSA libre como total, retornando a valores basales dentro de 24 horas (Herschman JD, 1997).

#### **- Parámetros que mejoran la especificidad del PSA.**

En la actualidad existen varios parámetros utilizados para mejorar la especificidad del PSA aunque su uso todavía no se ha estandarizado.

En algunas ocasiones el valor total del PSA no es alto, sin embargo un rápido incremento en el tiempo de progresión del valor del PSA sugiere la presencia de un cáncer y se debería considerar el realizar una biopsia. La velocidad del PSA no es una prueba distinta que deba realizarse, es el cambio de valor del PSA conforme avanza el tiempo (Schmid HP et al., 1993). Este método puede ser usado si se realiza una prueba del PSA cada año. Si aumenta más rápido de 0.75 ng/mL al año se considera una alta velocidad y es necesario considerar la realización de una biopsia de próstata. Algunos estudios establecen que para que la velocidad del PSA sea un criterio válido debería medirse como mínimo durante 18 meses (Djavan B, 2002).



La densidad del PSA (DPSA) es un concepto que fue introducido por primera vez por Benson et al en 1992 con el objetivo de incrementar la especificidad del PSA. Se establece mediante el cociente entre la concentración sérica de PSA y el volumen prostático estimado mediante ecografía transrectal. Es por tanto un parámetro subjetivo, ya que en la determinación del volumen ecográfico prostático existe una inevitable variabilidad intra e interobservador (Ohi M, 2004).

La DPSA se mostró en un principio como un parámetro bastante aceptable para diferenciar carcinoma de próstata de enfermedad benigna (Yu X, 2006) aunque estudios posteriores presentaron resultados dispares (Catalona WJ et al., 1994).

#### **1.1.4.3. Biopsia prostática: ¿cuándo y cómo?**

Existen distintas técnicas para la realización de la biopsia prostática una vez indicada por las cifras de PSA y/o tacto rectal sospechoso. La biopsia guiada por ecografía transrectal se ha convertido en la forma estándar de obtención del material para el estudio anatomopatológico.

Desde que fue descrita la técnica por sextantes (Hodge KK, 1989) se han sugerido varias modificaciones con el objetivo de optimizar la tasa de detección del cáncer de próstata: lateralización de la biopsia por sextantes (Presti JC, 2003), aumento del número de cilindros incluyendo la zona de transición (Beurton D, 1997), etc. Actualmente se aboga por las técnicas que recogen más número de cilindros sin que todavía exista un estándar ampliamente aceptado. (Fig. 6).

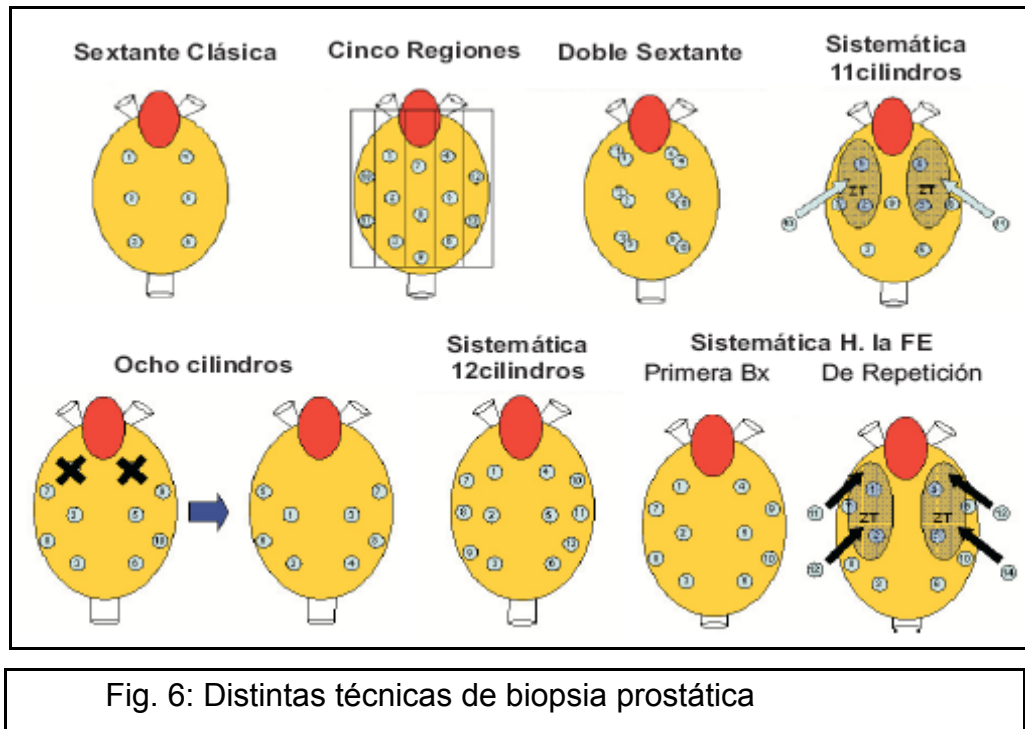


Fig. 6: Distintas técnicas de biopsia prostática

El volumen prostático es un factor muy importante que no se puede olvidar a la hora de realizar una biopsia prostática. Varios autores promueven el aumento del número de cilindros de manera proporcional al tamaño prostático justificado por una mayor tasa de detección de cáncer (Djavan V et al., 2000) (tabla 1.1.4.1).

Si persiste la sospecha de CP tras una primera biopsia negativa o se obtienen lesiones premalignas como la neoplasia intraepitelial prostática se hace necesario la realización de una segunda biopsia consiguiendo en este momento una tasa de detección de cáncer entorno al 20% (Roerhborn CG et al., 1996).

El porcentaje de tumores diagnosticados en una tercera o cuarta biopsia es mucho menor situándose alrededor de un 5% y un 4%, respectivamente (Djavan V et al., 2001).

Volumen prostático	Edad			
	<50a	51-60a	61-70a	>70a
0-30	8	8	8	6
31-40	12	10	8	6
41-50	14	12	10	8
51-60	16	14	12	10
61-70	18	16	14	12
>70	18	18	16	14

Tabla 1.1.4.1: Nomograma de Viena. Se ajusta el número de cilindros en función de la edad y el tamaño prostático. Sensibilidad del 90% en la detección del CP.

### 1.1.5. Estadiaje del cáncer de próstata.

Existen distintas formas de clasificar al paciente con cáncer de próstata: según la extensión del tumor (TNM) o según el grado histopatológico (Gleason).

#### 1.1.5.1 Clasificación por el método TNM (1997).

El primer paso para determinar el estadio local del tumor es la diferenciación entre intracapsular (T1 y T2) y extracapsular (T3 y T4).

Esta clasificación ha sido consensuada por la UICC, la American Joint Comité on Cancer (AJCC), la EAORT y la Society of Urological Oncology.

- **Estadio T-1:** Clínicamente inaparente.

- **T-1a:** Tumor detectado como hallazgo fortuito. Aparece en el marco de una intervención de hiperplasia prostática benigna (RTU o cirugía abierta) y afecta a menos del 5% de la pieza.

- **T-1b:** Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido reseado.

- **T-1c:** Tumor no palpable identificado mediante biopsia (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).

- **Estadio T-2:** Confinado a la próstata y palpable.

- **T-2a:** Un lóbulo afectado

- **T-2b:** El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

- **T-2c:** El tumor abarca ambos lóbulos.

- **Estadio T-3:** Palpable y con afectación extracapsular.

- **T-3a:** Extensión extracapsular unilateral o bilateral.

- **T-3b:** Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.

- **Estadio T-4:** Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales.

-**T-4a**: Invade cuello vesical, esfínter externo, recto.

-**T-4b**: Invade músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

- **Afectación ganglionar:**

-**N-1**: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

- **Metástasis a distancia:**

-**M-1a**: Ganglio/s linfático/s no regionales.

-**M-1b**: Hueso/s.

-**M-1c**: Otra/s localización/es.

#### 1.1.5.2. Grado histopatológico.

El sistema de gradación propuesto por Gleason en 1974 (Gleason DF., 1974) está reconocido internacionalmente; se basa en la realización de un examen, por parte de un anatomopatólogo, de tejido prostático obtenido por biopsia. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10 (NICE, 2008).

La clasificación según Gleason es la siguiente:

- GX No se puede evaluar el grado de diferenciación.

- G1 Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2–4.

- G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5–6.

- G3 – 4 Pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia): Gleason 7 – 10.

Los análisis univariantes y multivariantes de factores pronósticos en el cáncer de próstata identifican el índice de Gleason como uno de los marcadores pronósticos más significativos, con peores resultados de supervivencia, extensión tumoral y periodo libre de enfermedad cuanto más indiferenciado esté el tumor. La utilización de índices Gleason combinados (proporción relativa de muestras con cáncer de alto grado) nos proporciona una información pronóstica más precisa (Cheng L et al., 2005).

Si valoramos el índice Gleason junto con el estadio clínico haremos estimaciones pronósticas aún más acertadas (Sogani PC et al., 1985). Sin embargo, se ha encontrado que cuando el tumor es de alto grado, el pronóstico será desfavorable incluso cuando exista órgano-confinación (Rioux-Leclercq NC et al., 2002). El índice Gleason más preciso se obtiene con la pieza de prostatectomía radical. Cuando se intenta estimarlo a partir de la muestra obtenida con biopsia por punción se comete un alto porcentaje de errores, superior incluso al 50% (Dajavan B et al., 1998). Algunos estudios sugieren que el error más frecuente ocurre cuando la biopsia por punción sugiere un Gleason <7, en los que en muchos casos, tras analizar la pieza quirúrgica se clasificará como Gleason  $\geq 7$  (Shen BY et al., 2003).

Aunque no existe en la actualidad una técnica radiológica que sea capaz de detectar de forma exacta la extensión extracapsular, la invasión de las vesículas seminales o la afectación de los ganglios linfáticos, se recomienda la realización de una gammagrafía ósea si el PSA es superior a 10 ng/ml y/o TAC si el PSA es superior a 20 ng/ml (Middleton RG et al., 1995).

La ecografía transrectal puede revelar una afectación extracapsular pero su sensibilidad es tan sólo de un 66%. La especificidad para el diagnóstico del cáncer organoconfinado es del 46%, con una exactitud extremadamente baja

en la clasificación en estadios mediante ecografía de sólo el 58%.(Rifkin MD et al., 1990).

La resonancia magnética endorrectal tiene una exactitud entorno al 80% para predecir el estadio patológico (Amico AV et al., 1995), pero su uso rutinario es controvertido y no en todos los centros está disponible.

## **1.1. 6. Tratamiento del cáncer de próstata.**

### **1.1.6.1. Cáncer de próstata localizado.**

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con cáncer de próstata localizado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática (pT1-pT2), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

La mayoría de los cánceres de próstata nunca progresan a enfermedad clínicamente significativa. Una minoría de los casos con relevancia clínica permanecen confinados en la próstata durante muchos años; otros se transforman rápidamente en una enfermedad que amenaza la vida (Buhmeida A et al., 2006).

Las opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata localizado tienen intención curativa (Aus G et al., 2008). Actualmente existen dos alternativas: la cirugía radical (prostatectomía radical) y la radioterapia radical la cual se puede aplicar de dos maneras, mediante radioterapia externa o mediante radioterapia intersticial también conocida como braquiterapia (NICE, 2008).

Otra alternativa en este estadio tumoral, bastante mas discutida en la literatura sería la opción de un tratamiento expectante (Klotz L, 2005). Se puede llevar a cabo esta opción de dos formas:

- “Esperar y ver” (watchful waiting, WW) que consiste en mantener actitud expectante hasta que aparezca progresión de la enfermedad o aparición de síntomas, momento en el cual puede plantearse la opción de un tratamiento paliativo. Esta actitud suele proponerse a hombres muy ancianos o con comorbilidad relevante ya que tienen poca probabilidad de que el cáncer progrese de forma significativa durante su esperanza de vida.

- “Vigilancia activa” (active surveillance/monitoring) que consiste en no hacer nada hasta que aumente la agresividad del tumor, momento en el que se inicia un tratamiento con intención curativa. El objetivo de esta vigilancia activa es evitar tratamientos innecesarios a pacientes con tumores de progresión muy lenta. No existe un claro consenso de las pruebas utilizadas para la vigilancia y cada cuánto tiempo sería necesario repetir las. Una revisión de series de casos (Martin et al., 2006) comparaba protocolos de vigilancia activa en pacientes con cáncer de próstata localizado (incluían cinco series de casos), sólo coincidían en utilizar la determinación del PSA y el tacto rectal en la vigilancia activa, valorándose inicialmente cada trimestre y después cada seis meses.

#### **1.1.6.1.a. Prostatectomía radical.**

La prostatectomía radical de Walsh (Walsh P, 1983 y 1998) es la forma más eficaz de curar el cáncer prostático confinado. Consiste en la extirpación completa de la glándula y las vesículas seminales, así como la linfadenectomía ilio-obturatoria bilateral. Se puede realizar con una incisión retropúbica o perineal, utilizando una técnica laparoscópica o no. Los diferentes estudios realizados en los últimos años coinciden en los beneficios de realizar este tipo de cirugía por vía laparoscópica (Blute ML, 2008). Elimina la necesidad de



lesiones extensas en el cuerpo, permite realizar linfadenectomía y conservación de haces neurovasculares e incorpora la utilización de brazos robóticas que facilitan la operación. En líneas generales disminuye la morbimortalidad del paciente, la estancia media y consecuentemente los costes sanitarios.

Las complicaciones principales de la prostatectomía radical son incontinencia urinaria y la impotencia.

La prostatectomía radical clásica se acompaña de un 90% de impotencia. La causa es la extirpación de un paquete vículo-nervioso responsable de la inervación del cuerpo cavernoso que discurre pegado a la cápsula prostática en la proximidad del ápex. En los pacientes bien seleccionados (tumores unilaterales, PSA <10, Gleason 2-6) se puede realizar una modificación de la técnica anterior que facilita la conservación del paquete vículo-nervioso y que preserva la potencia (Kundu SD et al., 2004).

La tasa de incontinencia urinaria después de una prostatectomía radical se sitúa entre el 2-25% . La incontinencia resultante es de esfuerzo.

#### **1.1.6.1.b. Radioterapia.**

Como se ha mencionado anteriormente, la radioterapia puede llevarse a cabo de dos formas: radioterapia externa (Fig. 7) o radioterapia intersticial.

- Radioterapia externa:

Puede ser aplicada con aparatos de alta energía, de aplicación conformacional y a unas dosis superiores a 7000 rads. Entre las complicaciones que puede tener esta técnica podemos clasificarlas en precoces y tardías.

Dentro de las complicaciones precoces se encuentra la diarrea que aparece alrededor de la tercera semana y que cesa al concluir el tratamiento; otra complicación frecuente es la irritación vesical que suele darse al terminar la micción y remite espontáneamente pasados unos días; la obstrucción prostática aunque bastante más infrecuente puede ocurrir haciéndose necesario completar el tratamiento con una RTU paliativa, que en general no es diferente de las habituales.

Las lesiones tardías son más problemáticas. Entre ellas se encuentran: lesiones intestinales, que aparecen de 6 meses a 3 años después del tratamiento con radioterapia y que en un 5% de los casos precisan de intervención quirúrgica; la estenosis uretral suele darse en el 8% de los enfermos que reciben este tipo de tratamiento; la hematuria se da en un 3% y requiere tratamiento endoscópico; en un 50-60% de los pacientes aparece impotencia.

- Radioterapia intersticial:

Consiste en la implantación intersticial de sustancias radioactivas dentro de la próstata liberándose una mayor dosis de radiación ionizante en la próstata respetando los órganos adyacentes. Actualmente se usan dos isótopos diferentes para tratar el cáncer de próstata: Yodo-125 y Paladio-103.

Las semillas radiactivas son implantadas en la próstata por vía transperineal dirigidas por ecografía transrectal y en una única sesión. Los efectos secundarios son superponibles a los de la radioterapia convencional.

Estudios previos sugieren que cambios en la dosis, volumen y fraccionamiento de la radioterapia que reciben los hombres con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado pueden tener un impacto en la supervivencia y el control de la enfermedad, diferente según el riesgo previo del paciente, pero también pueden suponer un aumento de la toxicidad del tratamiento (Pollack A., 2000).

De acuerdo con lo revisado en la literatura en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia para la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a 5 años existen mejores resultados para 78 Gy que para 68 Gy (NICE, 2005).

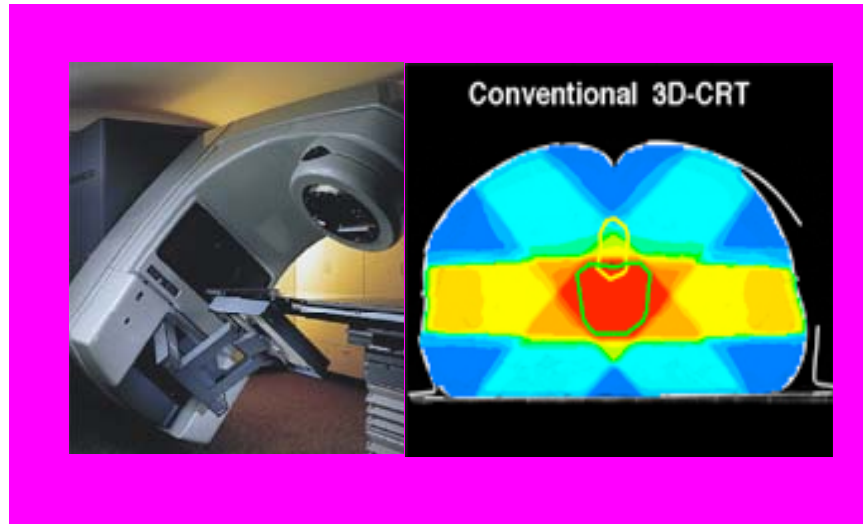


Fig.7: Radioterapia externa convencional

#### 1.1.6.2. Cáncer de próstata localmente avanzado.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El tratamiento del CP localmente avanzado sigue siendo controvertido. La cirugía en este estadio ha ido perdiendo peso específico a favor del tratamiento combinado con radioterapia y tratamiento hormonal (Pilepich MV et al., 2001; Bolla M et al., 2005). No existe suficiente evidencia científica como para definir cuál es la mejor opción terapéutica.

La prostatectomía radical como tratamiento curativo puede ser considerada en pacientes (T3a) con tumores bien diferenciados y cifras de PSA < 25 ng/ml. Varios estudios han demostrado que alrededor del 15% de los T3 clínicos estaban supraestadiados mientras que sólo el 8% estaba infraestadiado (Granfors Tet al., 2006; Carver BS et al., 2006).

En este sentido el nomograma de Partin que incluye el nivel de PSA, grado de Gleason y estadio clínico, puede ser beneficioso a la hora de predecir el estadio patológico de la enfermedad (Partin AW et al., 1997).

Asimismo, definir si existe afectación ganglionar mediante TAC y de las vesículas seminales mediante RM endorrectal y/o biopsia de las mismas, es necesario para reconocer a los pacientes que verdaderamente se beneficiarían de tratamiento quirúrgico.

Actualmente la radioterapia es el tratamiento más utilizado. Se considera que su asociación con la hormonoterapia mejora los resultados a largo plazo. Existen distintos trabajos en los que se compara el efecto de la RT sola frente a un brazo asociado a HT (Hara I et al., 2006; Bolla M et al., 2002). También se analizan diferentes modalidades de tratamiento hormonal entre sí, duración e inicio del mismo (Hanks GE et al., 2003; Laverdiere J et al., 2004). Se ha demostrado un aumento de la supervivencia global con el tratamiento combinado en estos pacientes frente a radioterapia sola (Bolla M, 2002). Se prefiere la neodyuvaza durante dos meses antes de comenzar la radioterapia, aunque la duración y el momento ideal para introducir el tratamiento hormonal quedan aún por definir.

Serían candidatos a observación aquellos pacientes asintomáticos con tumores bien o moderadamente diferenciados y con una expectativa de vida menor a 10 años.

### **1.1.6.3. Cáncer de próstata metastásico.**

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con cáncer de próstata diseminado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o con metástasis (M1) y/o un tumor primario fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales (pT4). El paciente con cáncer de próstata clínicamente diseminado se corresponde con un estadio N1, M1 o T4.

#### **1.1.6.3.a. Bloqueo androgénico completo vs. castración.**

Los objetivos del tratamiento en los hombres con cáncer de próstata diseminado incluyen la prolongación de la supervivencia, la prevención o demora de los síntomas debidos a la evolución de la enfermedad, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de la morbilidad relacionada con el tratamiento (Kirby RS et al., 1996).

Cuando se plantea el tratamiento hormonal en estos pacientes existen diferentes opciones. La supresión o ablación androgénica (castración) se puede hacer con fármacos agonistas de la LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) o quirúrgicamente (orquidectomía). Se considera que ambas opciones tienen una supervivencia y una tasa de efectos adversos comparables. El uso de castración química, frente a la quirúrgica, tiene tanto ventajas (como la posibilidad de aplicación intermitente) como inconvenientes (mayor coste, falta de adherencia al tratamiento) (NICE 2008).

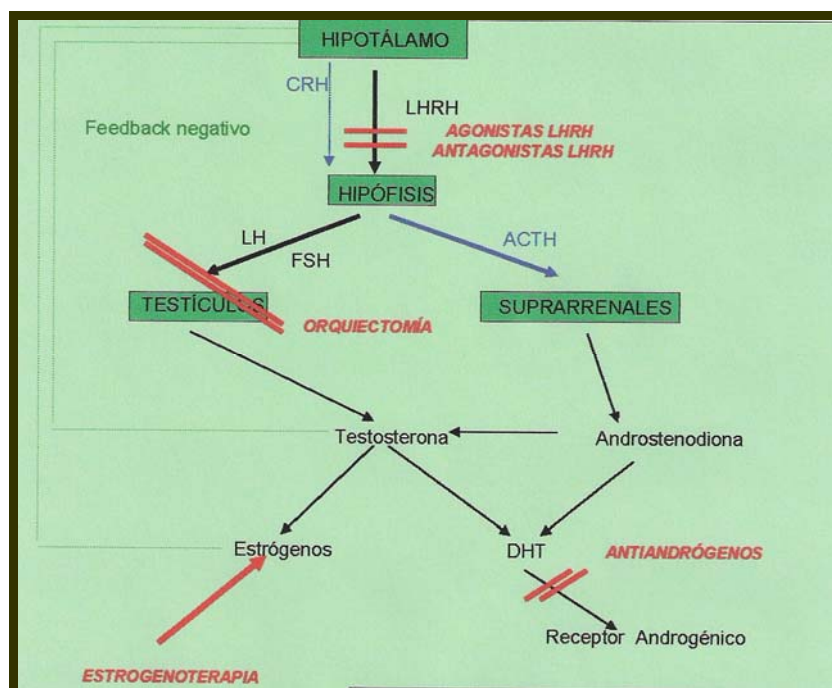


Fig.8: Esquema terapéutico de las distintas posibilidades de bloqueo androgénico

Otra posibilidad de tratamiento hormonal en estos pacientes son los antiandrógenos, que pueden ser no esteroideos (flutamida, nilutamida, bicalutamida) o esteroideos (acetato de ciproterona). (Tabla 1.6.1.1).

Existe una tendencia a la obtención de mejores resultados de supervivencia global con la castración que con los antiandrógenos. Ambos tratamientos tienen diferentes perfiles de toxicidad: la ginecomastia es más frecuente con los antiandrógenos no esteroideos, mientras que los sofocos y la disminución de la función sexual son más probables con la deprivación androgénica. La tasa de abandonos es similar en antiandrógenos y agonistas LHRH (NICE 2008).

Cuando los agonistas de la LHRH se administran en monoterapia, el paciente recibe además un periodo corto de tratamiento antiandrogénico para prevenir el “fenómeno de llamarada” (flare) (NICE 2008). Cuando no se actúa así, la

castración química provoca una reacción blástica regenerativa en las lesiones metastásicas óseas, apareciendo a veces también nuevas lesiones.

Los análogos de LHRH también pueden administrarse en combinación con tratamiento antiandrogénico, lo que se denomina “bloqueo androgénico completo” (BAC). Esta alternativa terapéutica puede aplicarse como pauta hormonal inicial o tras fallar el tratamiento con castración de forma exclusiva (Aus G et al., 2007).

a) <b>CASTRACIÓN QUIRÚRGICA</b>
– Orquiectomía
– Orquiectomía subalbugínea
b) <b>ESTRÓGENOS</b>
– Dietilestilbestrol
c) <b>ANÁLOGOS LH-RH (*)</b>
– Leuprorelina acetato
– Goserelina acetato
– Triptorelina
– Buserelina
d) <b>ANTIANDRÓGENOS</b>
<i>Esteroides:</i>
– Acetato de ciproterona
– Acetato de megestrol
<i>No esteroideos:</i>
– Flutamida
– Bicalutamida
e) <b>INHIBIDORES 5<math>\alpha</math>-REDUCTASA</b>
– Finasterida
f) <b>INHIBIDORES DE LA ESTEROIDEOGÉNESIS</b>
– Aminoglutetimida
– Ketoconazol

Tabla 1.1.6.1: Fármacos para disponibles para tratamiento hormonal en España

### **1.1.6.3.b. Hormonoterapia inmediata vs. hormonoterapia diferida.**

El tratamiento con supresión androgénica se puede aplicar de manera inmediata (en el momento del diagnóstico de enfermedad ganglionar o metastásica) o diferida (cuando aparecen signos y síntomas de evolución clínica) (Aus G et al., 2007).

En el estudio de Jordan WP, se compararon hormonoterapia diferida e inmediata en pacientes con cáncer de próstata avanzado. El análisis del subgrupo de los pacientes con metástasis mostró un hazard ratio de supervivencia global al año de HR = 1,29 (IC 95%: 0,83 – 2,02); a los 5 años fue un HR = 1,00 (IC 95%: 0,65–1,55) y a los 10 años fue un HR = 1,88 (IC 95%: 0,86 – 4,07).

En la publicación de Loblaw que presenta las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) relativas a esta tema, se presentan evidencias de resultados moderadamente mejores en la mortalidad cáncer-específica con el uso inmediato de deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata avanzado, aunque para la mortalidad global no existen diferencias (Loblaw DA et al., 2007).

En la revisión publicada por Nair B se incluyen estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con hormonoterapia (como tratamiento único o adyuvante a prostatectomía radical) antes de que se generalizara el uso del PSA como herramienta diagnóstica. En estos pacientes no se encontraron diferencias para la supervivencia cáncer-específica al comparar el tratamiento inmediato y el diferido (Nair B et al., 2002)



#### **1.1.6.3.c. Hormonoterapia continua vs. hormonoterapia intermitente.**

Al igual que en los pacientes con cáncer de próstata en progresión bioquímica, la utilización de hormonoterapia de supresión androgénica intermitente en varones con cáncer de próstata diseminado se ha justificado por diversas razones, como la mejoría de su calidad de vida en los periodos sin hormonoterapia, la disminución de costes y la posibilidad de retrasar la aparición de andrógeno-independencia del tumor prostático (Aus G et al., 2007).

#### **1.1.6.3.d. Quimioterapia.**

En los hombres con cáncer de próstata hormonorrefractario, se hace necesario evaluar otras alternativas terapéuticas. Una posibilidad es la quimioterapia (QT) citotóxica sistémica, cuyos resultados difieren según los fármacos utilizados. De manera estándar, tanto el docetaxel como el mitoxantrone se administran asociados a corticoides (prednisona o dexametasona) (Shelley M et al., 2009).

##### **- Momento de inicio de la quimioterapia.**

Un aumento de los niveles de PSA es un signo que presume y anticipa la progresión de la enfermedad en el cáncer de próstata y también sirve para valorar la respuesta al tratamiento instaurado. En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) en los que se decide administrar quimioterapia (QT) citotóxica, se puede considerar hacerlo en el momento de la recidiva bioquímica o ante la progresión clínica (NICE, 2008).

No se han localizado estudios que comparen directamente la utilización de QT en estas dos situaciones, puesto que la eficacia de la quimioterapia sólo se ha evaluado en el momento de la progresión clínica (Shelley M et al., 2009). En la guía de práctica clínica de la European Association of Urology se recomienda

instaurar un régimen de quimioterapia en el caso de pacientes con CPAI en los que aparecen dos aumentos consecutivos de PSA sobre los valores de referencia y un nivel de PSA superior a 5 ng/ml. También se recomienda decidir el momento de iniciar el régimen de quimioterapia de forma individualizada.

#### **- Utilización de quimioterapia junto con análogos de LHRH.**

En los pacientes con CPAI tratados con hormonoterapia de primera línea (supresión androgénica o bloqueo androgénico completo) en los que se decide aplicar QT citotóxica, existe la posibilidad de mantener el tratamiento con agonistas LHRH o retirarlo. No se han localizado estudios que comparen directamente estas dos alternativas de tratamiento, ni siquiera en la revisión Cochrane de Shelley M del año 2006 que analiza el uso de QT en pacientes con CPAI.

#### **1.1.6.3.e. Bisfosfonatos.**

En más del 80% de pacientes con cáncer de próstata avanzado aparecen metástasis óseas en columna, pelvis, costillas y otras localizaciones. La mediana de supervivencia tras su aparición es de unos 3 años, y durante este periodo los pacientes pueden sufrir dolor, hipercalcemia, fracturas óseas y compresión medular (Nelson JB et al., 2006).

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que actúan como potentes reguladores del recambio óseo. Su mecanismo de acción en procesos tumorales, que ha sido demostrado con células de carcinoma de mama y de próstata (Boisier S et al., 1997), se basa en la inhibición de la adhesión de las células cancerígenas a la matriz osteoblástica extracelular de una forma dosis dependiente y sin afectar a la unión de los fibroblastos a la misma. Por ello, disminuyen la reabsorción ósea sin afectar a la mineralización del hueso.

Consecuencia de esta inhibición es una reducción de los hechos asociados con las metástasis óseas como el dolor, las fracturas y la hipercalcemia, así como una reducción de la carga tumoral en el hueso y, en experimentos animales, una supervivencia alargada.

Numerosos estudios clínicos (Coleman RE et al., 1988; Van Holten-Verzantvoort AT et al., 1993) con clodronato y pamidronato han demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermos con metástasis óseas osteolíticas por cáncer de mama o mieloma múltiple, obteniéndose resultados favorables en el control del dolor y en la mejoría de la calidad de vida. Otras conclusiones a las que se llega en estos estudios son que la recalcificación de las lesiones líticas ocurre en el 25% de los pacientes; en más del 95% se logra una disminución de la reabsorción ósea medida mediante la excreción de hidroxapatita en la orina, aunque este hecho choca con la falta de respuesta clínica en todos los enfermos; los fármacos son bien tolerados, objetivándose sólo una hipocalcemia asintomática en algunos pacientes, la cual revierte espontáneamente en 3-4 semanas y el retratamiento es eficaz únicamente en los enfermos que respondieron inicialmente.

Sin embargo, la utilidad clínica de los bisfosfonatos en metástasis de origen prostático no está tan bien definida como en las patologías antes mencionadas. Estudios en ratas con cáncer de próstata (Pollard M et al., 1985 y 1986) mostraron que los bisfosfonatos inhiben la osteolisis inducida por el tumor aunque no actúan sobre el proceso osteoblástico.

Estudios preliminares con enfermos con cáncer de próstata metastásico, los cuales fueron tratados con pamidronato y clodronato, mostraron la capacidad de estos medicamentos para producir alivio del dolor incluso en aquellos pacientes en los que predominaba el componente esclerótico. Esto es debido a que siempre existe un fenómeno lítico importante en estas lesiones aunque el carácter predominante sea el blástico. En estos estudios no se hicieron mediciones de PSA.

Recientemente se ha publicado un estudio (Alvarez M et al., 2007) que demuestra la seguridad del ácido zoledrómico en el control del dolor en los pacientes con metástasis derivadas del cáncer de próstata. En este estudio se incluyeron 37 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con metástasis óseas entre los años 2005 y 2006 en los que se administró una dosis de 4 mg de ácido zoledrómico mensual durante una media de 10.24 meses. En sólo 6 pacientes el control del dolor fue malo o nulo.

### **1.1.7. Seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata.**

Los pacientes diagnosticados de CP se siguen habitualmente de por vida o hasta una edad tan avanzada que haga el seguimiento superfluo. Las pruebas básicas en el seguimiento de los pacientes con CP son la determinación de los niveles séricos de PSA, la anamnesis específica y el tacto rectal. No se recomienda realizar de rutina pruebas de imagen y estas deben ser reservadas para situaciones específicas. No se ha estudiado bien la periodicidad de las revisiones y que pruebas son necesarias en cada visita, y frecuentemente deben ser individualizadas. Los pacientes manejados inicialmente con vigilancia activa necesitan un seguimiento personalizado dependiendo de cuales son los objetivos del tratamiento y de las características del tumor.

#### **1.1.7.1. Tratamiento de la recidiva tras un tratamiento curativo.**

Las tasas de progresión bioquímica después de la prostatectomía radical (Walsh PC et al, 1994) ó de radioterapia (Schellhammer PF et al, 1993) oscilan entre el 30 y 40% a los 10 años. Por tanto, es necesario un seguimiento a largo plazo para detectar y tratar la recaída local ó a distancia de la enfermedad.

En pacientes asintomáticos el seguimiento rutinario se lleva a cabo mediante tacto rectal y control de los niveles de PSA.

El tacto rectal puede determinar la existencia de recidiva local incluso en ausencia de elevación del PSA (Oefelin MG et al, 1995), siendo en ocasiones su interpretación difícil tras la cirugía ó radioterapia.

Los niveles de PSA a las 3 semanas de la cirugía radical son indetectables (Stamey TA et al, 1989) y si persisten, determinan la existencia de tejido residual prostático. El incremento rápido del PSA (alta velocidad de PSA, pequeño tiempo de doblaje de PSA) indica más bien una enfermedad metastásica que no una recidiva local. También el intervalo de tiempo que pasa hasta la elevación del PSA y el grado de diferendación tumoral son factores importantes para determinar si se trata de un proceso local ó metastásico (Partin AW et al, 1994).

El descenso del PSA después de la radioterapia es más lento. El intervalo hasta alcanzar el nadir de PSA puede prolongarse hasta los tres años ó más. El valor óptimo de PSA nadir tras radioterapia sigue siendo controvertido, pero sí que está bien definida la recaída, considerándose ésta cuando existen tres aumentos consecutivos del PSA, independientemente del valor del PSA nadir (ASTRO, 1997).

La realización de una biopsia de la anastomosis uretro-vesical está indicada ante un tacto rectal sospechoso ó la elevación persistente del PSA; puede confirmar la existencia de una recidiva local, aunque un resultado negativo no la descarta. Es necesario practicarla cuando realmente el tratamiento adyuvante sea más efectivo, es decir, para tratar con radioterapia tras la prostatectomía radical sería antes de superar los 2 ng/ml de PSA (Van der Kooy MJ et al, 1997).

La gammagrafía ósea está indicada en pacientes sintomáticos ó asintomáticos que superen cifras de PSA por encima de 20 ng/ml (Van Poppel H et al, 1996); la detección de afectación ganglionar mediante TAC se recomienda a partir de PSA > 4 ng/ml (Seltzer M et al, 1999). Ambas técnicas son recomendables

previamente al tratamiento de la recaída local para descartar enfermedad diseminada, independientemente de las cifras de PSA.

#### **1.1.7.2. Tratamiento de la recidiva tras tratamiento hormonal.**

El objetivo en estos pacientes es controlar la respuesta al tratamiento hormonal, detectar potenciales complicaciones del mismo y tratar paliativamente en el momento de la hormonorresistencia.

La monitorización del PSA es una herramienta útil para el seguimiento de la enfermedad metastásica. Las cifras de PSA iniciales pueden reflejar la extensión de la enfermedad diseminada, aunque algunos tumores pobremente diferenciados no secretan PSA. Se ha propuesto como factor pronóstico y de respuesta al tratamiento los niveles de PSA a los 3 y 6 meses de iniciar la deprivación androgénica (Arai Y et al, 1990).

El control riguroso permite la detección precoz de una progresión bioquímica en pacientes asintomáticos, que precederá en unos meses a la progresión clínica (Leo ME et al, 1991).

Se describen dos mecanismos que explicarían la progresión de la enfermedad con cifras de PSA normales: 1) la actividad antiandrogénica y la caída del PSA durante el tratamiento hormonal no son siempre proporcionales a la reducción del volumen tumoral (Young CY et al, 1991); 2) la proporción de células tumorales pobremente diferenciadas, que secretan menos PSA, aumenta durante la deprivación androgénica (Keillor JS et al, 1987).

## **1.2. Osteoporosis y marcadores de remodelado óseo.**

### **1.2.1. Concepto de osteoporosis.**

La osteoporosis se define como "una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a un riesgo aumentado de fractura" (NIH Consensus, 2001). La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de densidad y calidad óseas (NIH, 2001). La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área de volumen y está determinada individualmente por el pico de masa ósea y la cantidad de hueso perdido. El concepto de calidad ósea pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la microarquitectura, el grado de recambio, acúmulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización (NIH Consensus 2001; SEIOMM 2002) (Fig. 9).

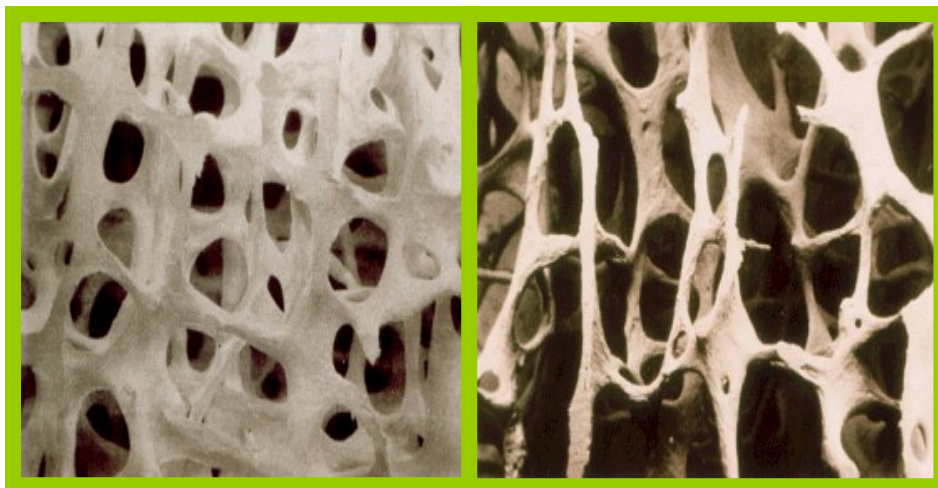


Fig. 9: Estructura ósea normal y con osteoporosis

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 unas definiciones basadas en mediciones de masa ósea en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca (WHO Study Group, 1994). Así, se establece como normal valores de densidad mineral ósea (DMO) superiores a 1 desviación estandar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (T score  $> -1$ ); osteopenia valores de DMO entre  $-1$  y  $-2,5$  DE (T score entre  $-1$  y  $-2,5$ ); osteoporosis valores de DMO inferiores a  $-2,5$  DE (T score inferior a  $-2,5$ ) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas (Lewiecki EM et al., 2006) (Fig. 10).

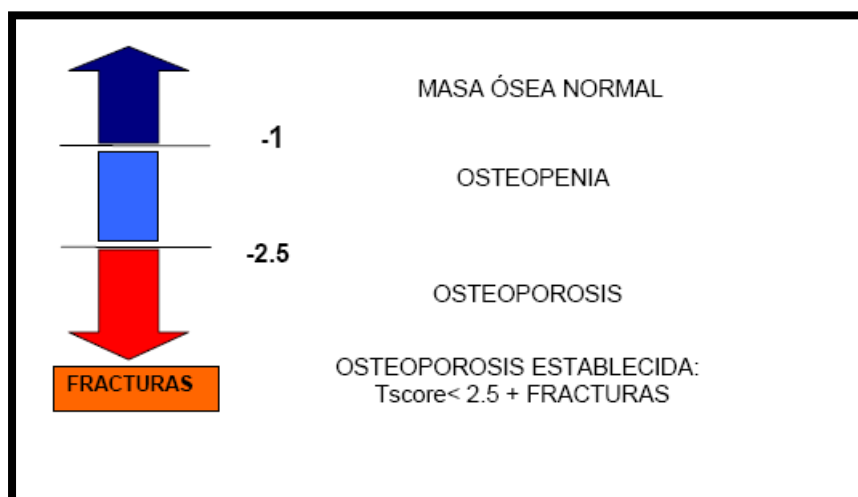


Fig. 10: Definición de osteoporosis según la OMS



## **1.2.2. Remodelado óseo.**

### **1.2.2.1. Concepto de remodelado óseo.**

El hueso es un tejido dinámico que se encuentra en constante remodelación, lo que permite reemplazar el hueso viejo por nuevo (Eriksen EF et al., 1986), respondiendo a las necesidades metabólicas y mecánicas del organismo. La remodelación ósea es llevada a cabo por los osteoclastos que son las células encargadas de la destrucción (reabsorción) del tejido viejo y por los osteoblastos que sintetizan el tejido nuevo.

En este proceso la reabsorción y formación ósea se produce en las unidades básicas de remodelado (BMU). Esta unidad se compone de un frente de osteoclastos seguido de un grupo de osteoblastos, un aporte vascular y nervioso, y de tejido conectivo (Sebastián A, 2009). Su vida media es de entre seis y nueve meses y se calcula que en un determinado momento están activas entre 1.5 y 2 millones de estas unidades. El desarrollo simultáneo de este proceso en múltiples unidades de remodelado apoya su regulación por factores del microambiente óseo.

El remodelado óseo existe toda la vida, pero sólo hasta la tercera década el balance es positivo. Es precisamente en la treintena cuando existe la máxima masa ósea, que se mantiene con pequeñas variaciones hasta los 50 años. A partir de aquí existe un predominio de la reabsorción y la masa ósea empieza a disminuir.

### **1.2.2.2. Funciones del remodelado.**

Se considera que la principal función del proceso de remodelado es el mantenimiento de las características mecánicas del hueso a través de la

sustitución de las zonas dañadas por hueso nuevo. También es responsable de la organización espacial del hueso a la carga mecánica experimentada en cada momento y contribuye a la homeostasis mineral y especialmente al balance fosfocálcico (Reyes R et al., 2008).

### 1.2.2.3. Fases del remodelado.

El remodelado óseo se puede dividir en las siguientes fases (Fig. 11):

- **Fase quiescente:** Es la fase en la que el hueso se encuentra en reposo. Los factores que inician el proceso de remodelado aún no son del todo conocidos.

- **Fase de activación:** El primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endóstica) y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos.

- **Fase de reabsorción:** Seguidamente, los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide (Boyle WJ et al., 2003). Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, fundamentalmente TGF- $\beta$  (factor transformante del crecimiento  $\beta$ ), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II).

- **Fase de formación:** Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotácticos y además estimulan su proliferación (Lind M, 1995). Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo

tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la sustancia osteoide que rellenará las zonas horadadas (Kawaguchi J et al., 2005).

- **Fase de mineralización:** A los 30 días del depósito de osteoide comienza la mineralización, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a los 90 días en el trabecular. Y de nuevo empieza fase quiescente o de descanso.

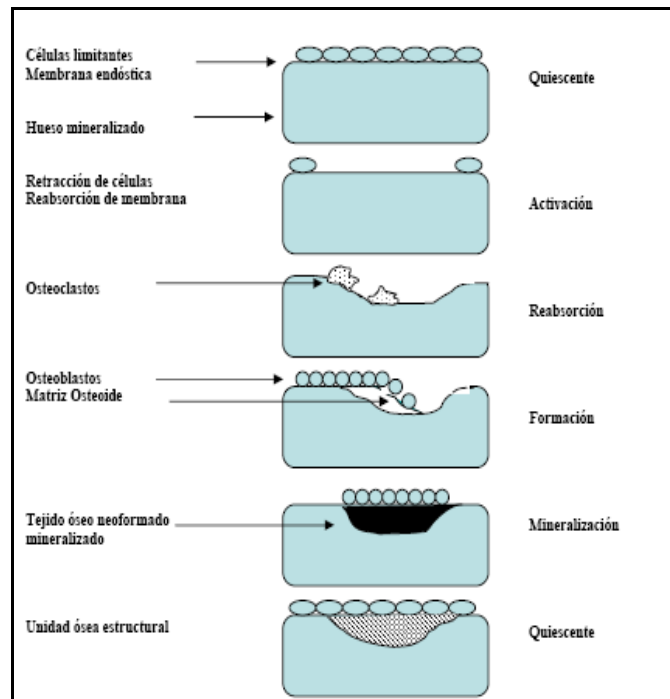


Fig. 11: Fases del remodelado óseo

#### 1.2.2.4. Factores reguladores del remodelado óseo.

El balance entre la reabsorción y la formación óseas está influido por una serie de factores, interrelacionados entre sí, como son factores genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales, hormonales y locales. Todos estos

factores hacen que la regulación de este proceso sea bastante compleja (Tabla 1.2.2.1).

Factores locales	<i>Mecánicos (mecnostato)</i>	
	<i>Factores humorales locales</i>	Disminuye masa ósea: IL-1, IL-6, TNF, M-CSF, PGE2
		Aumenta masa ósea: TGFβ, INFγ, FGF, IGF-1
Factores generales	<i>Humorales</i>	PTHi, 1,25 OH <sub>2</sub> D, calcitonina, GH, hormonas sexuales, hormona tiroidea, leptina
	<i>Sistema nervioso</i>	central y periférico
Vía final común	<i>Sistema OPG/RANK/RANKL</i>	
Receptores, vías de señalización y factores de transcripción	<i>Osteoclastos</i>	RANK, TRAFs, JNK, p38, PIK/Akt, ITAM, NFAT
	<i>Osteoblastos</i>	Cbfa-1/Runkx2, Osx, PPARγ/lipooxigenasa 15, Wnt.

Tabla 1.2.2.1: Factores reguladores del remodelado óseo

#### 1.2.2.4.a. Factores genéticos.

Son determinantes muy importantes en el pico de masa ósea, ya que entre el 60 y el 80% de ésta se encuentra determinada genéticamente (Nguyen TV, 1998). Así los sujetos de raza negra poseen una masa ósea mayor que los de raza blanca y éstos mayor que los individuos asiáticos. La masa ósea se transmite de padres a hijos, por ello la predisposición a padecer osteoporosis es mayor en hijas de madres que la padecen (Pocock NA et al., 1987).

#### **1.2.2.4.b. Factores mecánicos.**

La actividad física es imprescindible para el correcto desarrollo del hueso (Noble BS, 2003). Se cree que la acción muscular transmite al hueso una tensión que es detectada por la red de osteocitos incluida en el interior del fluido óseo (Bakker A et al., 2006). Estos osteocitos producen mediadores como prostaglandinas, óxido nítrico e IGF-I, que estimulan tanto su actividad como la de los osteoblastos y originan una mayor formación ósea. Por el contrario, la falta de actividad muscular, el reposo o la ingravidez tienen un efecto negativo sobre el hueso, acelerando la reabsorción (Rubin J et al., 2006).

#### **1.2.2.4.c. Factores vasculonerviosos.**

Es sabido que la vascularización es fundamental para un desarrollo óseo normal permitiendo el aporte de células sanguíneas, oxígeno, minerales, iones, glucosa, hormonas y factores de crecimiento. La vascularización constituye el primer paso para la osificación: los vasos sanguíneos invaden el cartílago y posteriormente se produce la reabsorción ósea por los osteoclastos, procedentes de los vasos próximos (Karsenty G et al., 2006).

La inervación también es absolutamente necesaria para la fisiología ósea. El hueso es inervado por el sistema nervioso autónomo y por fibras nerviosas sensoriales. Se han encontrado fibras autónomas en periostio, endostio, hueso cortical y asociadas a los vasos sanguíneos de los conductos de Volkmann, así como neuropéptidos y sus receptores en el hueso. Como ejemplos de la importancia de la inervación en la fisiología ósea son la osteopenia y la fragilidad ósea presentes en pacientes con desórdenes neurológicos, así como la menor densidad mineral ósea existente en mandíbulas denervadas (Khosla S et al., 2002)

#### **1.2.2.4.d. Factores nutricionales y hábitos tóxicos.**

Es interesante este factor porque puede ser modificado. Se necesita un mínimo de calcio para permitir la mineralización que la mayoría de los autores cifran en unos 1.200 mg. diarios hasta los 25 años; después y hasta los 45 no debe ser inferior a 1 gramo y tras la menopausia debe ser por lo menos 1.500 mg al día. Asimismo, se conoce que hábitos tóxicos como tabaco, cafeína, alcohol y exceso de sal constituyen factores de riesgo para la aparición de osteopenia.

#### **1.2.2.4.e. Factores hormonales.**

El desarrollo normal del esqueleto está condicionado por el correcto funcionamiento del sistema endocrino, fundamentalmente de la hormona somatotropa (GH) y las hormonas calcitrópicas (parathormona, calcitonina y metabolitos de la vitamina D). Las hormonas son mensajeros sistémicos que actúan a distancia de su lugar de producción (efecto endocrino), pero también regulan la síntesis y acción de los factores locales que intervienen directamente en el metabolismo celular (efectos autocrino y paracrino). Las hormonas más importantes que intervienen en la fisiología ósea son:

##### **- Hormonas tiroideas:**

Poseen dos acciones contrapuestas sobre el hueso. En primer lugar, estimulan la síntesis de la matriz osteoide por los osteoblastos y su mineralización, favoreciendo la síntesis de IGF-I. Por esto en el hipotiroidismo congénito (cretinismo) se produce talla baja por alteración de la formación ósea. En segundo lugar, se produce un efecto contrario, estimulando la reabsorción al aumentar el número y función de los osteoclastos. La manifestación clínica de este efecto es la aparición de pérdida de masa ósea en el hipertiroidismo (Jódar E., 1995).

**- PTH (parathormona):**

Los efectos de la paratohormona (PTH) sobre el tejido óseo son complejos y no están totalmente aclarados. Niveles elevados de forma continuada producen un aumento de la actividad osteoclástica, mientras que su administración intermitente tiene efectos anabólicos a través de un aumento del número de osteoblastos y de la tasa de formación (Cosman F et al., 2004).

Este doble efecto de reabsorción y formación se explicaría porque la PTH en administración continua estimularía la reabsorción ósea a través de la síntesis de un factor favorecedor de la osteoclastogénesis (RANKL) por parte de las células osteoblásticas, mientras que a dosis intermitentes estimularía la formación de hueso, asociado a un incremento de los factores de crecimiento y a una disminución de la apoptosis de los osteoblastos (Bringham FR, 2002).

**- Calcitonina:**

Producida en las células C o parafoliculares del tiroides, in vitro inhibe la reabsorción ósea al reducir el número y la actividad de los osteoclastos (Zaidi M et al., 2002). No obstante algunos estudios han demostrado que esta acción es transitoria ya que los osteoclastos parecen volverse “impermeables” a la calcitonina en pocos días.

**- 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> o calcitriol:**

Aunque su efecto sobre el remodelado es difícil de estudiar por sus múltiples acciones, estimula la resorción ósea a través de su acción sobre osteoclastos y sus precursores (Gurlek A et al., 2002). Entre sus acciones se incluye el aumento de la absorción intestinal de calcio y la inhibición de la secreción de

PTH actuando sobre las paratiroides, e interviene también en la mineralización ósea (Van Leeuwen JP et al., 2001).

#### **- Hormonas sexuales:**

Tienen un efecto anabolizante sobre el hueso, a través del estímulo de los receptores de los osteoblastos. Asimismo, actúan de mediadores en el pico de GH existente en la pubertad. Mientras que la deficiencia androgénica se asocia a una menor densidad ósea, la administración de testosterona en jóvenes antes del cierre epifisario incrementa la masa ósea. Igualmente, las mujeres con exceso de andrógenos presentan densidades óseas más altas.

#### **- Estrógenos:**

Son esenciales para el cierre de los cartílagos de conjunción y se ha descubierto que juegan un papel importante en el desarrollo esquelético tanto femenino como masculino durante la adolescencia. Los estrógenos tienen un doble efecto sobre el metabolismo óseo: por un lado favorecen la formación ósea al aumentar el número y función de los osteoblastos y por otro lado, disminuyen la reabsorción. Se han descrito receptores de estrógenos en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos humanos.

Investigaciones recientes han comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína producida por los osteoblastos que inhibe la reabsorción (Riggs BL et al., 2002), por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. Es por esto que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia constituye el factor patogénico más importante de la pérdida ósea asociada a la osteoporosis (Manolagas SC et al., 2002).



**- Andrógenos:**

Los principales efectos de los andrógenos tanto en varones como en mujeres son incrementar el tamaño óseo y estimular la formación ósea. La mayoría de los estudios realizados in vitro demuestran una estimulación en la proliferación, diferenciación y supervivencia del osteoblasto (Vanderschueren D et al., 2004) postulándose además que el escaso efecto sobre el osteoclasto está mediado de forma indirecta por el osteoblasto (Huber DM et al., 2001). La vía efectora de estos efectos se ha propuesto que es un estímulo de TGF  $\beta$  (Vanderschueren D et al., 2004) e IGF-1 (Rucker D et al., 2004), junto a una inhibición de IL-6.

El efecto en la regulación del tamaño óseo es por potenciación de la aposición de hueso sobre la superficie perióstica externa (Vanderschueren D et al., 2006). Además ejercen un efecto indirecto sobre la masa ósea aumentando la masa muscular.

**1.2.2.4.f. Factores locales.**

El remodelado óseo también está regulado por factores locales, entre los que destacan los factores de crecimiento, las citoquinas y recientemente se han implicado las proteínas de la matriz ósea, como moduladoras de la acción de otros factores locales. Las células del hueso también juegan un papel importante por la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, así como de citoquinas y factores de crecimiento (Fig. 12).

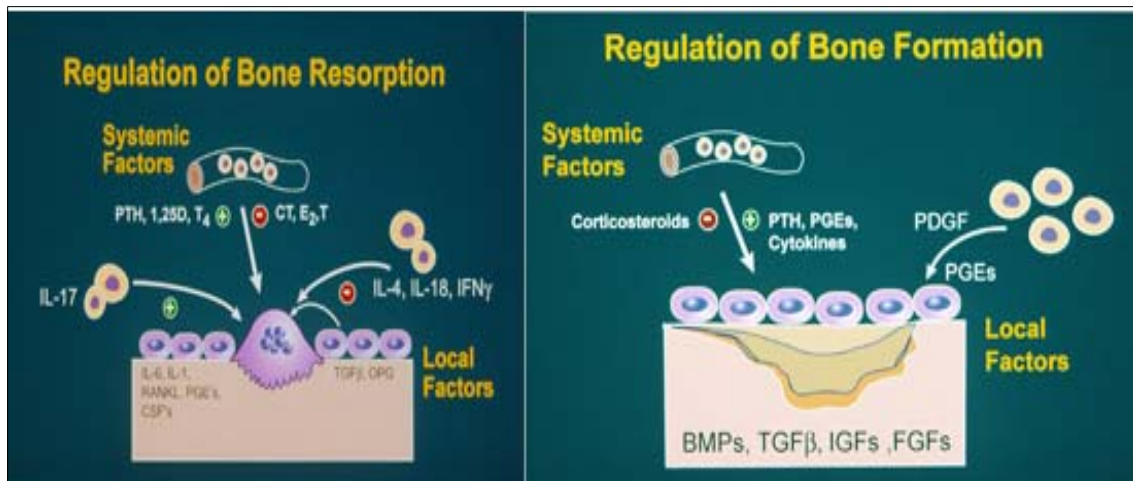


Fig. 12: Factores locales reguladores del remodelado óseo

#### - IGF-I y proteínas transportadoras:

La secreción de IGF-1 tiene un importante papel en el mantenimiento de la masa ósea en la edad adulta (Muñoz-Torres et al., 2001). Su origen está en distintos tejidos incluidos el hueso y a pesar de su reconocida importancia sobre la masa ósea su mecanismo de acción no está totalmente aclarado. Estimula la replicación de precursores osteoblásticos, su activación y la síntesis de la matriz y colágeno (Manolagas SC, 2000), y ha demostrado inhibir su apoptosis in vitro (Farley JR et al., 2001). La IGF-1 se almacena en la matriz y es posible que intervenga en el acoplamiento (Ueland T et al., 2005). Su asociación con la masa ósea de mujeres postmenopáusicas y riesgo de fracturas osteoporóticas ha quedado de manifiesto en diversos estudios (Muñoz Torres M et al., 2001). Las células óseas producen también los seis tipos de proteínas transportadoras de IGF, IGFBP1-6. Su papel exacto no está claro y entre sus funciones descritas están la de prolongar la vida media de la IGF o el transporte a las células diana. La IGF-BP4 tiene un papel inhibitor de la replicación y diferenciación de los osteoblastos mientras que la IGF-BP 5 sería estimuladora (Minuto F et al., 2005).

**- TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ) e INF  $\gamma$ :**

TGF  $\beta$  es una de las principales moléculas que intervienen en el proceso de remodelado ya que ejerce acciones sobre osteoblastos y osteoclastos. Inhibe la apoptosis osteoblástica e induce la apoptosis de los osteoclastos, fenómeno que da paso a la fase de formación (Janssens K et al., 2005). Estimula además la síntesis de OPG por lo que se considera una señal crucial entre las células que mantienen el remodelado óseo, y desempeña un importante papel en la reparación de fracturas (Simpson AH et al., 2006).

El INF interferon  $\gamma$  (INF  $\gamma$ ) ejerce una potente inhibición de la formación de osteoclastos, a la vez que estimula la síntesis de diversas citoquinas entre ellas IL 18 (Takayanagi H et al., 2002).

**- BMPs (Bone Morphogenetic Proteins):**

Son péptidos de la familia del TGF  $\beta$  cuya acción sobre receptores específicos estimula la diferenciación osteoblástica e induce la formación ósea durante el desarrollo esquelético. En el tejido adulto su función es mantener un aporte continuo de osteoblastos y también se ha demostrado que pueden estimular la resorción ósea (Itoh K et al., 2001). Como característica única induce la diferenciación de células del tejido conectivo a células osteoprogenitoras (Abe E et al., 2000).

**1.2.2.5. Marcadores de remodelado óseo.**

Entendemos por marcadores bioquímicos de remodelado óseo las sustancias liberadas a la circulación durante los procesos de formación y/o resorción ósea que reflejan la actividad metabólica ósea en un momento puntual (Torres E et al., 2003). Son el resultado de la acción acoplada de osteoblastos y

osteoclastos que liberan una serie de péptidos y proteínas que pueden ser detectados en sangre y en orina (Stepan JJ et al., 2003).

Además, el remodelado óseo es uno de los factores que participan en la patogenia de la osteoporosis, al ser uno de los elementos determinantes de la calidad ósea, puesto que es el efector de la microarquitectura y el responsable de la reparación de los microdaños; Cuando se altera el remodelado óseo se produce una alteración de la calidad ósea, la cual lleva a un aumento de la fragilidad del hueso (Seeman E et al., 2002). Esta participación en la calidad ósea ha sido evidenciada en múltiples estudios prospectivos en los que se ha encontrado una clara relación entre una resorción ósea elevada y un mayor riesgo de fractura, incluso independientemente de la DMO (Gerdhem P et al., 2004; Sornay-Rendu E et al., 2005).

Las características ideales que debería cumplir un marcador de remodelado óseo son:

- 1) Determinación no invasiva.
- 2) Facilidad de recogida de la muestra.
- 3) Ser un producto específico del metabolismo óseo.
- 4) Mostrar correlación con técnicas de referencia en el análisis del remodelado (histomorfometría ósea, biopsia ósea tras doble marcado con tetraciclina, estudios isotópicos con calcio marcado, absorciometría dual de rayos X).
- 5) Responder al tratamiento específico de enfermedades que afecten al metabolismo óseo.

#### **1.2.2.5.a. Marcadores bioquímicos de formación ósea.**

Los marcadores de formación ósea son productos directos o indirectos de la actividad osteoblástica, expresados en las diferentes fases del desarrollo de los osteoblastos (Delmas et al., 2000). Se dividen en dos grupos: los que miden la actividad enzimática osteoblástica, representados por la fosfatasa alcalina total en suero y su isoenzima ósea y los péptidos sintetizados por el osteoblasto, como la osteocalcina sérica, el propéptido carboxiterminal del colágeno I en suero (PICP) y el propéptido aminoterminal del colágeno tipo I en suero (PINP).

La fosfatasa alcalina total es un enzima importante en la formación osteoide y en la mineralización. Diversos tejidos producen fosfatasa alcalina como hígado, placenta, intestino, hueso bazo o riñón, pero en un adulto sano aproximadamente el 50% de su valor corresponde a la isoenzima hepática y el otro 50% a la ósea. La determinación de la fosfatasa alcalina total es, por tanto, muy inespecífica lo que ha llevado a la elaboración de técnicas para determinar su isoenzima ósea la cual se considera uno de los mejores marcadores para el estudio de la osteoporosis (Domínguez et al., 1998). No obstante estas pruebas tienen una reactividad cruzada de un 15-20%, por lo que individuos con isoenzima hepática elevada pueden tener determinaciones de isoenzima ósea falsamente elevadas (Delmas et al., 2000).

La osteocalcina es una proteína característica del hueso y la dentina. Se le considera como uno de los marcadores de formación mas específicos. La osteocalcina regula la homeostasis del calcio, inhibiendo la precipitación de fosfato y calcio evitando la excesiva mineralización de la matriz ósea (Marie PG, 1989). La osteocalcina es producida por el osteoblasto, posterior a su síntesis, la mayor parte se incorpora a la matriz extracelular del hueso; sin embargo, una fracción es liberada a la circulación donde puede ser medida. La osteocalcina sérica se incrementa en condiciones asociadas con aumento del remodelado óseo, como en el hiperparatiroidismo primario o secundario y en la enfermedad de Paget. Los niveles séricos de osteocalcina generalmente son

un buen indicador del ritmo de remodelado óseo cuando la resorción y la formación se encuentran acopladas.

La colágena tipo-1 es el componente más abundante de la matriz ósea. Durante la síntesis de la colágena se liberan fragmentos péptidos amino y carboxiterminales a la circulación (PICP y PINP). Estas extensiones de péptidos de procolágena tipo-1 pueden ser detectadas por radioinmunoanálisis donde se reconoce la terminación carboxilo de los péptidos liberados y reflejan la cantidad de matriz ósea sintetizada. No se han establecido correlaciones definitivas entre fragmentos de pro-colágena y formación ósea. No han alcanzado un suficiente desarrollo para ser una alternativa a la osteocalcina o la fosfatasa alcalina ósea (Ebeling PR et al., 1992).

#### **1.2.2.5.b. Marcadores bioquímicos de resorción ósea.**

Los marcadores de resorción son el reflejo directo o indirecto de la actividad osteoclástica. Entre los marcadores de resorción ósea se encuentran la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP), la sialoproteína, el cociente calcio/creatinina urinario y los derivados del metabolismo del colágeno, representados por la hidroxiprolina, los puentes de piridolina y los telopéptidos C y N-terminales.

La TRAP existe en dos isoformas, la 5a y la 5b. Los resultados de un ensayo realizados hace poco menos de una década con TRAP-5b indican que este es un marcador útil para determinar la actividad osteoclástica (Delmas et al., 2000). La sialoproteína ósea es un nuevo marcador que representa del 5 al 10% de la matriz ósea no colágena. Se sintetiza por osteoblastos y odontoblastos, y se considera marcador de resorción debido a la rápida reducción de sus niveles en suero tras la administración de bisfosfonatos endovenosos (Delmas et al., 2000). Su determinación sérica da una información similar a las determinaciones séricas de los telopéptidos C y N

terminales (Woitge et al., 1999).

La hidroxiprolina ha sido el marcador clásico, a pesar de que una parte importante de su concentración en orina deriva de colágeno de nueva formación, de colágeno de tejidos no óseos y de colágeno procedente de la dieta. Por ello, su falta de especificidad la ha relegado en favor de los nuevos marcadores.

Los puentes de piridolina (piridinolina y desoxipiridinolina) ofrecen la ventaja sobre la hidroxiprolina de que no es necesario realizar una dieta especial previa a su determinación. La piridinolina y, sobre todo, la desoxipiridinolina son buenos marcadores de resorción ósea (Seibel et al., 1993). Además, sus niveles vuelven a la normalidad cuando se realiza tratamiento estrogénico en pacientes osteoporóticas y se ha observado una buena correlación entre los niveles de piridolina y los cambios histomorfométricos obtenidos por biopsia de cresta ilíaca (Delmas et al., 1991; Eriksen et al., 1993).

Los telopéptidos C y N-terminales (CTX y NTX) son unas moléculas complejas derivadas del colágeno. En trabajos recientes, el NTX se ha mostrado como un método de gran sensibilidad para determinar resorción ósea (Taylor AK et al., 1994) así como para predecir las variaciones que produce el tratamiento hormonal sustitutivo (Jodar E et al., 1995). Y la suplementación con testosterona en varones eugonadales con fracturas vertebrales osteoporóticas (Garnero P et al., 1995) sobre la masa ósea. El telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 se ha mostrado muy sensible en el estudio de la resorción ósea en la osteoporosis postmenopáusica (De la Piedra et al., 1992). La determinación sérica de los telopéptidos C y N terminales ofrece una información similar sobre la resorción ósea que sus equivalentes urinarios (Taylor AK et al., 1994), ofreciendo la ventaja de que su determinación no precisa la recolección de orina de 24 horas, o que en el caso de una muestra simple no debe corregirse por el índice de creatinina urinaria. Además, la variación intraindividual del NTX sérico es menor que la del urinario (Eastell et al.,

2000).

Los marcadores de remodelado óseo predicen la pérdida ósea y la probabilidad de fracturas en mujeres postmenopáusicas (Garnero P et al., 2000) y son útiles para la monitorización de la eficacia al tratamiento, sobre todo cuando se administran drogas antiresortivas (Delmas et al., 2000). También se ha sugerido su posible utilidad para decidir qué tipo de tratamiento utilizar y para predecir la magnitud de la respuesta a los estrógenos o a los bisfosfonatos. No obstante, en su uso en la práctica clínica se debe tener en cuenta que algunos de los marcadores pueden también reflejar, aunque sea en poco grado, cambios de formación. Al estar muchos de ellos presentes en tejidos no esqueléticos su valor puede estar influenciado por procesos no esqueléticos. Asimismo, sus variaciones no reflejan una enfermedad específica, sino alteraciones en el metabolismo óseo independientemente de la enfermedad subyacente (Delmas et al., 2000).

Así, para medir el remodelado óseo se aconseja la realización de mediciones de marcadores de formación como el isoenzima óseo de la fosfatasa alcalina o los derivados del procolágeno tipo 1 (propéptido carboxi-terminal) en plasma, y la medición de un marcador de resorción como por ejemplo el NTX en orina.

<b>FORMACIÓN</b>	<b>RESORCIÓN</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fosfatasa alcalina total (t ALP)</li> <li>- Fosfatasa alcalina ósea (b ALP)</li> <li>- Osteocalcina (OC)</li> <li>- Propéptido amino y carboxiterminal del procolágeno tipo I ( PICP, PINP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piridinolina y Desoxipiridinolina (PYD, DPP)</li> <li>- Telopéptidos amino y carboxiterminal del procolágeno tipo I ( NTX, CTX)</li> <li>- Fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP)</li> </ul>



### 1.2.2.5.c. SISTEMA OPG/RANKL.

El descubrimiento del sistema OPG/RANKL aporta muchísima luz no sólo al conocimiento de la fisiopatología ósea, sino que abre una nueva vía de estudio de posibles herramientas terapéuticas en la lucha frente a las enfermedades óseas (Simonet et al., 1997; Yanot al. e, 1999) (Fig. 13).

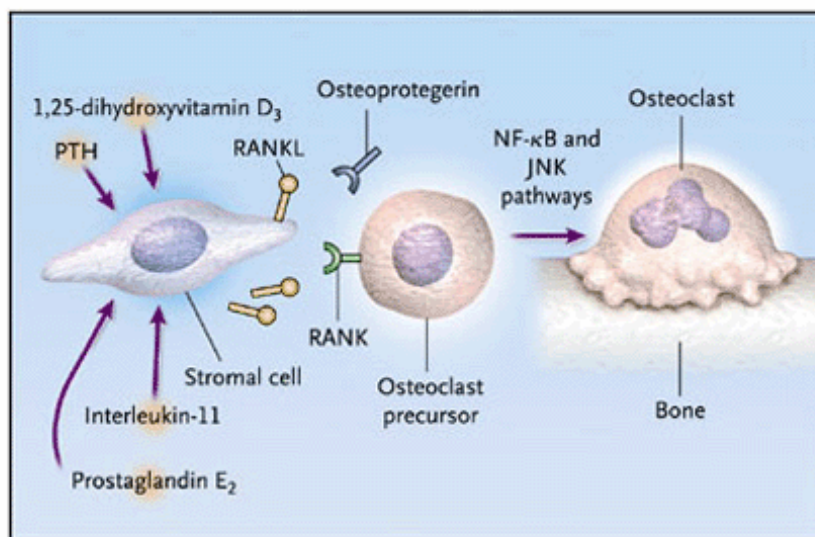


Fig. 13: Sistema OPG/RANKL

Como se ha mencionado anteriormente, el remodelado óseo está sometido a complejos factores reguladores, tanto locales como sistémicos que mantienen un equilibrio entre la destrucción y la formación de tejido. El efector final de la gran mayoría de los mecanismos reguladores es el sistema constituido por la osteoprotegerina (OPG) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) (Yasuda et al., 1998).

La OPG, también conocida como factor de inhibición de la osteoclastogénesis (OCIF), es producida por los osteoblastos y las células estromales y su función

principal es estimular la apoptosis de los osteoclastos y bloquear su formación y activación (Smith J, 1999).

Son clásicos ya los estudios en ratones que ayudaron a comprender la función del sistema OPG-RANKL. Los ratones *knockout* para OPG desarrollaban una osteoporosis grave, mientras que la sobreexpresión de OPG en ratones transgénicos producía osteopetrosis. La ausencia de RANKL en ratones producía osteopetrosis, alteración de la dentición por ausencia de osteoclastos maduros, ausencia de ganglios linfáticos y deficiencia de linfocitos B y T, mientras que la administración de RANKL en su forma soluble se acompañaba de un aumento de la actividad osteoclástica, osteoporosis e hipercalcemia (Rogers et al., 2005).

La OPG o receptor señuelo pertenece a la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) y a diferencia de todos sus parientes no permanece tras su síntesis como una proteína transmembrana con el cometido de elaborar señales de transducción entre distintas células, sino que es secretada y no permanece anclada en membrana. Es codificada por un gen situado en el cromosoma 8q23-24. Se sintetiza inicialmente como un propéptido de 401 aa y, tras la pérdida de un fragmento de 21 aa queda como proteína madura con 380 aa momento a partir del cual pierde sus dominios transmembrana y citoplasmáticos y es secretada como proteína soluble. El RNAm de la OPG se expresa en numerosos tejidos humanos (pulmón, corazón, riñones, hígado, intestino, estómago, cerebro, glándula tiroides y médula espinal) además de en el hueso, en el cual su principal función, ya mencionada anteriormente, parece ser la inhibición de la maduración de los osteoclastos y su activación.

Tras el descubrimiento de la osteoprotegerina apareció su ligando: OPG-L, también conocido como RANKL. Es un polipéptido de 317 aa codificado por un gen situado en el cromosoma 13q14. Se produce fundamentalmente en las células estromales de medula ósea, osteoblastos, condrocitos, células del

mesenquima, periostio, osteoclastos, células endoteliales y células T. También se ha encontrado el RNAm del RANKL en tejidos extraesqueléticos, cerebro, corazón, riñón, músculo y piel. En experimentos *in vitro* el RANKL demostró estimular la diferenciación, supervivencia y fusión de células precursoras osteoclasticas para activar osteoclastos maduros y para prolongar su lapso de vida por inhibición de la apoptosis. De esta manera aumenta el pool de osteoclastos capaces de formar lagunas de resorción (Rogers et al., 2005).

En tercer lugar apareció el receptor RANK (Receptor Activador de NF- $\kappa$ B), codificado por un gen del cromosoma 18q22.1 y cuyo RNAm se expresa en osteoclastos maduros y en sus progenitores aislados de médula ósea. Se trata de un péptido de 616 aa que se encuentra principalmente en células de la estirpe monocítica-macrófaga, preosteoclastos, células T y B, células dendríticas y fibroblastos. Su activación conlleva no sólo una reorganización en el citoesqueleto del osteoclasto sino que desencadena una señal de supervivencia en el osteoclasto maduro.

Nos encontramos por tanto ante un sistema muy importante de la regulación del metabolismo óseo, con un equilibrio muy estrecho entre los procesos de formación y resorción. La OPG se une al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) neutralizando su acción, y de esta manera inhibe la osteoclastogénesis. La cascada de señalización que ocurre tras la unión de RANKL y RANK no se conoce en su totalidad, aunque se sabe que están implicados factores asociados al receptor de TNF, especialmente el 6. Los preosteoblastos y osteoblastos maduros expresan RANKL que se une a RANK expresado en la superficie de los precursores de osteoclastos y favorece la diferenciación de precursores hacia la formación de osteoclastos maduros. La OPG se une a RANKL, al que neutraliza, y como resultado inhibe la osteoclastogénesis y la actividad osteoclastica, a la vez que induce la apoptosis de los osteoclastos. La producción de OPG respecto a la de RANKL aumenta con la diferenciación de los osteoblastos, permitiendo que el osteoblasto maduro rellene el espacio remodelado.

Considerando el papel clave del sistema RANKL/RANK/OPG en la regulación de la osteoclastogénesis, los estudios han buscado la presencia de correlación entre los niveles séricos de OPG y el metabolismo óseo, estudiado a través de técnicas densitométricas y marcadores de remodelado. Los primeros resultados, resultaron paradójicos: los niveles séricos de OPG resultaban de hecho superiores en las mujeres osteoporóticas respecto a una población de mujeres mayores no osteoporóticas, en el grupo de las pacientes osteoporóticas eran además superiores en aquellas con antecedentes personales de fracturas vertebrales no traumáticas.

Cohientemente con estos primeros resultados, algunos estudios han obtenido en las mujeres postmenopausicas una correlación inversa entre los niveles de OPG y la DMO en distintos lugares (Rogers A et al., 2002). Otros, en cambio, han encontrado correlación positiva entre OPG y DMO (Khosla S et al., 2002; Browner WS et al., 2001). Aunque en los hombres se ha obtenido o bien ninguna correlación o una débil correlación inversa (Khosla S et al., 2002; Idrisason OS et al., 2005). El hallazgo de una correlación inversa se ha interpretado de manera concordante como expresión de un mecanismo compensatorio inadecuado, y no ha impedido la realización de un ensayo clínico en el que la administración subcutánea de OPG (dosis máx de 3mg/kg) en mujeres en postmenopausia ha determinado una rápida, significativa y prolongada reducción de la reabsorción ósea (Bekker PJ et al., 2001).

#### **1.2.2.6. Catepsina K.**

La degradación de la matriz ósea depende de la actividad de dos clases principales de proteasas, las cisteíno-proteasas y las metaloproteasas de matriz. La cisteíno- proteasa. que está presente predominantemente en el osteoclasto, es la catepsina K. Esta enzima es muy activa contra proteínas de matriz como los colágenos tipo I y II y es la primera catepsina descrita capaz de

clivar la triple hélice de colágeno dentro de la parte helicoidal intacta de la molécula.

La catepsina K está presente en el borde rugoso de los osteoclastos (Littlewood-Evans A, 1997) y en las lagunas de resorción de la superficie ósea. La inhibición de esta enzima inhibe la formación de lagunas de resorción osteoclástica de una manera de concentración dependiente. (Fig. 14)

Recientemente se han desarrollado varios inhibidores sintéticos no peptídicos de la catepsina K con un buen perfil de selectividad con respecto a otras catepsinas. Estos fármacos han demostrado ser potentes inhibidores de la resorción ósea en animales y en humanos, sugiriendo que la inhibición de la catepsina K es una forma terapéutica viable de tratamiento de la osteoporosis.

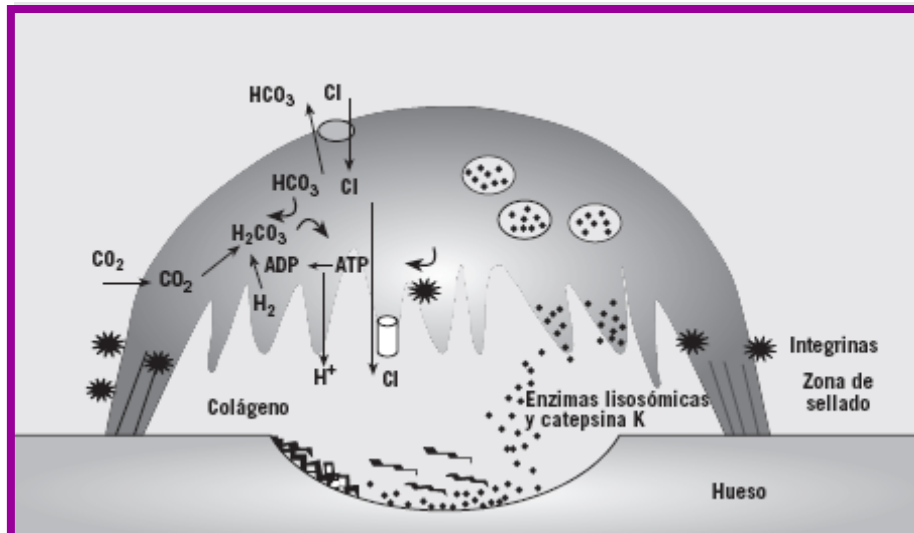


Fig. 14: Enzimas implicadas en la resorción ósea

#### - Catepsina K y enfermedades osteoarticulares.

En el tejido sinovial normal la expresión de catepsina K se limita a los fibroblastos, mientras que en pacientes afectados de artritis reumatoide los

fibroblastos y las células gigantes multinucleadas expresan cantidades entre 2 y 5 veces mayores de catepsina K, especialmente en las zonas de erosión del cartílago, lo que demuestra el papel de esta proteasa en la degradación del cartílago articular tanto en caso de artritis reumatoide como en el tejido sinovial normal. Además, se han demostrado valores séricos elevados de catepsina en pacientes con artritis reumatoide y su correlación con el grado de destrucción radiológica, por lo que la inhibición farmacológica de la actividad de esta enzima podría constituir una opción terapéutica en esta enfermedad.

En la osteoporosis posmenopáusica hay un aumento de la resorción ósea, que se traduce en una elevación de marcadores de remodelado que comienza en la perimenopausia. La validez de la determinación de los valores séricos de catepsina K como marcador de remodelado en la osteoporosis posmenopáusica está siendo evaluada, aunque hasta el momento son escasos los datos disponibles. Así, se ha demostrado la existencia de valores séricos elevados de catepsina K en pacientes con osteoporosis posmenopáusica respecto a pacientes con osteopenia y masa ósea normal, al igual que en pacientes con osteoporosis posmenopáusica comparadas con mujeres posmenopáusicas sin osteoporosis y pacientes con enfermedad de Paget.

Asimismo, concentraciones altas de catepsina K se han asociado con la presencia de fracturas osteoporóticas múltiples, aunque sin encontrar diferencias entre pacientes con fractura única y pacientes sin fracturas, por lo que los autores señalan que los valores de catepsina K podrían ser predictores de la presencia de osteoporosis y fracturas por fragilidad.

También se ha propuesto que la determinación de las concentraciones séricas de catepsina K podría aportar información complementaria a la de otros marcadores de remodelado, constituyendo un reflejo del número de osteoclastos activos. La disponibilidad de marcadores óseos que informen diferencialmente del número y la actividad de los osteoclastos está recibiendo un interés creciente para conocer el mecanismo de acción de los fármacos

antiosteoporóticos desarrollados hasta el momento, y podría ayudar además en el desarrollo de futuros tratamientos cada vez más específicos.

### **1.2.3. Osteoporosis en el varón.**

La prevalencia de osteoporosis es menor en hombres que en mujeres por razones fisiológicas: mayor acumulación de masa ósea durante la fase de crecimiento, mayor tamaño de los huesos, ausencia de menopausia, mayor lentitud de pérdida de masa ósea y esperanza de vida mas corta (Amin S et al., 2001).

Aunque ciertamente la enfermedad es más frecuente en la mujer; la incidencia, el coste sanitario, las fracturas que origina y la merma que esta enfermedad ocasiona en la calidad de vida también son de importante consideración para el sexo masculino. Por ello es necesario no sólo entender las causas de la enfermedad en el varón, sino también los agentes terapéuticos más apropiados en la osteoporosis masculina.

El riesgo de fractura para un varón mayor de 50 años se sitúa entre el 13-25%, y uno de cada 8 varones mayores de 50 años tendrá una fractura osteoporótica. Según algunos estudios la morbimortalidad que suponen las fracturas óseas es el doble con respecto a la mujer (Bilezikian JP, 1999).

#### **1.2.3.1. Epidemiología.**

La densidad mineral ósea disminuye con el envejecimiento tanto en el hombre como en la mujer y ésta es una constante que se mantiene independientemente de la raza estudiada (Díaz M et al., 1997).

Se ha podido demostrar que la prevalencia de osteoporosis en el varón aumenta de 12% a 26% desde los 50 a los 80 años. Esta duplicación de la prevalencia contrasta con el incremento de 12 veces que se produce en la mujer en los mismos grupos etarios (Melton LJ et al., 1995).

Al igual que en las mujeres, la incidencia de fracturas por traumas moderados o mínimos (especialmente fracturas femorales y vertebrales) se incrementa con el paso de los años. Sin embargo existen algunas diferencias; en primer lugar, la edad en la cual este incremento se produce es algo mayor en los hombres que en las mujeres, aproximadamente 5 a 10 años más tarde según lo demuestran varios estudios poblacionales (Farmer ME et al., 1984). Por otra parte, la tasa mundial de fracturas de fémur en hombres alcanza la mitad de la tasa mundial de fracturas femorales en mujeres y esta relación se ha mantenido sin cambios en los últimos 80 años.

Además debemos considerar algunos aspectos; Aproximadamente el 30% de las fracturas de cadera en todo el mundo ocurren en hombres (Nguyen Tv et al., 1996); La mortalidad asociada a la fractura de cadera es mayor en hombres que en mujeres (tal vez por una mayor prevalencia de enfermedades concomitantes) (Poor G et al., 1995); y el sexo masculino es uno de los más fuertes predictores de mortalidad luego de una fractura de cadera (Schurch MA et al., 1996).

Si seguimos los criterios densitométricos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Díaz M et al., 1997) , la prevalencia de la osteoporosis masculina en la población española es del 4.15% (2.99-5.31%), lo que supone una población de entre 418.000 y 743.000 varones que presentan osteoporosis en nuestro país. Según el criterio de valoración utilizado, la prevalencia de la fractura vertebral en España en el estudio EVOS (O'Neal TW et al., 1996) fue similar en ambos sexos y osciló entre el 12 y el 20.2%. La tasa de fractura en los varones españoles fue de 572 por 100.000 habitantes. La prevalencia de la fractura de cadera en España varía, según la población estudiada, desde 27.5



a 83.6 fracturas por 100.000 habitantes/año y la relación varón: mujer oscila entre 1.9 y 4.78 . El aumento de la mortalidad masculina postfractura está en relación con la mayor edad en la que se produce esta complicación en los varones y el mayor número de enfermedades asociadas. De los que sobreviven, el 59% presenta un deterioro funcional, un 60% precisa ayuda para la deambulación, el 29% se encuentra confinado a una cama o silla y un 13% requiere analgésicos para el dolor (Poor G et al., 1995).

### 1.2.3.2. Factores de riesgo.

A diferencia de las mujeres, en los hombres es más frecuente la osteoporosis secundaria (Tabla 1.2.3.1). Se calcula que hasta un 60% de los varones con osteoporosis tiene una causa conocida.

<u>Causas de osteoporosis en el hombre</u>
<b>Primarias:</b>
• Edad
• Idiopática
• Genética
<b>Secundarias:</b>
• Hipogonadismo
• Hiperparatiroidismo
• Hipercalciuria
• Hipertiroidismo
• Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
• Anemia, hemoglobinopatías
• Osteogénesis imperfecta
• Homocistinuria
• Mastocitosis sistémica
• Neoplasias
• Artritis
• Insuficiencia Renal
• Hepatopatía
• Síndrome de malabsorción intestinal
• Glucocorticoides
• Anticonvulsivantes
• Alcoholismo
• Tabaquismo
• Inmovilización

Tabla 1.2.3.1: Causas de osteoporosis en el hombre

Es importante detectar factores que aumenten el riesgo de osteoporosis y también de fractura ósea, ya que nos permitirá determinar qué pacientes se beneficiarían de una densitometría ósea y así facilitar un diagnóstico y tratamiento precoces.

#### **- Índice de Masa Corporal (IMC).**

Se trata de un potente predictor de la alteración en los parámetros de la densidad mineral ósea y del riesgo de fractura. Un IMC por debajo de 22 predice cifras osteoporóticas en la DMO y aumenta el riesgo de fractura en 3-4 veces (Center JR et al., 2000).

#### **- Tabaquismo.**

Es un factor de riesgo independiente que provoca disminución de los parámetros en la DMO y aumenta el riesgo de fractura en ambos sexos. Varios estudios han demostrado que el tabaco disminuye los niveles circulantes de estrógenos y aumenta el de gonadotropinas (Cooper C et al., 1985). También se ha demostrado que disminuye la absorción intestinal de calcio y vitamina D (Nguyen TV et al., 1999).

#### **- Historia familiar de fractura osteoporótica.**

Los varones con antecedentes maternos de fractura tienen un riesgo 1.5 veces mayor de evento óseo provocado por la osteoporosis (Díaz M et al., 1997). Existen mutaciones genéticas a nivel de las proteínas de la matriz ósea, células óseas y elementos reguladores del metabolismo del calcio que se han asociado a una disminución de la DMO y aumento de fracturas.

### **-Fármacos.**

Existen medicaciones que aumentan el riesgo de fractura ósea como la fenitoína (provoca osteomatacia), los análogos LH-RH (provocan hipogonadismo) y los corticoides. Otros fármacos aumentan el riesgo de caída como los psicotropos y ansiolíticos. Además el riesgo de caída también está aumentado en pacientes con alteraciones de la marcha (accidentes cerebrovasculares, desórdenes del movimiento) y problemas de visión.

### **- Hipogonadismo.**

Es una importante causa de osteoporosis secundaria en el hombre. La testosterona inhibe la actividad osteoclástica (Huber DM et al., 2001). El hipogonadismo aumenta la sensibilidad del hueso a la acción de la PTH y disminuye la absorción intestinal del calcio (Francis RM, 1999).

Con la edad se produce una disminución progresiva de los niveles de testosterona total y libre, y un incremento de la globulina transportadora de hormonas sexuales. En varios estudios se ha asociado el hipogonadismo en el hombre anciano a una disminución de la DMO y un aumento de fracturas (Amin S et al., 2000; Orwoll E et al., 2000).

### **- Déficit de vitamina D.**

Se ha calculado que entre un 4 y 6% de varones mayores de 50 años tienen niveles de 25-OH vitamina D por debajo de 15 ng/ml (Burgess E et al, 2002). La vitamina D se requiere para conseguir una buena absorción del calcio y su déficit provoca una mineralización ósea defectuosa. La medición de los niveles de 25-OH vitamina D en sangre puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de la osteoporosis en el hombre (Dawson-Hughes B et al., 1997).

**- Hipercalciuria.**

Hasta el 10% de varones osteoporóticos padecen este desorden metabólico (Burgess E et al, 2002). El tratamiento de la hipercalciuria con tiazidas aumenta los valores de la DMO en un 3-5% (Harris SS et al, 2000). Los pacientes con un calcio en orina de 24 horas superior a 300 mg pueden beneficiarse de un tratamiento con tiazidas (Adams JS et al, 1999).

**- Genética.**

En general, se considera que la osteoporosis es una enfermedad multifactorial, poligénica, en la que varios genes son modificados por las hormonas, la nutrición y el ambiente (Gennari L et al, 2001). Aunque existen menos estudios que en la mujer, en el hombre se defiende la idea de que la osteoporosis tiene una base genética importante (Gennari L et al, 2001).

Asumiendo que el déficit de estrógenos es una de las principales causas de osteoporosis en ambos sexos, se han estudiado distintos genes del metabolismo de las hormonas sexuales que pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

Se ha relacionado la inactivación del gen del receptor de estrógenos (ER $\alpha$ ) y de la aromatasa (CYP19) con el desarrollo de una osteoporosis precoz en varones (Slemeda CW et al., 1992). También se ha descrito la posible relación entre un polimorfismo en el gen del receptor de andrógenos con valores disminuidos en la DMO y un aumento en la incidencia de fracturas vertebrales en el hombre (Zitzmann M et al, 2001).

Tanto la participación como el mecanismo de acción de otros genes implicados en el metabolismo óseo, como el del receptor de la vitamina D (VDR), el gen codificador del colágeno tipo I (COL 1A 1) Y el del factor de crecimiento insulínlike (IGF-1) están todavía en fases iniciales de estudio

(Ralston SH, 2002).

### **1.2.3.3. Importancia de los estrógenos.**

Aunque siempre se ha considerado el papel clave de la testosterona en el metabolismo óseo del hombre, varios estudios avalan la importancia de los estrógenos para una maduración normal del esqueleto óseo y para el mantenimiento de la masa ósea en el hombre (Bilezikian JP et al., 1999).

Se han descrito casos de varones con déficit de aromatasa (enzima responsable de la transformación de la testosterona en estradiol) que presentaban masa ósea reducida, desarrollo óseo inmaduro, falta de fusión de las epífisis y niveles séricos de estradiol indetectables (Bilezikian JP et al., 1999).

El hombre no experimenta con la edad una caída drástica en los niveles de estrógenos, a diferencia de las mujeres con la menopausia. De hecho, en el varón se objetivan mínimas reducciones en los niveles de testosterona y estrógenos (Slemenda CW et al, 1997); aún así, esto conlleva a una pérdida de masa ósea evidente con la edad que se ha asociado con el descenso de los niveles de estrógenos biodisponibles (Khosla S et al., 1998).

Los estrógenos biodisponibles representan la fracción de estrógeno que tiene acceso a los tejidos, a diferencia de la globulina ligadora de hormonas esteroideas (SHBG) que no lo tiene. A pesar de que los niveles de estrógenos totales en el varón añoso disminuyen muy poco o se mantienen estables, existe una clara disminución de los estrógenos biodisponibles o fracción libre que se compensa con el aumento de la concentración de la SHBG (Khosla S et al., 1998).

Se ha demostrado que el descenso de los niveles de estrógenos libres es un

factor predictor independiente de las alteraciones de la DMO en el hombre (Khosla S et al., 1998).

Existe otro estudio que avala el papel preponderante de los estrógenos libres frente a la testosterona libre en el mantenimiento de la arquitectura ósea en el varón; Falahati-Nini demostró hace unos años que en ausencia de estrógenos se produce un incremento mayor de los marcadores urinarios de reabsorción ósea (Falahati-Nini A et al., 2000).

Los receptores estrogénicos alfa y beta se han identificado en osteoblastos y células estromales de la médula ósea. Se ha sugerido que los estrógenos también actúan pero de manera indirecta sobre los osteoclastos suprimiendo la producción de citoquinas involucradas en la reabsorción ósea. En pacientes con niveles bajos de estrógenos se han objetivado elevaciones de IL-1, IL-6 Y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que inducen la reabsorción ósea (Gennari L et al, 2002).

#### **1.2.3.4. Diagnóstico.**

En hombres también se acepta el uso de la densitometría ósea a través de la absorciometría dual (DXA) como método diagnóstico y pronóstico (riesgo de fractura) de la osteoporosis.

Aunque no existe un consenso oficial en la aplicabilidad para el hombre de los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (1994) para el diagnóstico de la osteoporosis, éstos se utilizan de la misma manera que para las mujeres.

Existen tres razones por las que un T-Score  $< 2.5$  DS en el caso del hombre no justificaría el diagnóstico de osteoporosis: a) representa una masa ósea absoluta mayor en el caso de los hombres (debido a su mayor pico de masa

ósea); b) la relación entre el descenso de los valores en la DMO y el riesgo de fractura está aún por definir en el caso de los hombres; c) la DXA no permite analizar las posibles diferencias en la calidad del hueso entre ambos sexos (Orwoll E, 2000).

Estudios realizados a finales de la década de los 90 sugieren que la relación entre el riesgo de fractura y la DMO es similar en ambos sexos (Cheng S et al, 1997; Kanis JA et al, 2001).

Actualmente la National Osteoporosis Foundation recomienda la realización de una DXA a todas las mujeres postmenopáusticas entre los 60 y 65 años. En el caso del hombre no existe ninguna recomendación oficial (Riggs BL et al, 2004).

#### **1.2.3.5. Prevención.**

La prevención de la pérdida de masa ósea en el varón se dirige fundamentalmente a incrementar al máximo el pico de masa ósea durante la tercera década de la vida y a minimizar la pérdida de hueso durante la senectud (Stock H et al, 2004).

Durante la juventud se recomienda la ingesta diaria de calcio y la práctica de ejercicio físico regular. Asimismo si se identifica cualquier tipo de déficit hormonal, es importante corregirlo de manera precoz para permitir el desarrollo óseo normal posterior (Stock H et al, 2004).

A partir de la cuarta década es importante mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, evitar el tabaco, practicar ejercicio físico de manera regular, prevenir las caídas y limitar la ingesta de alcohol a menos de 60 gr/día (Siddiqui NA et al, 1994).

El National Institute of Health (NIH) recomienda la ingesta diaria de 1500 mgr de calcio en hombres mayores de 65 años y de al menos 600 UI de vitamina D en los mayores de 70 años (Siddiqui NA et al, 1994).

Por su parte, el US Institute of Medicine recomendó hace unos años la ingesta diaria de 1200 mgr de calcio y de 800 UI de vitamina D en varones mayores de 50 años (Orwoll E, 2000).

#### **1.2.3.6. Tratamiento.**

##### **1.2.3.6.a. Bisfosfonatos.**

A diferencia de la osteoporosis postmenopáusica, no disponemos de estudios concluyentes sobre los resultados del tratamiento de la osteoporosis en el varón. Además la mayoría de los trabajos han tenido como objetivo principal los cambios en la masa ósea y no la prevención de fracturas.

Al igual que ocurre en la mujer, hay acuerdo en indicar el uso de suplementos de calcio y vitamina D en los varones con osteoporosis. No obstante son pocos los estudios realizados.

En Estados Unidos está aprobado el uso de alendronato y de risedronato oral para el tratamiento de la osteoporosis primaria en hombres mientras que las fórmulas endovenosas por el momento sólo tienen aprobado su uso en la hipercalcemia maligna y en las lesiones líticas del mieloma múltiple (Bae O et al, 2004).

El estudio realizado por Orwoll E, comunicó la eficacia del alendronato vía oral



(10 mg/día) en un estudio randomizado a doble ciego durante dos años en un total de 241 varones con osteoporosis primaria. En este trabajo se demuestra un incremento en los parámetros de la densitometría ósea en todas las localizaciones; asimismo se objetivó una disminución del riesgo de fractura al reducir el número de deformidades vertebrales (Orwoll et al., 2000).

En los últimos años también se ha demostrado la mejoría de la densidad mineral ósea, especialmente a nivel lumbar, en pacientes con osteoporosis secundaria en tratamiento con alendronato (Saag KG et al, 2007). Shimon I et al, en un grupo de 22 varones con hipogonadismo primario y osteoporosis, objetivan un aumento en los valores de la DMO de columna lumbar y cadera y una disminución de los marcadores urinarios de reabsorción ósea, tras 6 y 12 meses de tratamiento con 10 mg diarios de alendronato oral (Shimon I et al, 2006).

Recientemente se ha publicado un estudio abierto (Ringe JD et al., 2006) que analiza los efectos del risedronato administrado durante 12 meses en varones con osteoporosis primaria o secundaria, frente a la falta de tratamiento; se observó una reducción del 60% en la aparición de fracturas vertebrales.

#### **1.2.3.6.b. Hormona paratiroidea.**

La hormona paratiroidea tiene un doble mecanismo de acción en el hueso: por una parte, a dosis bajas intermitentes estimula a los osteoblastos del hueso esponjoso; en cambio, a dosis altas continuas estimula a los osteoclastos (Bilezikian JP et al, 2001).

Se ha demostrado el uso beneficioso de la PTH en el tratamiento de la osteoporosis en el varón. Bilezikian JP y su grupo de trabajo realizaron un

ensayo randomizado que englobó 23 hombres con osteoporosis primaria y edad media de 50 años; en el grupo al que se le administró 400 UI de PTH (teriparatide) se objetivaron incrementos significativos de la masa ósea lumbar y temoral tras 18 meses de seguimiento (Bilezikian JP et al., 2001).

En otro estudio reciente en el que participaron 437 varones osteoporóticos se objetivó un aumento en los valores de la DMO a los 11 meses de tratamiento con PTH intermitente, respecto al grupo control (Orwoll E et al., 2003).

#### **1.2.3.6.c. Otros tratamientos.**

Se ha descrito recientemente que el fluoride asociado a fármacos antiresortivos puede ser útil en el tratamiento de la osteoporosis en el varón.

En un estudio que analizó a 33 varones con osteoporosis severa, se les administró etidronato y fluoride, obteniéndose aumentos significativos en la densidad ósea lumbar y temoral, respecto al grupo control (sólo etidronato) (Ringe Jet al, 2001).

La calcitonina intranasal se considera un fármaco de segunda línea en el tratamiento de la osteoporosis en la mujer por su relativa eficacia; en el hombre se ha utilizado en pacientes que no toleran los bisfosfonatos (WalterBone K et al, 2001).

Varios estudios han asociado los niveles bajos de IGF-1 (factor de crecimiento insulina like) con osteoporosis idiopática en el hombre, debido a una disfunción osteoblástica y disminución consecuente de la formación de hueso; la hormona del crecimiento recombinante humana, que segrega IGF-1. ha demostrado aumentar la densidad mineral ósea en hombres (GiJlberg P et al, 2002).

El papel de la testosterona en el tratamiento de la osteoporosis del varón está aún por definir. Se ha descrito un aumento de la DMO a nivel lumbar en hombres con hipogonadismo tratados con suplementos de testosterona , sin estudiarse la repercusión sobre la incidencia de fracturas óseas (Francis R, 2001). Por el contrario, en otro estudio realizado en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático no se normalizaron los valores de la DMO ni de los marcadores de recambio óseo tras 2 años de tratamiento con testosterona (Guo e et al, 1997). Además queda por determinar la inocuidad del tratamiento sustitutivo con testosterona a largo plazo.

### **1.3. Cáncer de próstata y metástasis ósea.**

El adenocarcinoma de próstata es el tumor que con mayor frecuencia produce metástasis óseas, siendo los sitios preferidos el esqueleto axial, los huesos largos y el cráneo (Guise TA et al., 2006). El hueso es el tejido diana de metástasis en el 95% de los pacientes con mieloma múltiple, 75% de los pacientes con cáncer de mama y próstata y un 30-40% en los pacientes con cáncer de pulmón (Tabla 1.3.1).

	<b>Incidencia de enfermedad</b>	<b>Mediana de supervivencia (meses)</b>	<b>Supervivencia a 5 años</b>
Mieloma	95-100%	20	10%
Mama	65-75%	24	20%
Próstata	65-75%	40	25%
Pulmón	30-40%	<6	<5%
Riñón	20-25%	6	10%
Tiroides	60%	48	40%
Melanoma	15-45%	<6	<5%

Tabla 1.3.1: Prevalencia de metástasis óseas en los distintos tumores

Cuando aparece la metástasis en el hueso los pacientes están en riesgo de complicaciones, incluidos dolor, hipercalcemia, fractura ósea y compresión de la médula espinal.

Esta avidéz por el tejido óseo se explica por un lado por la irrigación propia de los huesos, especialmente del compartimento medular donde resulta fácil que las células queden retenidas en los amplios sinusoides vasculares (De Marzo A et al., 2003). Por otro, los huesos albergan una gran variedad de tipos celulares y un medio rico en factores de crecimiento, citoquinas y quimoquinas que

además de la atracción que ejercen sobre las células constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular (Griffiths K). Además el propio tejido óseo constituye un almacén de diversos factores de crecimiento como IGF-1, FGF, PDGF y el mayor reservorio de TGF- $\beta$ , un potente factor de crecimiento que regula multitud de procesos celulares (Small E et al., 1999; Smith D et al., 1999) (Fig. 15).

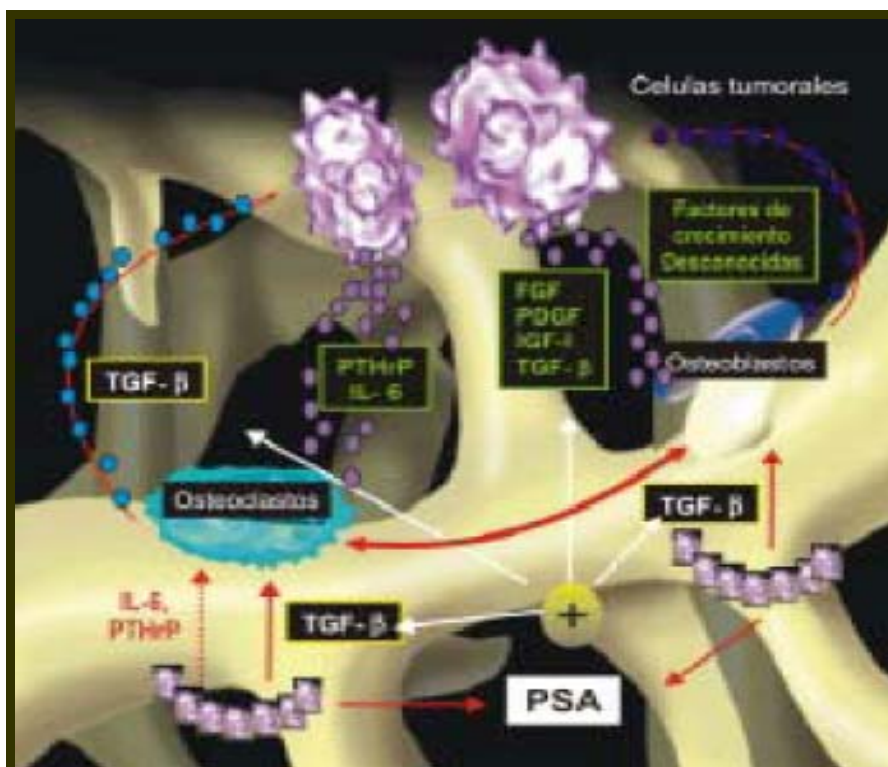


Fig. 15: Actuación de las células tumorales en el hueso.

El tejido óseo se remodela continuamente para hacer frente a las demandas orgánicas de calcio y fósforo, y a las tensiones mecánicas. Esto se lleva a cabo por la acción coordinada de los osteoblastos, células encargadas de depositar matriz extracelular, y los osteoclastos, células de la línea monocito-macrófago con capacidad de producir resorción de la matriz mineralizada, favoreciendo un delicado balance. La llegada de células tumorales va a alterar ese equilibrio, favoreciendo un aumento de la resorción sobre la formación, produciendo las consiguientes lesiones osteolíticas. En ocasiones aumenta el número de ciclos

de remodelado óseo y se produce junto a áreas de resorción, otras con un incremento de la formación ósea.

### **1.3.1. Mecanismos de las metástasis óseas.**

Las metástasis óseas son generalmente clasificadas en osteolíticas, caracterizadas por una destrucción de hueso normal, u osteoblásticas en las que predomina la formación ósea. Esta diferenciación no es absoluta ya que muchos pacientes presentan metástasis óseas de diferentes tipos, osteoblásticas y osteolíticas, y en una misma lesión metastásica pueden coincidir componentes osteolíticos y osteoblásticos.

La osteolisis parece estar mediada por factores derivados de las células tumorales que actúan directamente sobre el microentorno celular, o bien indirectamente activando la diferenciación y activación de los osteoclastos mediante la liberación de factores osteoclastogénicos. En el mieloma múltiple, por ejemplo, las lesiones son puramente líticas inducidas por una activación exacerbada de osteoclastos adyacentes a las células tumorales mientras la formación ósea está totalmente inhibida (Kasamon K et al., 2004).

Las metástasis osteoblásticas son típicas del tumor de próstata, aunque también se han detectado en otros tumores de forma muy minoritaria. La inducción de la formación de hueso ectópico y consiguiente osteosclerosis constituye un fenómeno notable cuyos mecanismos son poco conocidos.

Las observaciones histológicas en biopsias establecen que suele ser más frecuente, sin embargo, la aparición de áreas óseas osteolíticas inducidas por el tumor y concomitantemente, áreas con activa osteoformación. Este espectro no resulta sorprendente puesto que la formación y resorción son procesos acoplados dentro del ciclo del remodelado óseo.

Las principales vías de propagación del carcinoma de próstata al esqueleto axial incluyen el plexo venoso de Baston y la extensión desde los nódulos tumorales a las zonas pélvica y paraaórtica (Resnick, 2006).

Para comprender adecuadamente el proceso de la metástasis del carcinoma prostático es necesario conocer los tipos de uniones normales presentes en las células prostáticas (Fig. 16), ya que su disolución es fundamental para que las células cancerosas puedan viajar por el torrente sanguíneo. Los tipos de unión son los siguientes:

- La **Desmina y Vimentina**: Son responsables de la unión estromal (entre células del músculo y fibroblastos).
- Las **Caderinas** hacen la integración celular en la capa epitelial, entre las células basales entre sí y entre células basales y células epiteliales.
- **Integrinas**: Unión de células basales a la matriz extracelular.
- **Lamininas**: Unión a la membrana basal del epitelio.
- **Fibronectina**: Unión de fibroblastos a membrana basal.

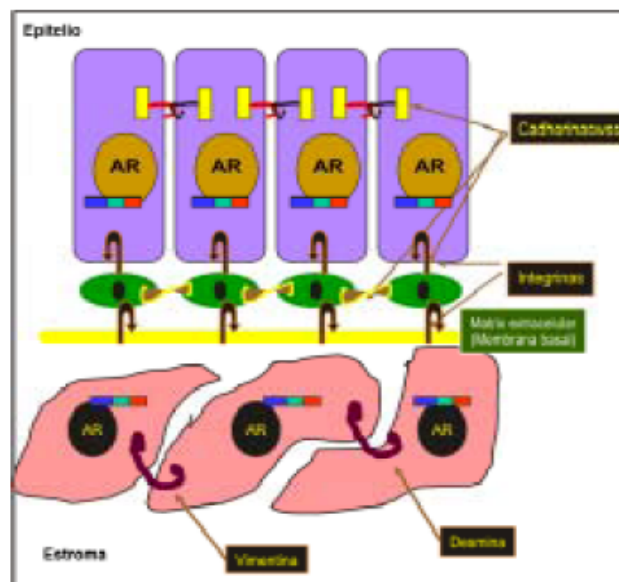


Fig. 16: Uniones intercelulares presentes en la glándula prostática

Para crear metástasis el tumor necesita elaborar rutas que permitan a sus células llegar a diferentes partes del organismo, en este caso el hueso (Roodman D, 2004). La formación de estas vías de diseminación se denomina angiogénesis. Posteriormente a esta fase ocurre un fenómeno de embolización de las células tumorales a los vasos sanguíneos y la adherencia de las mismas al endotelio vascular. Seguidamente el tumor produce proteínas capaces de digerir la membrana basal facilitando la invasión de los tejidos (Fig. 17).

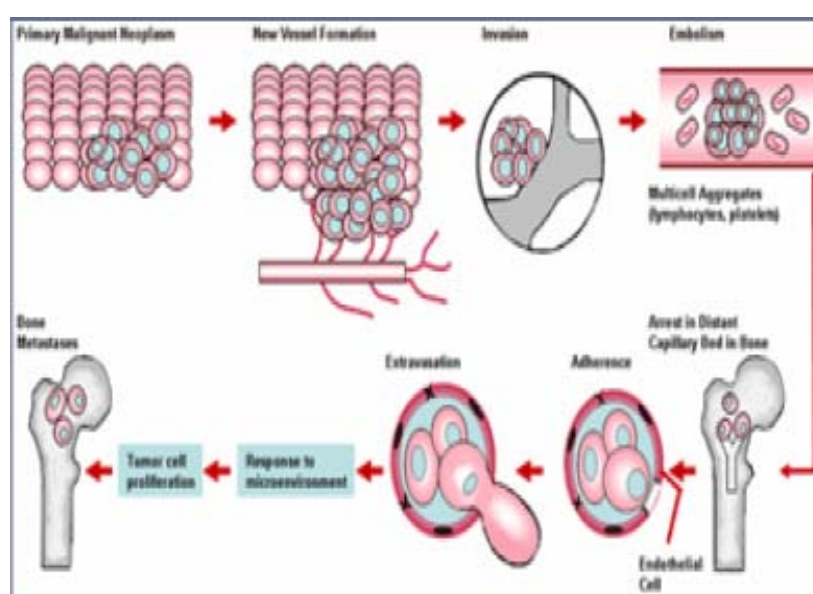


Fig. 17: Diseminación de las células cancerígenas prostáticas al hueso

Las características de la matriz ósea, sus factores de crecimiento y proteínas, son claves para entender la afección de las células tumorales prostáticas por el hueso (Roodman D, 2004).

Una vez sembradas las células tumorales prostáticas en el hueso producirán TGF- $\beta$  estimuladas por proteasas como el antígeno específico prostático (PSA), producido en el mismo hueso invadido. Este factor cumple la función de activar los osteoblastos e inhibir la PTHrP activadora de los osteoclastos.



Adicionalmente estimula el tumor primario al ser el TGF- $\beta$  un factor de crecimiento para el propio tumor.

Otro mecanismo utilizado por el cáncer de próstata para mantener su supervivencia podría ser el mediado por la Endotelina-1 (Guise TA, 2002). Diversos estudios han demostrado niveles elevados de Endotelina-1 en pacientes con metástasis osteoblásticas consecuencia de carcinoma prostático. Un ensayo realizado en animales con metástasis osteoblásticas en los que se administró un antagonista selectivo de Endotelina-1 demostró una disminución del tamaño de la metástasis.

Es ya sabido que el sistema OPG/RANKL interviene en la patogenia de la enfermedad ósea metastásica, aunque existe incertidumbre sobre su mecanismo de acción. Recientes estudios han demostrado que la osteoprotegerina, importante regulador de la osteoclastogénesis, se encuentra elevada en los pacientes con cáncer de próstata (Corey E et al., 2006), presentando niveles más elevados aquellos pacientes que tienen metástasis que los que no. Este hallazgo lleva a la hipótesis de que probablemente la sobreexpresión de la osteoprotegerina en pacientes con cáncer de próstata sea responsable del carácter osteoblástico de las metástasis óseas.

Body realizó en 2006 un estudio en el que utilizó un inhibidor de RANKL, el anticuerpo monoclonal denosumab, en un grupo de pacientes que padecían metástasis ósea por cáncer de mama y otro grupo con mieloma múltiple y lo comparó con pamidronato. Se llegó a la conclusión de que en ambos grupos de enfermos la tolerabilidad y el descenso de los marcadores de resorción ósea fueron mayores en aquellos pacientes tratados con denosumab que en los que recibieron pamidronato. Aún no existen estudios de la eficacia de dicho anticuerpo monoclonal en las metástasis óseas de pacientes con cáncer de próstata (Body JJ et al., 2006).

Por otra parte en los pacientes con cáncer de próstata y metástasis ósea existe un aumento de los marcadores de resorción ósea y el uso de inhibidores de la resorción como los bisfosfonatos disminuye el dolor y los eventos esqueléticos en estos pacientes como fracturas óseas (Coleman RE et al., 2001).

Basándonos en este hecho la respuesta osteoblástica de estas metástasis podrían ser consecuencia de los eventos osteolíticos. Sin embargo, ensayos realizados en modelos murinos en los que se inhibió la osteoclastogénesis no interrumpió el desarrollo de metástasis óseas blásticas.

Aún hoy es confusa la importancia de la osteoclastogénesis en las metástasis óseas blásticas del cáncer de próstata. No está claro si el exceso de destrucción ósea precede al desarrollo y es el desencadenante de las metástasis óseas osteoblásticas, o si por el contrario el exceso de formación ósea es la causa de una mayor resorción.

### **1.3.2. Diagnóstico de las metástasis óseas.**

El diagnóstico de las metástasis óseas se realiza radiológicamente y muy excepcionalmente con biopsia (Garin, 2006). La radiología simple de una metástasis ósea blástica puede mostrar una lesión difusa o nodular. Existe un consenso generalizado de que si se utilizan las radiografías como método de exploración, debe realizarse, además, una gammagrafía ósea; de hecho, es más apropiado obtener primero esta última, de modo que sus resultados puedan guiar las proyecciones radiológicas específicas (Fig. 18).

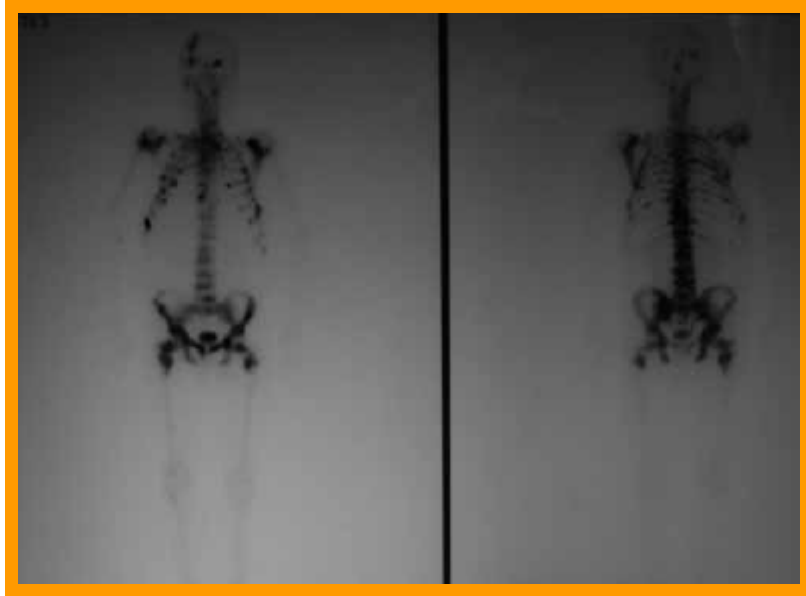


Fig. 18: Gammagrafía ósea en paciente con cáncer de próstata y metástasis óseas

Por otra parte, la TAC o la RMN, por su elevado coste sólo se utilizan cuando existen dudas en el diagnóstico de las técnicas anteriores. Las imágenes topográficas de la TAC se utilizan para el estudio de lesiones pélvicas y para lesiones corticales. Finalmente la RMN, debido a su gran resolución, se utiliza para el estudio de metástasis medulares.

Existen marcadores subrogados de metástasis a hueso que coinciden con los marcadores bioquímicos que se utilizan para evaluar el metabolismo óseo. Se pueden utilizar tanto para valorar la extensión como para el seguimiento del tratamiento, aunque los resultados han sido hasta el momento variables.

Los marcadores más utilizados son los niveles séricos de fosfatasa alcalina y de hidroxiprolina y calcio urinario normalizados para la secreción de creatinina. Estos son marcadores poco específicos pudiendo verse alterados por múltiples factores. Los marcadores más específicos incluyen la valoración de los productos de degradación del colágeno tipo I en la orina o en el suero. Estos incluyen la determinación bioquímica de los niveles de N-telopéptido y C-

telopéptido séricos. Y finalmente los niveles de piridolina y desoxipiridolina en orina, marcadores de la tasa de resorción ósea, pueden servir también para monitorizar la enfermedad ósea metastásica (Susuki H et al., 2003).

### **1.3.3. Tratamiento de las metástasis óseas.**

La eficacia en el tratamiento de las metástasis óseas pasa por una aproximación multimodal donde se evalúen cuidadosamente los beneficios y los riesgos para cada tipo de tumor, el estadio, extensión y naturaleza de la enfermedad metastásica. En muchos casos, las metástasis óseas se caracterizan por ser refractarias a los tratamientos convencionales disponibles; por ello, los tratamientos se limitan a disminuir la morbilidad y a paliar las consecuencias asociadas. Por tanto, es necesario desarrollar terapias eficaces capaces de incidir en el desarrollo tumoral.

El objetivo del tratamiento de pacientes metastásicos no es, actualmente, la curación sino la prevención y el tratamiento paliativo de los síntomas y de las complicaciones. El arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de las neoplasias prostáticas en estadio extendido es amplio (Tabla 7), pudiéndose emplear en un mismo paciente varias terapias, concomitante o secuencialmente, según los síntomas y el momento evolutivo de la enfermedad.

1. Terapia hormonal
2. Radioterapia externa
3. Quimioterapia
4. Bisfosfonatos
5. Radiofármacos
6. Cirugía
7. Otros: inmunoterapia, ácido trans-retinoico, calcitonina, agentes inhibidores de la angiogénesis y otros

Tabla 1.3.3.1: Opciones terapéuticas para las metástasis óseas

El primer escalón en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico recién diagnosticados y que, por lo tanto, no han recibido tratamiento previo, está constituido por la ablación androgénica, la cual consigue una tasa de respuestas del 60-80% a nivel del tumor primario y de las metástasis de partes blandas. Su mecanismo de acción se basa en el hecho de que los andrógenos estimulan la síntesis de DNA y la proliferación celular y su supresión desencadena el fenómeno de apoptosis (muerte celular programada) (Partin A et al., 1998).

La deprivación androgénica se puede conseguir mediante cuatro mecanismos diferentes (Nelson W et al., 2003) como son la inhibición de la síntesis de andrógenos, el bloqueo periférico de los receptores androgénicos, la ablación de los órganos productores de andrógenos y la interacción con los mecanismos de regulación fisiológica de la producción androgénica. A nivel práctico se traduce en dos posibilidades: la castración quirúrgica o el tratamiento con fármacos hormonales.

La radioterapia externa tiene un papel fundamental en el tratamiento sintomático de las metástasis óseas. Está indicada en el dolor secundario a lesiones tumorales, cuando existe riesgo de fractura o aplastamiento por destrucción de más del 50% de la cortical, principalmente en huesos de carga, y en compresiones de médula o de raíces nerviosas. Dependiendo del número de lesiones sintomáticas el tratamiento radioterápico puede ser unifocal, multifocal o hemicorporal.





## ***2.OBJETIVOS***





**2.1. Objetivo general:**

Analizar comparativamente las características del metabolismo mineral óseo en pacientes con cáncer de próstata avanzado con y sin metástasis óseas, objetivando si existe algún marcador específico que permita adoptar actitudes pronósticas o terapéuticas.

**2.2. Objetivos específicos:**

1. Determinar el efecto de las metástasis óseas a consecuencia del carcinoma prostático sobre los marcadores de remodelado óseo.
2. Determinar las concentraciones séricas de catepsina K en pacientes con cáncer de próstata con y sin metástasis óseas.
3. Determinar parámetros séricos (hemograma completo, bioquímica), distintos de los marcadores de remodelado, que puedan diferenciar a los pacientes con metástasis óseas de los no metastásicos.
4. Determinar las características densitométricas de los pacientes con cáncer de próstata con y sin metástasis óseas.





## ***3.MATERIAL Y MÉTODOS***



### **3.1. Población de estudio.**

Pacientes reclutados de la Unidad de Cáncer de Próstata del Servicio de Urología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada. El estudio se realizó desde Enero a Noviembre de 2008.

Se incluyeron en el estudio a 81 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. 50 pacientes no presentaban metástasis óseas frente a 31 que sí tenían dicha afectación.

#### **Criterios de inclusión:**

- Varones de raza caucásica mayores de 50 años.
- Diagnóstico de cáncer de próstata mediante marcadores bioquímicos o biopsia transrectal en seguimiento por consulta de urología.
- Tratamiento actual con bloqueo hormonal.
- Aceptación de consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión:**

- Antecedentes de patología relacionada con osteoporosis secundarias: hipertiroidismo, tratamiento con corticoides >7,5 mg/día de prednisona o dosis equivalente durante 3 meses o más, enfermedad reumatológica que produzca osteoporosis, otras patologías metabólicas óseas, insuficiencia renal crónica (creatinina >1,5 mg/dl), afectación hepática o mieloma múltiple.

- Tratamiento con fármacos para la osteoporosis.
- Enfermedad psiquiátrica o problemática socio-familiar que obstaculice el seguimiento del paciente.
- Denegación de consentimiento informado.

### **3.2. Diseño del estudio.**

El diseño del estudio corresponde a un estudio descriptivo, transversal. El protocolo de estudio incluido para todos los pacientes es el siguiente:

#### **3.2.1. Exploración clínica básica.**

- Exploración física general.
- Medición de tensión arterial, altura, peso e Índice de Masa Corporal (IMC).

#### **3.2.2. Encuesta general sobre hábitos tóxicos y otros factores de riesgo.**

- Hábito tabáquico: se distinguieron tres grupos: no fumadores, consumo inferior a 20 cigarros día y consumo igual o superior a 20 cigarros día.

- Consumo de alcohol: resultando tres grupos: no consumo de alcohol, consumo inferior a 40 gramos de alcohol al día y consumo igual o superior a 40 gramos.
- Consumo de café: se distinguieron tres grupos: no consumo, ingesta diaria inferior a 2 tazas y consumo habitual superior o igual a 2 tazas.
- Actividad física: se diferenciaron 3 categorías: actividad sedentaria, moderada e intensa.
- Ingesta cálcica diaria: se estimó a partir de una encuesta nutricional que valora la frecuencia de consumo de varios productos, principalmente lácteos (Fernández Lloret S et al., 1997).
- Medida del dolor osteomuscular de todos los sujetos participantes en el estudio mediante escala visual analógica (EVA).

### **3.2.3. Revisión de la historia clínica.**

- Revisión de historia clínica para valorar: año del diagnóstico de carcinoma de próstata, tiempo de tratamiento con deprivación androgénica, grado histológico de diferenciación del carcinoma de próstata, presencia de metástasis óseas y su localización.

### **3.2.4. Analítica básica.**

- Hemograma completo, glucemia, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, Bilirrubina total, GOT, GPT, Fosfatasa alcalina, GGT, proteínas totales y albúmina.



- Calcio, fósforo, Vitamina D, PTHi.
- PSA total, PSA libre, Índice PSA total/libre

### **3.3. Determinaciones hormonales, marcadores de remodelado y osteoclastogénesis.**

#### **3.3.1. Determinaciones hormonales.**

- TSH, testosterona (total y libre), globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y dehidroepiandrosteronasulfato (DHEAS).

#### **3.3.2. Marcadores de remodelado óseo.**

##### **3.3.2.1. Formación ósea.**

- Actividad de fosfatasa alcalina (tALP): se aplicó un método cinéticocolorimétrico basado en la formación de p-nitrofenol a partir de p-nitrofenilfosfato, a través de una reacción química catalizada por las fosfatasas alcalinas en medio alcalino. Se empleó el autoanalizador Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH. Los valores de referencia se sitúan entre 40 y 130 UI/L (Reyes-García R et al., 2008).
- Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (bALP): se determinó mediante ensayo inmunoradiométrico sobre fase sólida con doble anticuerpo monoclonal dirigido contra la misma molécula de fosfatasa alcalina esquelética (técnica de sandwich) con un kit comercial de

Hybritech Europe, Liege (Belgica) (Tandem-R Ostase™). Los valores normales (media±DE) son 7.5-33.7 ug/ml para mujeres postmenopausicas. La precisión intraensayo es del 4.2% (coeficiente de variación) y la interensayo 7.2%.

- Osteocalcina (OC): su valoración se realizó mediante un kit de radioinmunoensayo suministrado por DiaSorin (Stillwater, Minnesota, USA), que utiliza como estándar y trazador BGP bovina, y como antisuero anti-BGP bovina de conejo, cuyos límites de normalidad son 1,8 y 6,6 ng/ml. La media de los valores de referencia proporcionados por la casa comercial oscilan entre 1.8-6.6 ng/ml. La precisión intraensayo es del 5.3% (CV) y la interensayo del 8.6% (Reyes-García R et al., 2008).

### **3.3.2.2. Resorción ósea.**

- Actividad de la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP): sus niveles se determinaron por un proceso enzimático-colorimétrico a partir del método de Hilmann mediante el autoanalizador Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH. Los valores normales oscilan entre 1.5 y 3 UI/l (Reyes-García R et al., 2008).
- Telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo 1 (CTX) en suero : su medición se realizó con el kit Elecsys 13 CrossLaps (Roche Diagnostics SL, Barcelona, España), que es un ensayo tipo sandwich que utiliza dos anticuerpos monoclonales específicos para el  $\beta$  isómero del extremo C terminal del telopéptido del colágeno tipo I. El ensayo se realizó con el analizador automático Elecsys 2010 (Roche Diagnostics). El intervalo de medición oscila entre 0.01 y 6 ng/ml, con una variabilidad intra e interensayo inferior al 6% (Okabe R et al., 2001). Las cifras de normalidad para mujeres

postmenopausicas oscilan entre 0,2 y 0,6 ng/ml (Reyes-García R et al., 2008).

- Catepsina K: sus valores se determinaron mediante el kit Cathepsin K ELISA BI-20432 (Vitro SA). Se utilizó la técnica de ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay) basada en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, por ejemplo un colorante, que puede ser medido espectrofotométricamente. El rango de normalidad se sitúa entre 0 y 300 pmol/L.

### **3.3.2.3. Estudio de marcadores de osteoclastogénesis.**

- Osteoprotegerina: Se determinó mediante un inmunoensayo enzimático diseñado para determinar osteoprotegerina directamente en fluidos biológicos (OPG ELISA BI-20402, BIO-MEDICA-GRUPPE Wien, Austria). Se basa en la utilización de anticuerpos con afinidad específica para la molécula de OPG que detecta las formas monoméricas y diméricas de OPG incluso las unidas a su ligando. La precisión interensayo (CV) fue < 10% y la interensayo < 12%. La sensibilidad del ensayo fue de 3 pg/ml. Los valores de referencia se encuentran entre 0 y 625 pg/ml.

### **3.4. Técnicas radiológicas.**

#### **3.4.1. Medición de masa ósea.**

La densidad mineral ósea se evaluó mediante absorciometría dual por rayos X (DXA), empleando para ello el equipo modelo Hologic QDR4500 (fig. 19). Este densitómetro utiliza radiografías digitales cuantitativas para medir de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo (CMO) en gramos y la densidad mineral ósea (DMO) en  $\text{gr}/\text{cm}^2$ . En nuestro caso hicimos mediciones en columna lumbar (vértebras L2, L3 y L4) y fémur proximal (cuello, trocánter y triángulo de Ward) y cadera total. La precisión de la medida fue superior al 1 % ( $\text{C.V.}=1.0\%$  con  $\text{DMO}=1.0 \text{ gr}/\text{cm}^2$ ) y la resolución espacial de 1.5 mm.

El densitómetro se calibra a diario con un fantoma normalizado (Hologic X-Caliber, Hologic Inc, Waltham, MA). A fin de evitar falsas mediciones las vértebras fracturadas, que se identificaron mediante RX de columna, se excluyeron de la medición de la densidad mineral ósea.



Fig. 19: Modelo de densitómetro Hologic QDR4500.

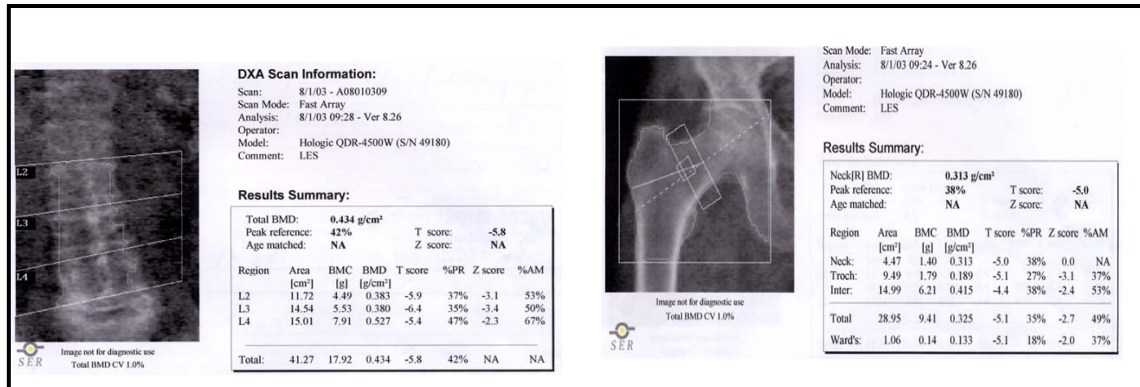


Fig. 20: Densitometrías de columna lumbar, fémur proximal y cadera total.

### 3.4.2. Estudio gammagráfico.

Todos los pacientes tenían realizada una gammagrafía ósea con Tecnecio-99 como método de screening para la detección de metástasis óseas. Esta técnica es especialmente sensible para la detección de dicha afectación.

Las imágenes gammagráficas se adquieren en 3 fases a distintos tiempos. La fase angiográfica y la fase de pool vascular permiten valorar la perfusión sanguínea local tanto del hueso como de los tejidos blandos. En estas dos fases se puede detectar una hipervascularización del hueso o bien detectar procesos inflamatorios de los tejidos blandos. La fase ósea nos indica el estado del metabolismo del hueso. Así, en las patologías en que existe un aumento del recambio óseo como por ejemplo en la metástasis ósea osteoblástica se aprecia una imagen caliente o hipercaptante (Figs. 21 y 22).

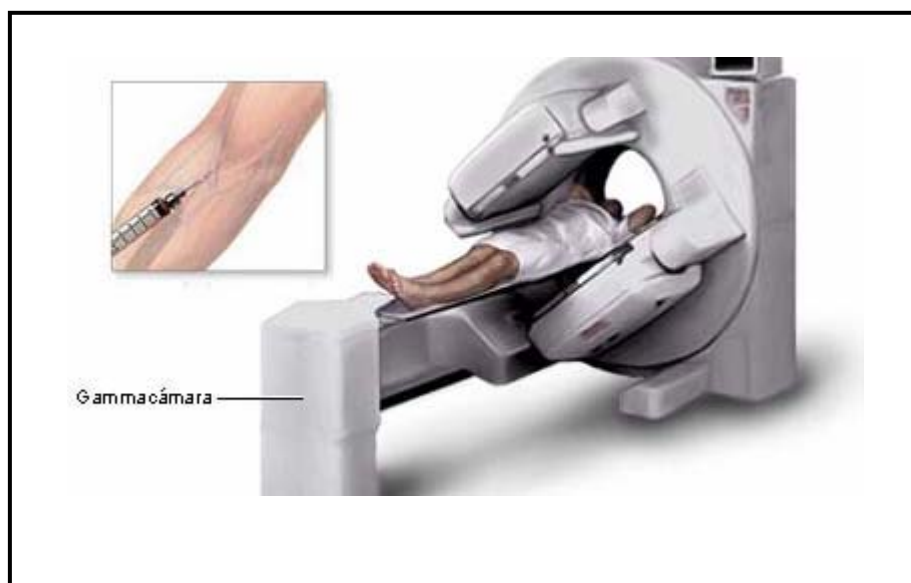


Fig. 21: Realización de gammagrafía

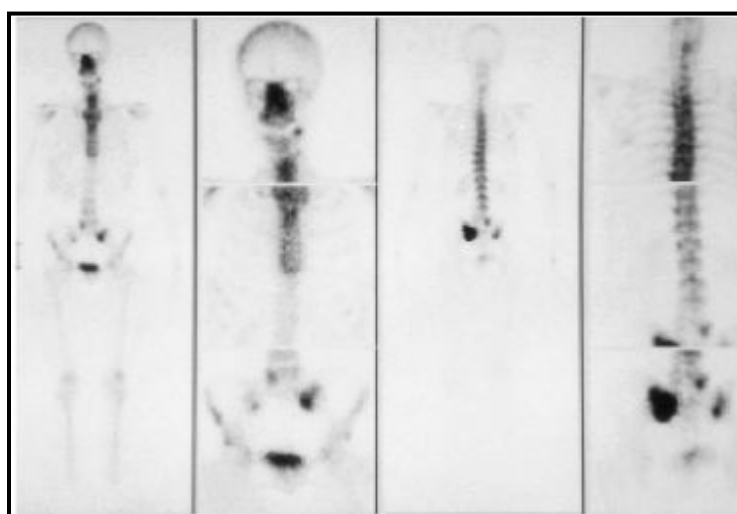


Fig. 22: Gammagrafía ósea patológica

### 3.4.3. Estudio radiológico.

Se efectuaron radiografías laterales de columna torácica y lumbar así como de pelvis para comprobar la existencia de focos metastásicos en dichas localizaciones, estudiar la existencia de fracturas y descartar otras afectaciones óseas.

Para evaluar la aparición de deformaciones en los cuerpos se utilizaron los criterios de Genant. Las mediciones conforme a estos criterios se realizan en vértebras desde T4 a L5: con una regla transparente se miden las alturas anterior y posterior de las vértebras desde T4 a T12, y las alturas anterior, media y posterior de L1 a L5. En condiciones normales, en columna torácica, la altura anterior es, como máximo, un 85% de la altura posterior. Se habla de fractura de grado I o deformidad leve cuando existe una reducción de la altura anterior, media o posterior de la vértebra entre un 20 y un 25%; fractura de grado 2 o deformidad moderada cuando la reducción es entre el 25 y el 40%, y fractura grado 3 o deformidad severa a una reducción del 40% de cualquier altura del cuerpo vertebral (Fig. 23).

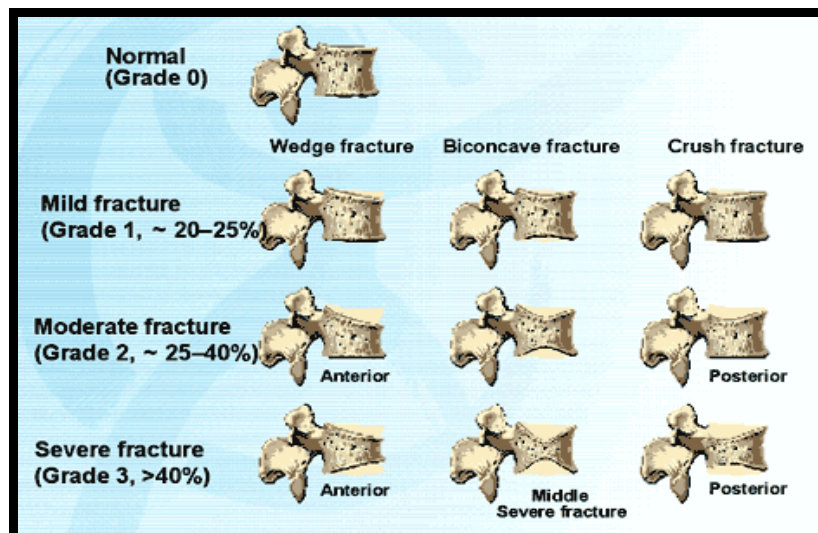


Fig. 23: Criterios de Genant para estudio de deformidades vertebrales

### **3.5. Análisis estadístico.**

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 13.0, Chicago, EEUU). Los resultados descriptivos se expresaron como media  $\pm$  desviación típica. En cuanto a los resultados inferenciales, se considera que existe significación estadística para p-valores menores o iguales a 0.05. La normalidad de los datos se determinó empleando el test de Kolmogorov-Smirnov.

El análisis de las distintas variables cualitativas y su posible relación o no con la existencia de metástasis óseas se hizo de acuerdo con el test Chi Cuadrado.

Para la comparación de las variables cuantitativas entre los dos grupos se utilizaron dos tests diferentes según la distribución normal o no de las mismas. Para las variables que pueden considerarse que siguen una distribución normal, se contrastó la igualdad de medias para cada una de las variables objeto de estudio mediante el test estadístico paramétrico basado en la distribución estadística de la T-Student. Para aquellas variables que no seguían una distribución normal la metodología empleada en el contraste de medias fue el test estadístico no paramétrico de Mann-Whitney.







## ***4.RESULTADOS***

#### **4.1 Características basales de los grupos de estudio.**

Se ha realizado un estudio transversal que ha englobado a 81 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata avanzado; de ellos 31 presentaban metástasis óseas mientras que 50 se encontraban libres de dicha afectación.

La edad media de los pacientes de nuestro estudio fue de 71.55 años, 70.78 años para el grupo de no metastásicos y 72.80 años para el grupo de metastásicos, diferencia no estadísticamente significativa.

Los pacientes libres de metástasis óseas presentaban un IMC superior a los que presentaban afectación ósea, 30.06 y 27.88 respectivamente, siendo la diferencia encontrada entre ambos el único valor estadísticamente significativo en este apartado ( $p=0.012$ ). El peso corporal y la estatura no mostraron diferencias significativas. Los valores medios de peso corporal fueron 82.53 para los no metastásicos y 77.48 kg para los metastásicos y para la talla en centímetros 165.6 y 166.2 respectivamente.

Todos los pacientes presentaban cáncer de próstata diagnosticado mediante PSA, tacto rectal y/o biopsia transrectal. El Score Gleason medio fue de 6.35 para los no metastásicos y 6.68 para los que presentaban metástasis óseas.

El PSA total medio fue 1.66 y 63.34 ng/ml para cada uno de los grupos, no metastásicos y metastásicos respectivamente, mostrando una clara diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.0005$ ). Asimismo, también se encontraron diferencias significativas en los valores de PSA libre y PSA libre/ PSA total.

Todos los pacientes, con y sin metástasis óseas, se encontraban en tratamiento con deprivación androgénica en el momento de la inclusión en el estudio. La media en meses de tratamiento con supresión androgénica para ambos grupos fue de 23.92 meses, 22.86 meses para el grupo sin metástasis

y 25.64 meses para el grupo de metastásicos. No se observó diferencia estadísticamente significativa para esta variable ( $p=0.479$ ).

De esta forma se demuestra la homogeneidad de ambos grupos tanto en sus características físicas, como diagnósticas y en relación al tiempo de tratamiento. Esto nos permite realizar un análisis posterior correcto de nuestros resultados.

Las características basales de las pacientes que completaron el estudio quedan resumidas en las tablas y gráficos que se reflejan a continuación.

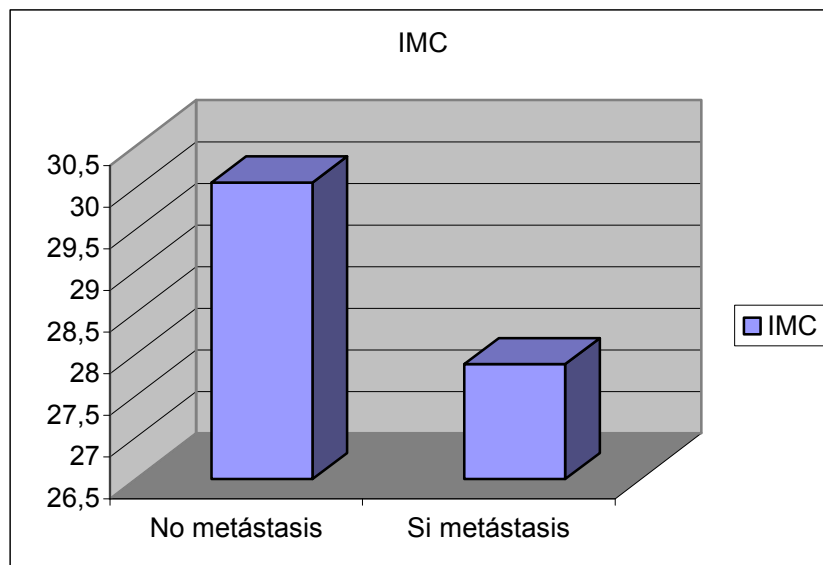
#### 4.1.1. Variables antropométricas y características de la población de estudio.

	Máximo	Mínimo	Media	DE
Edad (años)	85	54	71.55	6.44
Peso (Kg)	105	50	80.58	12.37
Talla (cm)	182	150	165.8	6.67
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	38.57	20.55	29.22	2.79
Edad diagnóstico del cáncer (años)	82	53	68.83	5.82
Tiempo con deprivación androgénica (meses)	60	3	23.92	14.39
Suma de Gleason	9	4	6.46	1.07

**Tabla 4.1.1.1.** Características de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

	No metástasis	Sí metástasis
Edad (años)	70.78 ± 6.54	72.80± 6.16
Peso (Kg)	82.53 ±11.64	77.48±13.05
Talla (cm)	165.6 ± 7.13	166.2 ± 5.95
IMC (Kg/m2)	30.06 ± 3.71	27.88 ± 3.57
Edad diagnóstico del cáncer de próstata (años)	68.2 ± 6.13	69.87 ± 5.23
Tiempo con Deprivación Androgénica (meses)	22.86 ± 13.61	25.64 ±15.64
Suma de Gleason	6.35 ± 0.95	6.68 ± 1.12

**Tabla 4.1.1.2.** Características de los pacientes en el momento de la inclusión según los dos grupos de estudio. Resultados expresados como media ± desviación estándar



**Gráfico 4.1.1.1.** Comparación del índice de masa corporal en los grupos de estudio

	Total	POR GRUPOS		
		No metástasis	Sí metástasis	P
PSA total (ng/ml)	5.56 ±15.99	1.66 ± 2.86	63.36 ± 24.03	0.0003*
PSA libre (ng/ml)	1.82 ± 2.94	0.29 ± 0.48	4.88 ± 3.43	0.001*
PSA libre/total	9.34 ± 7.08	7.67± 6.89	13.87 ± 5.70	0.024*

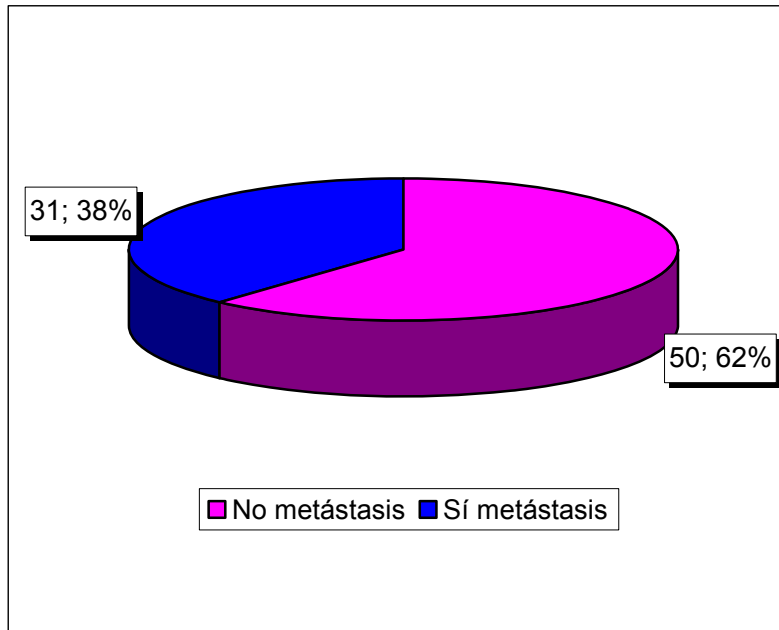
**Tabla 4.1.1.3.** Niveles de PSA de ambos grupos de pacientes en el momento de la inclusión. Resultados expresados como media ± desviación estándar.\*p<0.05

#### 4.1.2. Prevalencia de metástasis óseas.

En nuestra población la prevalencia de metástasis óseas fue de un 38.27% frente a un 61.73% de no metastásicos. La presencia de metástasis ósea fue diagnosticada mediante gammagrafía ósea en el momento de la inclusión.

	Frecuencia (n)	Frecuencia relativa
No metástasis	50	0,6173
Sí metástasis	31	0,3827

**Tabla 4.1.2.1.** Frecuencia de metástasis óseas



**Gráfico 4.1.2.1.** Prevalencia de metástasis óseas

#### **4.1.3. Localización de las metástasis óseas.**

La localización preferente de las metástasis óseas fue la afectación conjunta de columna dorso-lumbar y cadera (38.7%) siendo más frecuente encontrar lesiones en ambas localizaciones de forma simultánea que por separado (16.12% presentaba afectación de columna dorso-lumbar y 6.45% tenían afectación única de cadera).

La segunda localización en frecuencia fue la afectación conjunta de cadera y extremidades dejando libre la afectación axial, con una representación del 25.80%. La presencia de metástasis en las extremidades de forma aislada supuso un 6.45%, porcentaje similar al de la afectación de columna dorso-

lumbar, cadera y extremidades de forma conjunta, que también fue de un 6.45% (Tabla y gráfico 4.1.3.1).

Si consideramos cada hallazgo en la gammagrafía como un foco metastático aislado tenemos en total 55 focos de los cuales 24 se encontraban en cadera, 19 en columna dorso-lumbar y 12 en extremidades. La localización más frecuente en nuestra muestra fue la cadera con una diferencia estadísticamente significativa respecto a las otras localizaciones ( $p=0.035$ ) (Tabla 4.1.3.2).

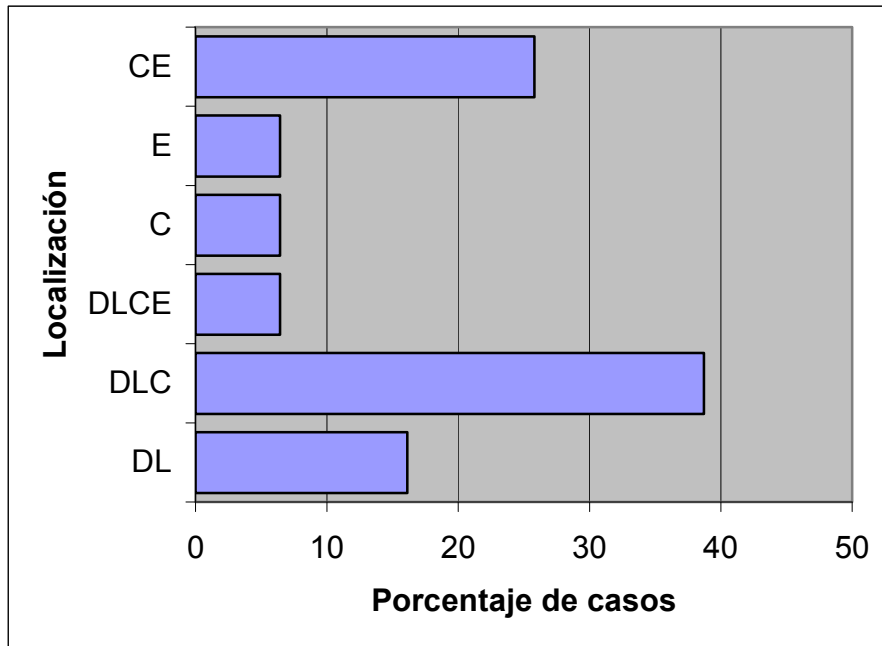
Localización	Frecuencia	Frecuencia relativa
Dorso-lumbar	5	0.1612
Dorso-lumbar y cadera	12	0.3870
Dorso-lumbar, cadera y extremidades	2	0.0645
Cadera	2	0.0645
Cadera y extremidades	8	0.258
Extremidades	2	0.0645

**Tabla 4.1.3.1.** Prevalencia de las metástasis óseas y su localización

Localización	Cadera	Dorso-lumbar	Extremidades	p
N focos	24	19	12	0.035

**Tabla 4.1.3.2.** Localización de focos metastásicos





**Gráfico 4.1.3.1.** Número de metástasis óseas y localización. CE: cadera y extremidades; E: extremidades; C: cadera; DLCE: columna dorso-lumbar, cadera y extremidades; DLC: columna dorso-lumbar y cadera; DL columna dorso-lumbar

#### 4.1.4. Valoración del dolor mediante EVA.

Se valoró el grado de dolor osteomuscular que presentaban todos los pacientes mediante una escala visual analógica o EVA. Este instrumento es utilizado en la práctica clínica para cuantificar numéricamente la intensidad del dolor que nos describe el paciente. La escala tiene como valor máximo 100 y mínimo 0. (Fig. 24).

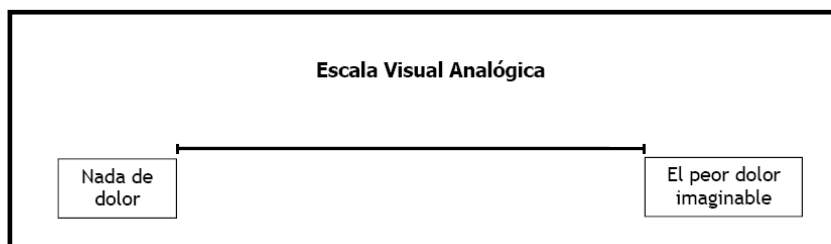
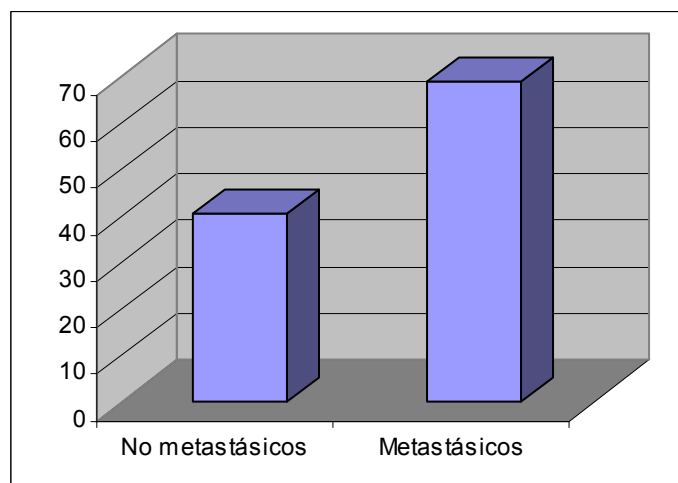


Fig. 24: Escala visual analógica del dolor

El grupo de pacientes con metástasis óseas presentaban una mayor intensidad del dolor osteomuscular medido por EVA con valores medios de 69.03 frente al grupo de no metastásicos, cuyos valores medios fueron de 40.60 (Tabla y gráfico 4.1.4.1). Entre ambos grupos se estableció una diferencia claramente significativa ( $p < 0.005$ ).

	TOTAL	POR GRUPOS		
EVA	51.48 ± 22.96	No metástasis	Sí metástasis	p
		40.60 ± 22.16	69.03 ± 9.34	< 0.005

**Tabla 4.1.4.1.** Intensidad de dolor osteomuscular de los pacientes participantes en el estudio. Resultados expresados como media ± desviación estándar



**Gráfico 4.1.4.1.** Intensidad de dolor osteomuscular de los pacientes participantes en el estudio

#### 4.1.5. Factores de riesgo osteoporótico.

Se estudiaron los factores de riesgo osteoporótico a todos los pacientes a través de un cuestionario realizado al comienzo del estudio. Sólo se pudo determinar una relación estadísticamente significativa entre los dos grupos en relación con el consumo de cafeína.

		No metástasis (n)	Sí metástasis (n)	P
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>No fumador</b>	<b>40</b>	<b>26</b>	<b>0,16</b>
	<b>&lt; 20 c/día</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	
	<b>&gt; 20 c/día</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	
<b>Consumo de alcohol</b>	<b>No consumo</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>0,86</b>
	<b>&lt; 40 g/día</b>	<b>22</b>	<b>15</b>	
	<b>&gt; 40 g/día</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	
<b>Consumo de café</b>	<b>No consumo</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>0,017*</b>
	<b>&lt; 2 tazas/día</b>	<b>30</b>	<b>20</b>	
	<b>&gt; 2 tazas/día</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	
<b>Actividad Física</b>	<b>Sedentaria</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>0,12</b>
	<b>Actividad moderada</b>	<b>24</b>	<b>22</b>	
	<b>Actividad intensa</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	
<b>Ingesta cálcica</b>	<b>0-500 mg/día</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>0,47</b>
	<b>500-1000 mg/día</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	
	<b>1000-1500 mg/día</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	

**Tabla 4.1.5.1.** Factores de riesgo osteoporóticos de los dos grupos de pacientes incluidos en el estudio

## **4.2. Niveles de calcio, fósforo, PTH y 25 OH vitamina D.**

En nuestra población de estudio los niveles de calcio se encontraban dentro de los límites de la normalidad; no obstante fueron más bajos en los pacientes que presentaban metástasis óseas 9.16 mg/dl frente a 9.27 mg/dl de los no metastásicos. Entre ambos se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.004$ ).

Los niveles de 25 OH vitamina D se encontraban en rango de insuficiencia para los dos grupos, no obstante estos valores fueron más altos para los pacientes no metastásicos con unos valores medios de 19.97 ng/ml frente a pacientes con metástasis óseas con 13.76 ng/ml. Se observó también para esta variable una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.003$ ).

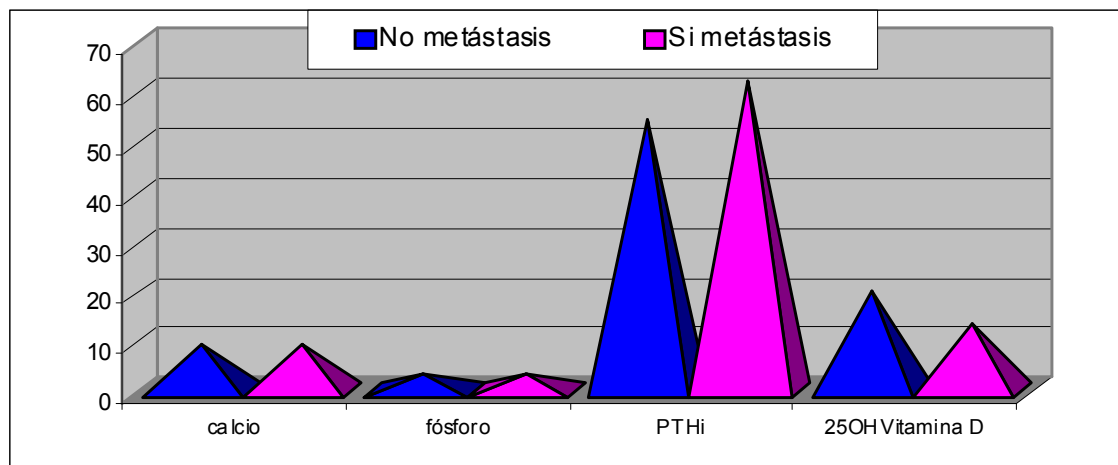
Los pacientes con metástasis óseas presentaron valores más altos de PTH (61.88 pg/ml) que los pacientes no metastásicos (54.21 pg/ml); no obstante no se alcanzó significación estadística.

En los dos grupos del estudio se demostró una correlación inversa entre los niveles de calcio, fósforo y vitamina D con la PTH. En el caso del calcio y la hormona paratiroidea esta relación fue estadísticamente significativa para los dos grupos ( $p=0.01$  en los metastásicos y  $p=0,02$  en los no metastásicos).

Los resultados para estas variables se exponen en las tablas 4.2.1 y 4.2.2 y gráfico 4.2.1 que se presentan a continuación:

		Máximo	Mínimo	Media	DE	P
Calcio (mg/dl)	No metástasis	10.20	8.80	9.27	0.33	0.004*
	Sí metástasis	9.90	8.70	9.16	0.31	
Fósforo (mg/dl)	No metástasis	4.20	2.60	3.38	0.38	0.36
	Sí metástasis	4.20	2.30	3.46	0.38	
PTHi (pg/ml)	No metástasis	107.20	16.80	54.21	18.52	0.174
	Sí metástasis	126.60	21.50	61.88	21.90	
25 OH Vitamina D (ng/ml)	No metástasis	43.50	5.10	19.97	9.45	0.003*
	Sí metástasis	29.10	6.00	13.76	6.09	

**Tabla 4.2.1.** Valores de calcio, fósforo, PTHi, 25 OH Vitamina D. \*  $p < 0.05$



**Gráfico 4.2.1.** Niveles de calcio, fósforo, PTHi y Vitamina D

Pacientes metastásicos			
	Calcio	Fósforo	PTH
Fósforo	0.45		
PTHi	<b>-0.45*</b>	-0.34	
Vitamina D	-0.09	0.15	0.05
Pacientes no metastásicos			
	Calcio	Fósforo	PTH
Fósforo	-0.1		
PTHi	<b>-0.3*</b>	-0.15	
Vitamina D	0.14	-0.15	-0.1

**Tabla 4.2.2.** Correlación de Pearson para los niveles de calcio, fósforo, PTHi y vitamina D en ambos grupos. \*  $p < 0.05$

	PTH			
	No metástasis		Sí metástasis	
	Correlación	Significación	Correlación	Significación
Vitamina D	-0.1	0.48	-0.05	0.79
Calcio	-0.3	<b>0.02*</b>	-0.45	<b>0.01*</b>
Fósforo	-0.15	0.29	-0.34	0.06

**Tabla 4.2.3.** Correlación de Pearson para los niveles de calcio, fósforo y vitamina D con la PTHi. \*  $p < 0.05$

### **4.3. Perfil hormonal.**

No se observaron cambios significativos en los niveles de testosterona total y de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en ambos grupos del estudio. Los valores medios de testosterona total fueron de 2.69 ng/ml para los no metastásicos y 1.71 ng/ml para los metastásicos y los de SHBG 42.31 nmol/L y 44.96 nmol/L, respectivamente.

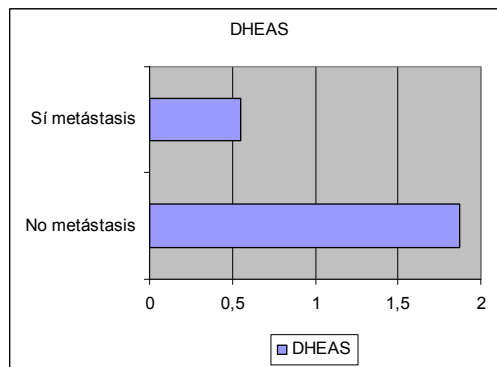
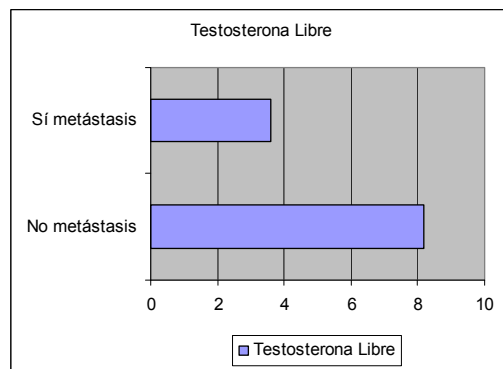
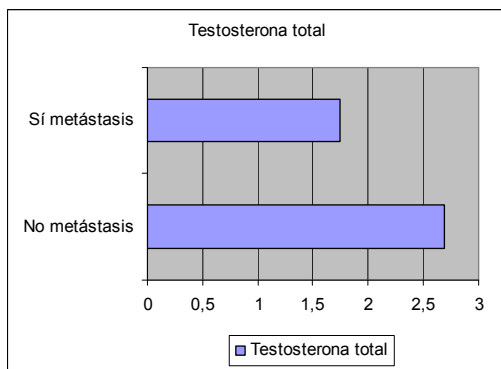
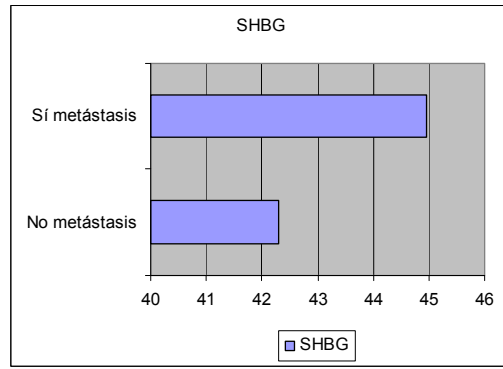
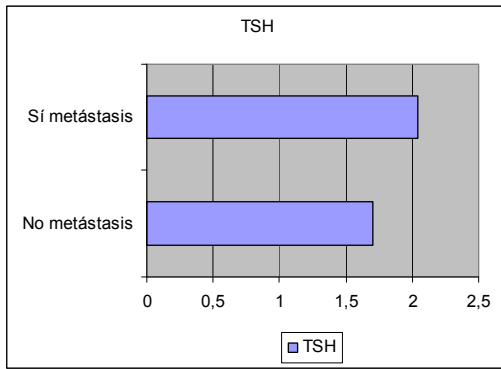
En cambio los niveles de testosterona libre y de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) fueron considerablemente menores en el grupo de pacientes con metástasis óseas, observándose una diferencia estadísticamente significativa en ambos casos: testosterona libre ( $p=0.045$ ) y DHEAS ( $p=0.003$ ).

En los niveles de TSH (hormona estimulante del tiroides) también se observó una diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos ( $p= 0.017$ ). Los niveles más altos de esta hormona se dieron para el grupo de pacientes con afectación ósea, con unos valores medios de 2.04  $\mu$ UI/ml frente a 1.70  $\mu$ UI/ml del grupo sin metástasis. (Tabla y gráfico 4.3.1).

		Máximo	Mínimo	Media	DE	P
TSH ( $\mu$ UI/ml)	No metástasis	7.14	0.01	1.70	1.38	0.017*
	Sí metástasis	4.02	0.65	2.04	0.87	
Testosterona total (ng/ml)	No metástasis	10.73	0.02	2.69	2.58	0.170
	Sí metástasis	7.56	0.02	1.75	2.42	
Testosterona libre (pg/ml)	No metástasis	16.5	0.6	8.2	4.65	0.045*
	Sí metástasis	13.2	0.07	3.64	5.55	
SHBG (nmol/L)	No metástasis	180	2	42.31	36.06	0.98
	Sí metástasis	180	1.20	44.96	44.51	
DHEAS ( $\mu$ g/ml)	No metástasis	51.08	0.11	1.87	7.35	0.003*
	Sí metástasis	1.77	0.02	0.55	0.55	

**Tabla 4.3.1.** Niveles de TSH, testosterona total, testosterona libre, SHBG y DHEA en ambos grupos de estudio. \*  $p < 0.05$





**Gráficos 4.3.1.** Niveles de TSH, testosterona total, testosterona libre, SHBG y DHEA en ambos grupos.

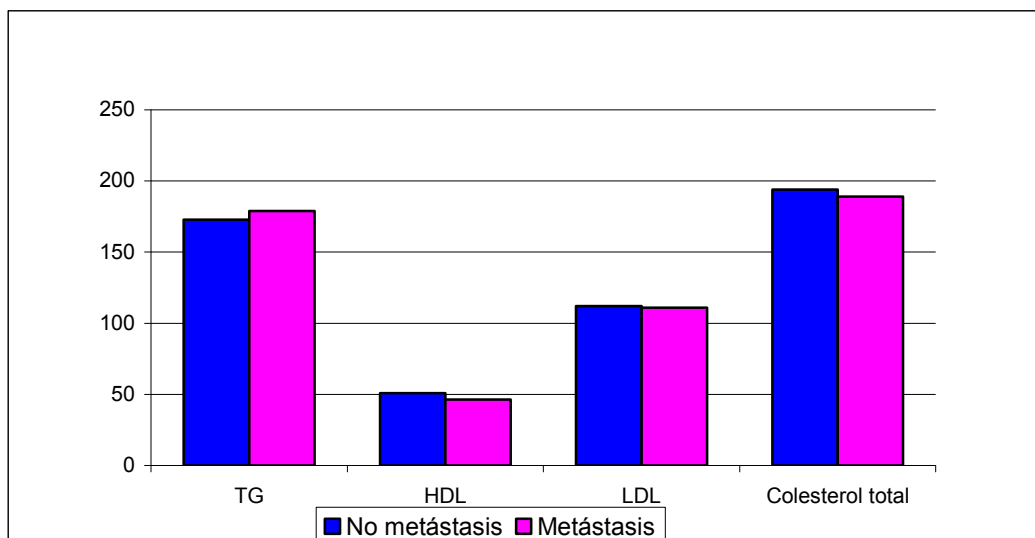
#### 4.4. Perfil lipídico.

En la analítica realizada a todos los pacientes se estudió el perfil lipídico básico: triglicéridos, colesterol total, HDL colesterol y LDL colesterol.

La mayoría de los pacientes presentaban niveles elevados de triglicéridos, sobre todo en aquéllos que presentaban metástasis óseas con unos valores medios de 179.83 mg/dl frente a 168.31 mg/dl de los no metastásicos. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

Igualmente los niveles de colesterol fueron elevados para ambos grupos, aunque en esta ocasión tanto el colesterol total como el LDL colesterol presentaron unos valores medios mayores en los pacientes no metastásicos: 198.48 mg/dl y 189 mg/dl para el colesterol total; 113.60 mg/dl y 110.98 mg/dl para LDL colesterol. Sin diferencias significativas en ambos casos.

Los niveles de HDL colesterol sí mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.045$ ), siendo las cifras mayores en el grupo de pacientes que no presentaban metástasis óseas.



**Gráfico 4.4.1.** Comparación de las distintas variables del perfil lipídico en los dos grupos de estudio

		Máximo	Mínimo	Media	DE	P
Triglicéridos (mg/dl)	No metástasis	354	70	168.31	76.07	0.29
	Sí metástasis	267	89	179.83	60.25	
HDL colesterol (mg/dl)	No metástasis	98	35	53.97	14.73	0.045*
	Sí metástasis	120	26	46.32	18.34	
LDL colesterol (mg/dl)	No metástasis	167	40	113.60	32.32	0.86
	Sí metástasis	171	50	110.98	36.44	
Colesterol total (mg/dl)	No metástasis	256	133	198.48	32.17	0.32
	Sí metástasis	308	111	189	48.49	

**Tabla 4.4.1.** Niveles de triglicéridos, LDL colesterol, HDL colesterol y colesterol total en ambos grupos del estudio. \*  $p < 0.05$

**4.5. Otros valores analíticos de interés.**

	No metástasis	Sí metástasis	p
Hematíes	4749000.78 + 490000.339	4559000.03 + 559000.79	0.016*
Hematocrito (%)	42.30 + 3.93	39.62 + 4.68	0.007*
VSG (mm/hora)	18.30 + 11.56	29.53 + 17.43	0.002*
Leucocitos	7490 + 14.17	8041.1 + 2652.57	0.38
PMN (%)	64.03 + 7.95	65.74 + 8.13	0.27
Glucosa (mg/dl)	106.30 + 51.98	97.80 + 16.53	0.48
Urea (mg/dl)	43.51 + 11.32	52.19 + 17.07	0.23
Creatinina (mg/dl)	0.96 + 0.25	0.98 + 0.27	0.64
Acido Úrico (mg/dl)	6.11 + 1.45	5.8 + 1.28	0.33
GOT (U/l)	24.04 + 9.51	25 + 14.75	0.45
GPT (U/l)	25.04 + 12.29	25.62 + 10.75	0.23
GGT (U/l)	44.87 + 46.29	106.96 + 29.74	0.21
Proteínas (g/dl)	7.33 + 0.41	7.07 + 0.50	0.34
Albúmina (g/dl)	4.42 + 0.27	4.18 + 0.40	0.014*
PCR (mg/dl)	0.41 + 0.27	0.96 + 1	0.031*

**Tabla 4.5.1.** Valores analíticos en las distintas poblaciones de estudio. Resultados expresados como media + desviación típica. \*Significación estadística  $p < 0.05$

#### **4.6. Valores de la densidad mineral ósea.**

Las densitometrías fueron realizadas en el momento de la inclusión. La densidad mineral ósea fue medida en zona lumbar (L2-L4), cuello femoral, cadera total, triángulo de Ward y zona intertrocantérea. Se obtuvieron mediciones de los 81 pacientes incluidos en el estudio. En todos los casos se mantuvieron los criterios de la OMS para la definición de osteoporosis y osteopenia.

Más del 50% de los pacientes, con metástasis óseas y libres de esta afectación, presentaban alteraciones en la densitometría, ya sea osteopenia u osteoporosis. En el grupo de pacientes sin metástasis fueron mayores las tasas de osteopenia que las de osteoporosis en todas las localizaciones de la densitometría. Sin embargo esta relación fue inversa para los pacientes que sí presentaban metástasis óseas, donde las tasas de osteoporosis fueron mayores que las de osteopenia (Gráfico 4.6.1).

Si analizamos cada una de las localizaciones densitométricas de forma independiente observamos que la mayor pérdida de masa ósea se observó a nivel de cuello femoral para ambos grupos, con unos valores medios en T-score para esta localización de -1.10 para los no metastásicos y de -1.98 para los metastásicos. La pérdida de masa ósea fue más acusada para el grupo con metástasis con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.006$ ) (Tabla 4.6.1).

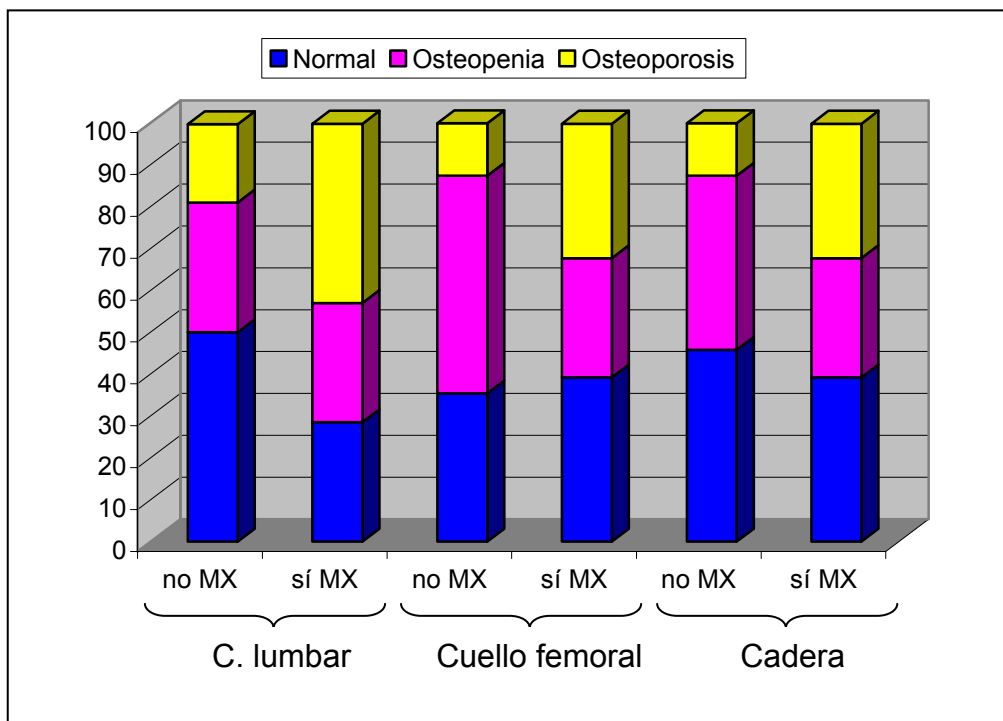
El cuello femoral y la cadera total fueron las localizaciones más afectadas por el descenso de densidad mineral ósea, coincidiendo esta localización con una mayor incidencia de focos metastásicos.

Los valores T-score de columna lumbar fueron discretamente más bajos en los pacientes con metástasis óseas, con unos valores medios de -0.78 para los no

metastásicos y -1.71 para los metastásicos. No hubo a este nivel diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.09$ ) (Gráfico 4.6.2).

En el triángulo de Ward y la zona intertrocantérea también se observaron valores más bajos de T-score en los pacientes con metástasis óseas con unos valores medios de -1.55 en el triángulo de Ward y -1.6 en la zona intertrocantérea. En el grupo de pacientes sin metástasis óseas los valores medios fueron -0.9 y -0.93, respectivamente. Entre ambos grupos hubo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.045$ ,  $p=0.04$ ).

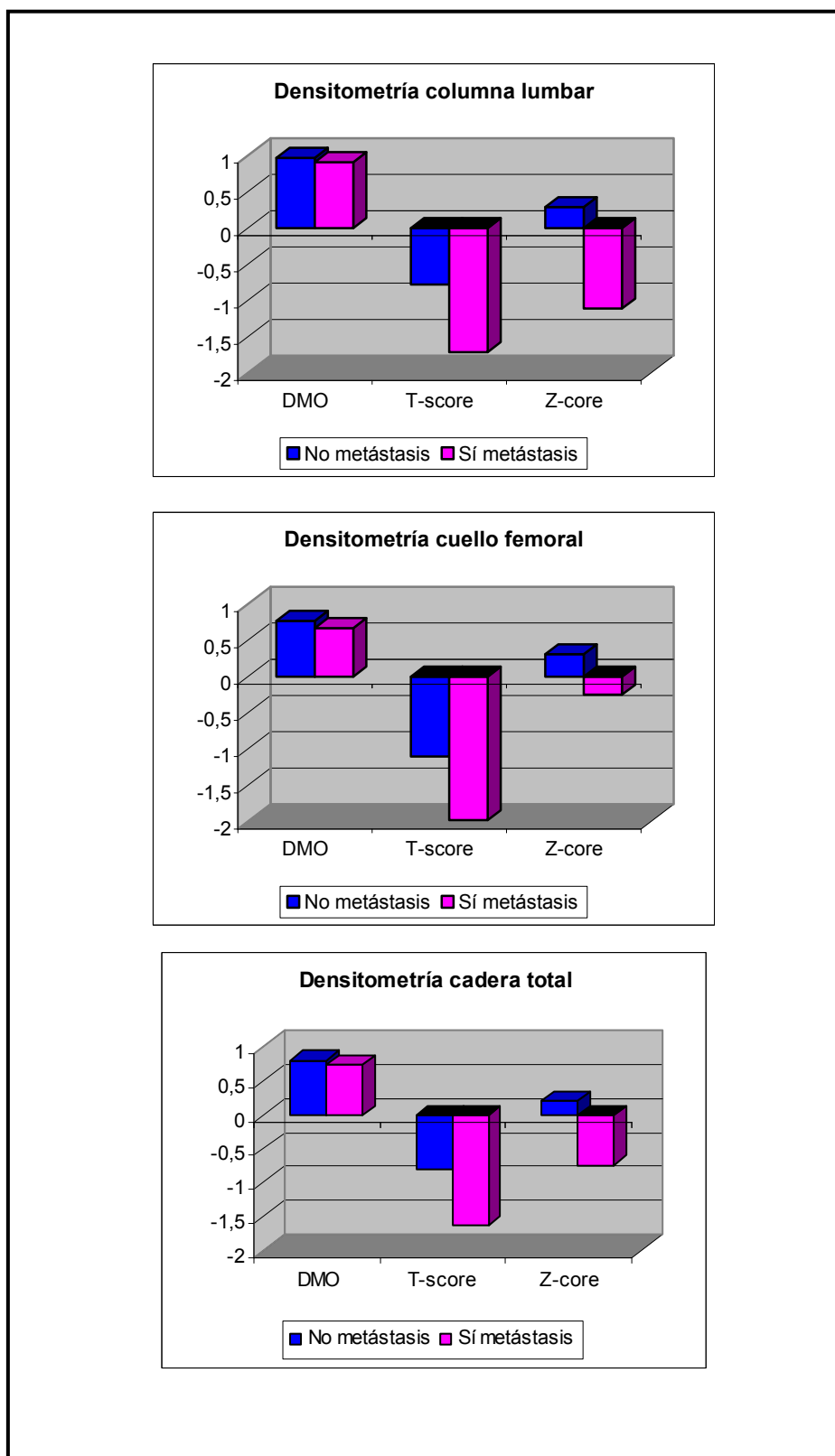
El porcentaje de pacientes con osteoporosis no dependió en nuestro estudio de la duración del tratamiento hormonal, siendo en ambos grupos similares y sin mostrar significación estadística. El tiempo medio de tratamiento con supresión androgénica fue de 22.86 meses para los pacientes no metastásicos y de 25.64 para los pacientes con metástasis óseas ( $p=0.479$ ).



**Gráfico 4.6.1.** Distribución de las tasas de osteoporosis (porcentaje de pacientes), osteopenia y DXA normal

		No metástasis	Sí metástasis	p
Columna lumbar	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.97	0.91	0.11
	T-Score	-0.78	-1.71	0.09
	Z-Score	0.29	-1.11	0.20
Cuello femoral	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.77	0.67	0.015*
	T-Score	-1.10	-1.98	0.006*
	Z-Score	0.31	-0.25	0.071
Cadera total	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.80	0.728	0.127
	T-Score	-0.79	-1.62	0.009*
	Z-Score	0.193	-0.74	0.007*
Triángulo de Ward	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0.617	0.413	0.06
	T-Score	-0.9	-1.55	0.045*
	Z-score	0.5	-1.1	0.08
Zona Intertrocantérea	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1.09	0.902	0.30
	T-score	-0.93	-1.6	0.04*
	Z-score	-0.61	1.0	0.07

**Tabla 4.6.1.** Valores densitométricos de las distintas localizaciones por grupos de estudio. Resultados expresados como media + desviación típica.  
\* Significación estadística p<0.05



**Gráfico 4.6.2.** Valores densitométricos de las distintas localizaciones por grupos de estudio



#### **4.7. Marcadores de remodelado óseo y OPG.**

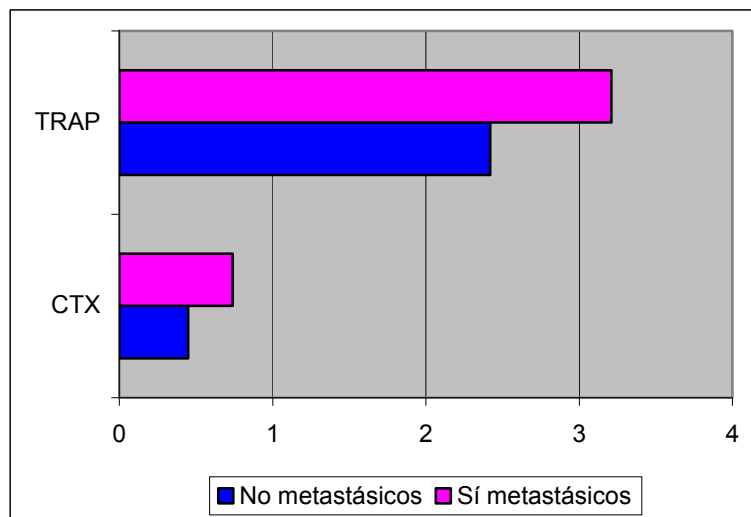
En nuestro estudio los pacientes presentaban valores medios de marcadores de formación ósea como la fosfatasa alcalina total (valores medios: 84.45 UI/l para el grupo sin metástasis y 155.4 para el grupo de pacientes metastásicos) y la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (valores medios: 18.66 µg/ml en los no metastásicos y 28.66 µg/ml en los metastásicos) más elevados en los pacientes con metástasis. En el caso de la osteocalcina, ésta se encontró discretamente más elevada en los pacientes no metastásicos (20.50 ng/ml en los pacientes no metastásicos y 19.35 ng/ml en el grupo de pacientes con metástasis ósea) (Tabla 4.7.1). Para estas tres variables no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En cuanto a los marcadores de resorción ósea, la existencia de metástasis ósea supuso un aumento de todos los marcadores de resorción, más acusado para los niveles de CTX con unos valores séricos medios de 28.64 ng/ml frente a los no metastásicos con valores próximos a 0.45 ng/ml. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0.027$ ). (Tabla 4.7.1 y gráficos 4.7.1 y 4.7.2).

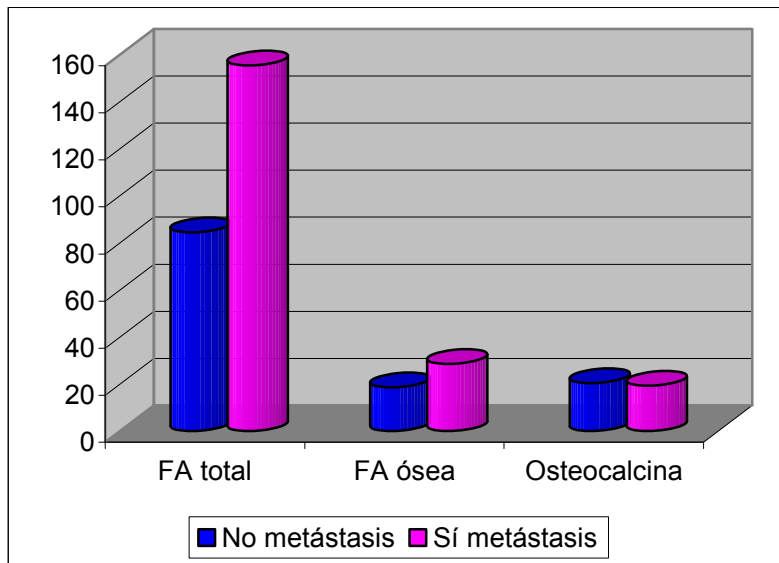
Los niveles de TRAP se encontraron más elevados en los pacientes metastásicos, con unos valores medios de 3.21 UI/l frente a 2.42 UI/l de los no metastásicos. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

	Basal	POR GRUPOS		
		No metástasis	Si metástasis	p
FA total (UI/l)	108.10 +145.60	84.45 + 30.93	155.4 + 24.5	0.90
FA ósea (µg/ml)	22.30 + 20.60	18.66 + 13.96	28.6 + 18.76	0.13
Osteocalcina (ng/ml)	20.06 + 23.06	20.50 + 28.67	19.35 + 8.30	0.07
CTX (ng/ml)	0.56 + 0.43	0.45 + 0.28	0.74 + 0.57	0.027*
TRAP (UI/l)	2.72 + 2.80	2.42 + 1.2	3.21 + 2.30	0.32
OPG (pg/ml)	7.59 + 10.17	4.98 + 1.99	12.27 + 10.59	0.03*

**Tabla 4.7.1.** Marcadores de remodelado en ambos grupos de estudio. Resultados expresados como media + desviación típica. \* significación estadística  $p < 0.05$

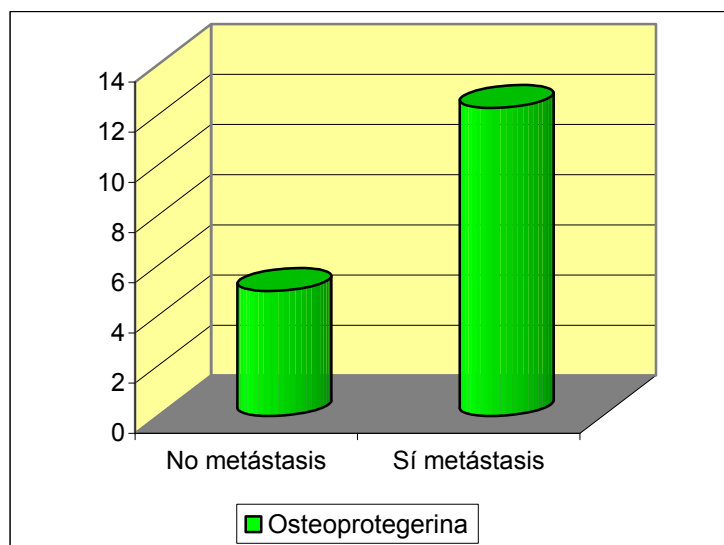


**Gráfico 4.7.1.** Comparación de los valores de marcadores de resorción ósea en cada uno de los grupos de estudio



**Gráfico 4.7.2.** Comparación de los valores de marcadores de formación ósea en cada uno de los grupos de estudio

Los niveles de osteoprotegerina (OPG) se encontraron mucho más elevados en los pacientes metastásicos con unos valores medios de 155.40 pg/ml frente a los no metastásicos con 4.98 ng/ml. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ) (Gráfico 4.7.3).



**Gráfico 4.7.3.** Niveles de OPG en ambos grupos.

Para el grupo de pacientes no metastásicos se produjo una correlación positiva entre los distintos marcadores de remodelado óseo (FA total, FA ósea, OC, TRAP y CTX) siendo esta correlación estadísticamente significativa entre CTX y osteocalcina ( $p=0.021$ ) (Tabla 4.7.2).

	FAo	FAt	OC	TRAP	CTX
FAt	0.87				
OC	0.77	0.22			
TRAP	0.20	0.29	0.01		
CTX	0.75	0.7	<b>0.32*</b>	0.05	
OPG	0.13	0.01	0.16	-0.02	0.08

**Tabla 4.7.2.** Correlación de Pearson intragrupo (no metastásicos) entre los distintos marcadores de remodelado óseo. \*  $p<0.05$

Al analizar la relación entre los distintos marcadores de remodelado en el grupo de pacientes con metástasis óseas sólo encontramos una correlación estadísticamente significativa entre los valores de CTX y los de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina ( $p=0.001$ ) (Tabla 4.7.3).

	FAo	FAt	OC	TRAP	CTX
FAt	0.98				
OC	0.11	-0.34			
TRAP	0.15	0.4	-0.09		
CTX	<b>0.63*</b>	0.42	0.10	0.22	
OPG	0.03	0.14	0.25	0.01	0.09

**Tabla 4.7.3.** Correlación de Pearson intragrupo (metastásicos) entre los distintos marcadores de remodelado óseo. \* $p < 0.05$

Dentro del grupo de los no metastásicos encontramos una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de CTX y T-score cuello femoral, DMO cadera total y T-score de cadera total ( $p < 0.05$ ). Así como entre los niveles de TRAP y DMO de columna lumbar y los valores de fosfatasa alcalina ósea y T-score de columna lumbar (Tabla 4.7.4).

Dentro del grupo de metastásicos no encontramos relación significativa entre los marcadores de remodelado óseo y los valores de la densitometría (DMO y T-score), salvo para la TRAP que mostró una correlación inversa y estadísticamente significativa ( $p = 0.03$ ) con los valores de T-score de cuello femoral (Tabla 4.7.5).

	DMO CL	T-score CL	Z-score CL	DMO CF	T-score CF	Z-score CF	DMO CT	T-score CT	Z-score CT
OPG	0.04	0.05	0.02	0.21	0.01	0.04	0.02	0.06	0.09
CTX	-0.03	-0.01	0.04	-0.06	<b>-0.47*</b>	-0.06	<b>-0.36*</b>	<b>-0.41*</b>	-0.42
TRAP	<b>-0.33*</b>	-0.51	-0.56	-0.05	-0.22	-0.44	-0.34	-0.47	-0.4
OC	0.08	0.14	-0.13	-0.04	0.14	-0.03	0.07	0.09	-0.18
FAo	0.19	<b>0.34*</b>	0.35	0.016	0.102	0.06	0.108	0.09	0.11
FAT	0.13	<b>0.32*</b>	0.40	-0.17	0.02	0.04	0.02	-0.1	0.03

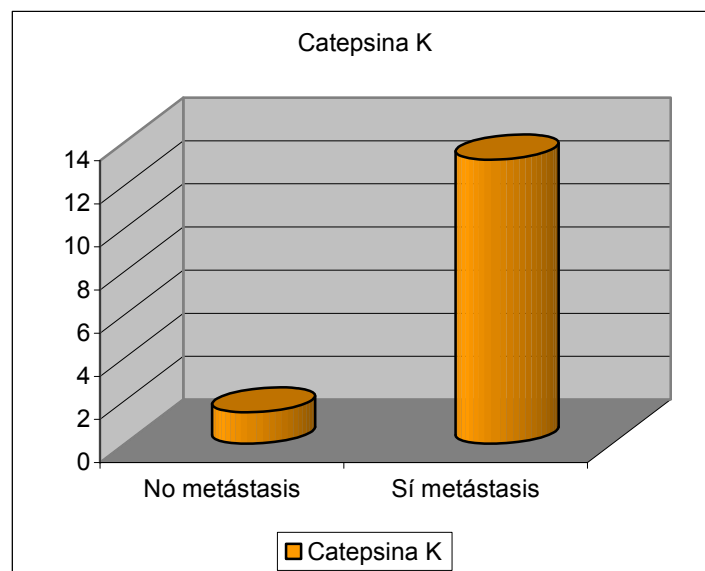
**Tabla 4.7.4.** Correlación de Pearson intragrupo (no metastásicos) entre los marcadores de remodelado óseo y los valores densitométricos. \* p<0.05

	DMO CL	T-score CL	Z-score CL	DMO CF	T-score CF	Z-score CF	DMO CT	T-score CT	Z-score CT
OPG	0.12	0.23	0.02	0.04	0.06	0.04	0.11	0.11	0.09
CTX	-0.08	-0.03	0.04	-0.18	-0.16	-0.06	-0.12	-0.02	-0.42
TRAP	-0.04	-0.46	-0.56	-0.10	<b>-0.11*</b>	-0.44	-0.10	-0.12	-0.41
OC	-0.10	-0.19	-0.13	-0.16	-0.09	-0.03	-0.02	-0.11	-0.18
FAo	0.20	0.59	0.35	0.10	0.05	0.06	0.19	0.03	0.10
FAt	0.35	<b>-0.59*</b>	0.40	0.16	0.20	0.04	0.41	0.21	0.30

**Tabla 4.7.5.** Correlación de Pearson intragrupo (metastásicos) entre los marcadores de remodelado óseo y los valores densitométricos. \* p<0.05

#### 4.8 Niveles de Catepsina K.

Los pacientes con metástasis óseas presentaban niveles más elevados de catepsina K que los pacientes no metastásicos. El valor medio para el grupo de pacientes con metástasis óseas es de 13.17 pmol/l frente a 1.14 pmol/l de los no metastásicos. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ).



**Gráfico 4.8.1.** Niveles de catepsina K en los dos grupos de estudio

Entre los niveles de catepsina K y los valores densitométricos (T-score, Z-score y DMO de columna lumbar, cuello femoral y cadera total), se produjo una correlación inversa que en nuestro caso no fue significativa en ninguna de las localizaciones (Tabla 4.8.1).



	CATEPSINA K			
	No metástasis		Sí metástasis	
	Correlación	Significación	Correlación	Significación
T-score CL	-0.08	0.95	-0.26	0.8
T-score CF	-0.12	0.42	-0.29	0.13
T-score CT	-0.05	0.69	-0.30	0.12
Z-score CL	-0.06	0.64	-0.09	0.86
Z-score CF	-0.02	0.84	-0.26	0.18
Z-score CT	-0.01	0.93	-0.27	0.16
DMO CL	-0.03	0.82	-0.08	0.96
DMO CF	-0.26	0.06	-0.3	0.12
DMO CT	-0.14	0.32	-0.18	0.36

**Tabla 4.8.1.** Correlación de Pearson entre los niveles de Catepsina K y los valores DMO, T-score y Z-score.

No se observó correlación estadísticamente significativa entre los niveles de catepsina K y el resto de marcadores de remodelado óseo (Tabla 4.8.2).

	CATEPSINA K			
	No metástasis		Sí metástasis	
	Correlación	Significación	Correlación	Significación
FAt	0.02	0.87	-0.06	0.79
FAo	0.02	0.89	0.10	0.64
OC	-0.15	0.27	0.12	0.49
TRAP	0.11	0.5	-0.22	0.3
CTX	0.04	0.75	0.004	0.8
OPG	0.09	0.5	0.2	0.34

**Tabla 4.8.2.** Correlación de Pearson entre los niveles de Catepsina K y los otros marcadores de remodelado óseo



## ***5.DISCUSIÓN***

Comenzando el siglo XXI el cáncer de próstata en la sociedad occidental está adquiriendo una dimensión relevante y progresiva desde el punto de vista sanitario, social y económico. Su presentación clínica ocurre fundamentalmente en varones a partir de la década de los sesenta años y su repercusión, en lo que se refiere a morbilidad y mortalidad de la enfermedad, experimenta un incremento progresivo con la edad; esta circunstancia y la longevidad estimada de la población masculina actual refuerza su trascendencia desde la perspectiva epidemiológica, potenciada también por la reconocida mejoría en su diagnóstico como consecuencia de la introducción de nuevas tecnologías (Carvallido A et al., 1998).

El cáncer de próstata es la tercera neoplasia en orden de frecuencia en Europa, después del cáncer de pulmón y colorrectal. El desarrollo del PSA como método de *screening*, ha aumentado la incidencia de enfermedad locorregional en el momento del diagnóstico, mientras que disminuye la de enfermedad metastásica (Roca A et al., 2007).

En nuestro estudio se han analizado las principales características del metabolismo mineral óseo de 81 pacientes con cáncer de próstata avanzado y cuya edad media era de 71.55 años. De ellos 31 pacientes presentaban metástasis óseas y 50 estaban libres de esta afectación.

La diseminación metastásica, especialmente al sistema esquelético, sigue siendo un problema que preocupa a los médicos de distintas especialidades dedicados al estudio del cáncer de próstata. La detección precoz de las metástasis óseas, antes de que aparezcan síntomas clínicos como el dolor osteomuscular o datos de imagen, continúa siendo un reto.

Sea cual sea el origen de estas metástasis, actúan alterando la remodelación del hueso mediante la estimulación de los elementos celulares osteoclastos y osteoblastos, así como degradando los fibroblastos y los componentes hemáticos de la médula ósea (Clarke NW et al., 1998).

Las metástasis óseas secundarias al cáncer de próstata se caracterizan por una actividad osteoblástica que parece estar relacionada con factores específicos estimulantes de la mitosis que se encuentran en el tejido prostático (Jacobs SC et al., 1980) y que probablemente es secundaria a una reabsorción ósea acelerada que se ha podido demostrar mediante varios estudios histológicos y bioquímicos. De esta forma el hueso destruido es sustituido por un tejido generado de forma anómala por la estimulación osteoblástica, siendo este hecho el responsable del aumento del volumen óseo y de la apariencia esclerótica de dichas lesiones en las radiografías (Rodríguez M et al., 2003).

La avidéz de la célula cancerígena prostática por el tejido óseo se explica por un lado por la irrigación propia de los huesos, especialmente del compartimento medular donde resulta fácil que las células queden retenidas en los amplios sinusoides vasculares (Kahn D et al., 1994). Por otro, los huesos albergan una gran variedad de tipos celulares y un medio rico en factores de crecimiento, citoquinas y quimoquinas, que además de la atracción que ejercen sobre las células constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular. Asimismo, el propio tejido óseo constituye un almacén de diversos factores de crecimiento como IGF-1, FGF, PDGF y el mayor reservorio de TGF- $\beta$ , un potente factor de crecimiento que regula multitud de procesos celulares (Mundy GR et al., 2001).

El tejido óseo se remodela continuamente para hacer frente a las demandas orgánicas de calcio y fósforo, y a las tensiones mecánicas. Esto se lleva a cabo por la acción coordinada de los osteoblastos, células encargadas de depositar matriz extracelular, y los osteoclastos, células de la línea monocito-macrófago con capacidad de producir resorción de la matriz mineralizada, favoreciendo un delicado balance. La llegada de células tumorales supone una alteración de ese equilibrio (Costa L et al., 2002).

Existen marcadores de metástasis óseas que coinciden con los marcadores bioquímicos que se utilizan para evaluar el metabolismo óseo. Se pueden utilizar tanto para valorar la extensión como para el seguimiento del tratamiento

aunque los resultados han sido hasta el momento variables. Entendemos por marcadores bioquímicos de remodelado óseo las sustancias liberadas a la circulación durante los procesos de formación y/o resorción ósea que reflejan la actividad metabólica ósea en un momento puntual (Torres E et al., 2003). Para algunos autores el marcador más específico es el CTX (telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I) (Tamada T et al., 2001; Harisinghani MG et al., 2003).

Existen multitud de factores que modifican los valores de estos marcadores. Así, su tasa de producción no es constante y, al igual que la mayoría de las determinaciones bioquímicas, está sujeta a un ritmo circadiano variable para cada marcador. Otros factores, como la dieta, la edad, el sexo, las diferencias en la masa corporal y ósea, la actividad física, la función renal y la presencia de enfermedades y terapias concomitantes deben ser tenidos en cuenta antes de realizar una interpretación de sus resultados, corrigiéndolos o ajustándolos correctamente cuando sea posible (Muñoz M et al., 2000).

El tratamiento con bloqueo androgénico de los pacientes con cáncer de próstata provoca pérdida de masa ósea y consecuentemente alteración de los marcadores de remodelado. Nuestros pacientes estaban todos sometidos a terapia de deprivación androgénica con una media de tratamiento de 23.92 meses. La diferencia en el tiempo de deprivación androgénica no fue significativa entre los dos grupos.

Pretendemos determinar cuales son las características del metabolismo mineral óseo que diferencia a los pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas y sin metástasis, a fin de intentar establecer un diagnóstico precoz y monitorizar la respuesta a tratamiento.

A continuación discutiremos los diferentes resultados obtenidos en nuestro estudio:

### **5.1. Niveles de calcio, 25 (OH) vitamina D y PTH.**

En nuestra población de estudio existió un elevado porcentaje de pacientes que presentaron unos niveles inadecuados de vitamina D inferiores a 30 ng/ml, descenso mucho más acusado en los pacientes que presentaban metástasis óseas, estableciéndose entre ambos grupos una diferencia estadísticamente significativa.

Nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos que muestran que los pacientes con cáncer de próstata tienen niveles más bajos de vitamina D que la población general, especialmente si éstos tienen metastásis óseas. La insuficiencia de vitamina D en estos pacientes concuerda con la distribución geográfica de este tumor, predominando en el mundo occidental y especialmente en aquellas regiones donde la incidencia de la luz solar es muy baja (Platz EA et al., 2004, Deeb KK et al., 2007).

Trabajos realizados desde la década de los 90 demuestran que niveles bajos de la forma activa de la vitamina D, la 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol estimulan a las células cancerígenas prostáticas, mientras que dosis altas podrían inhibir la carcinogénesis (Peel DM et al., 1994; Gary G et al., 1997; Giovannucci E, 2004; Myrthue A et al., 2008).

Recientemente se ha publicado un trabajo que no avala esta teoría (Travis R et al., 2009). Se trata de un estudio multicéntrico en el que han participado 7 países de la Unión Europea con 652 pacientes con cáncer de próstata y 752 controles, en los que se midieron los niveles de calcitriol. El periodo de seguimiento medio fue de 4.1 años. Estos autores concluyeron que no se ha podido demostrar relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo y pronóstico del cáncer de próstata.

En nuestro estudio los pacientes con niveles más bajos de vitamina D presentaban niveles más bajos de calcio, siempre dentro de un rango normal

de calcemias. Los pacientes con metástasis óseas presentaban niveles más bajos de calcio en suero que los no metastásicos con una diferencia estadísticamente significativa, resultados semejantes a otros estudios (Tandon PK et al., 2005).

Esta disminución de los niveles de calcio en los pacientes con metástasis óseas puede deberse a los bajos niveles de vitamina D y a la formación de las metástasis óseas de naturaleza osteoblástica, para lo cual el hueso necesitaría captar calcio. Las metástasis de naturaleza lítica, por el contrario, tienden a un aumento de la calcemia y de la calciuria. Algunos estudios han investigado la relación entre una ingesta rica en calcio y el riesgo de carcinoma prostático pero los resultados no han sido concluyentes (Chan J et al., 2001; Rodríguez C et al., 2003; Giovannucci E et al., 2006).

Existe un estudio reciente que muestra la relación existente entre niveles altos de calcio y el desarrollo del cáncer de próstata (Halcyon SK et al., 2009). No establece si esta relación persiste también en los pacientes con metástasis óseas. El mecanismo preciso que conectaría el nivel de calcio en sangre con el cáncer de la próstata sigue siendo desconocido.

En la regulación del metabolismo del calcio juega un papel fundamental la hormona paratiroidea (Fig. 25). La PTH tiende a aumentar la calcemia por diferentes mecanismos: aumenta la resorción de hueso, disminuye la excreción renal de calcio y estimula la síntesis renal de calcitriol, lo que secundariamente favorece la absorción intestinal de calcio. En nuestro estudio se observó una correlación inversa y estadísticamente significativa entre los niveles de calcio y PTH (Guise TA et al., 1997; McCarty MF et al., 2000; Tandon PK et al., 2005).

El aumento de la hormona paratiroidea en relación al descenso del calcio en sangre, presumiblemente por la captación ósea de este elemento, en los pacientes de nuestro estudio fue por mayor en aquellos que presentaban metástasis óseas. Los valores medios de PTH para los pacientes sin

metástasis fueron 54.21 pg/ml y para los metastásicos 61.88 pg/ml. Este hiperparatiroidismo secundario presente en el cáncer de próstata avanzado ya es referido en otros trabajos (Gary G et al., 2008) y parece un punto fundamental de la evolución metastásica de estos pacientes.

Gary demostró que además del papel “clásico” de la PTH en la regulación de los niveles de calcio en suero, esta hormona promueve la proliferación y migración de las células del cáncer de próstata in vitro e in vivo. Se observó como en ratones a los que previamente se les había inducido el cáncer de próstata la administración de PTH aumentaba considerablemente la existencia de focos metastásicos. La importante acción que ejerce esta hormona sobre el hueso podría deberse a un aumento de los receptores. No obstante faltan estudios concluyentes al respecto.

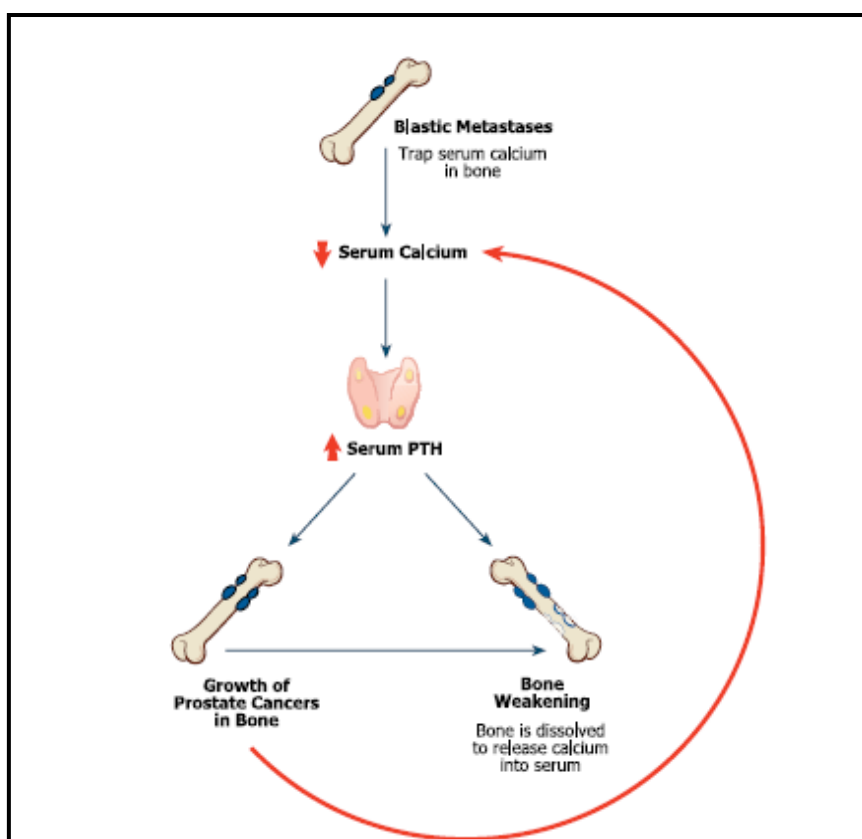


Fig. 25: Acción de la PTH sobre las metástasis blásticas



## **5.2. Perfil hormonal.**

Los estudios realizados por Huggins y Hodges (Huggins C et al., 1941) establecen la relación entre testosterona y cáncer de próstata, describiendo que reducciones marcadas de testosterona mediante castración o tratamiento con estrógenos causan regresión del cáncer de próstata metastásico.

Sin embargo, esta asociación aún presenta muchos puntos no aclarados en lo que respecta principalmente a la influencia del nivel de andrógenos para el desarrollo primario del cáncer. Carlstrom demostró en un estudio de 72 pacientes con cáncer prostático un aumento de la testosterona total y la biodisponible en relación al grupo control (Carlstrom K et al., 1997). Otros muchos estudios, por el contrario, no aceptan una relación tan directa, como el metaanálisis de Anderson en 1993 con 23 trabajos de casos y controles en el que se demuestra valores de testosterona normales o bajos en pacientes con cáncer en 19 de los 23 estudios (Anderson SO et al., 1993). En otros trabajos se observa que los niveles de testosterona no son concluyentes para distinguir procesos prostáticos benignos de malignos (Carter HB et al., 1995).

Uno de los estudios epidemiológicos más grandes que se ha realizado, con un total de 708 pacientes y 2242 controles, encontró incluso una modesta disminución del riesgo de cáncer de próstata para niveles aumentados de testosterona total (Stattin P et al., 2004).

En el hombre la testosterona en el suero se encuentra distribuida en tres formas: unida firmemente a la globulina sexual (SHBG), unida a la albúmina y en forma libre; debido a la labilidad de la unión con la albúmina se considera que las dos últimas son realmente biodisponibles, mientras que la unida a SHBG permanece como reserva.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes se encontraban en lo que se denomina nivel de castración (valores de testosterona total por debajo de 50 ng/ml) como corresponde por su tratamiento farmacológico.

La alteración del metabolismo óseo de los pacientes con cáncer de próstata metastásico ocurre primariamente como consecuencia de la deprivación de andrógenos a la que se someten por la castración química. La testosterona influye fundamentalmente sobre osteoblastos maduros y osteocitos estimulando la formación ósea e inhibiendo, parece que de forma indirecta por no haberse demostrado acción sobre los osteoclastos, la resorción.

Así los valores de testosterona total son muy bajos y similares entre ambos grupos; parece que los no metastásicos tienen valores algo más elevados de testosterona libre ( $p=0,02$ ) pero por la diferencia tan pequeña en las unidades que viene dado este parámetro (pg/ml) dentro de la castración no parece una diferencia relevante. También presentan algo más elevada la albúmina ( $p=0.01$ ).

Los pacientes metastásicos de nuestro estudio se encuentran por tanto en un comienzo de lo que se denomina fase hormono-refractaria (Heidenreich A et al., 2009) pues pese a presentar testosterona baja se eleva el PSA como marcador de actividad cancerígena.

En nuestro estudio, como ya hemos comentado, buscamos en la metástasis prostática un factor per se de alteración en el metabolismo óseo del organismo, encontrando más osteopenia-osteoporosis en el grupo de metastásicos, más allá de la supresión hormonal al que estaban sometidos ambos grupos y que favorecería la pérdida de masa ósea por igual.

La dehidroepiandrosterona (DHEA) es un andrógeno producido por las glándulas suprarrenales que no se inhibe en la castración química. Se presentó algo más elevada en los pacientes sin metástasis óseas. Su

presencia podría estar relacionada con mecanismos de andrógeno-independencia (Rodríguez M, 2003).

### **5.3. Perfil lipídico. Influencia de la dieta en el pronóstico del cáncer de próstata.**

En los últimos años se ha discutido mucho sobre la influencia de la dieta en el cáncer de próstata y sobre la posibilidad de si debería considerarse el cáncer de próstata un cáncer nutricional (Denis L et al., 1999).

La relación entre obesidad y cáncer de próstata ha sido evaluada en estudios epidemiológicos internacionales con resultados variados que no permiten obtener conclusiones definitivas (Nombra A et al., 2001; Calle EE et al., 2003).

Existen estudios en la literatura a favor y en contra de la relación entre el IMC y el riesgo de cáncer de próstata. Los trabajos de Nombra A en 2001 y Bianchini F en 2002 no encuentran asociación alguna entre estas dos variables. Sin embargo existen trabajos que demuestran un incremento en el riesgo de cáncer de próstata a mayor IMC (Calle EE et al., 2003) y otros que señalan a la obesidad como un elemento probablemente protector de la enfermedad (Giovannucci E et al., 1997).

En nuestro estudio el 85% de los pacientes presentaban un IMC en rango de sobrepeso (25-30 kg/m<sup>2</sup>), mayor aún en los pacientes en los que no se evidenció la presencia de metástasis óseas. Entre ambos grupos se observó una diferencia estadísticamente significativa. Nuestros pacientes con cáncer de próstata presentaban unos niveles de obesidad importantes según el IMC, no obstante los pacientes con metástasis tenían niveles más bajos que los no metastásicos. Existen muy pocos estudios sobre la relación entre el IMC y la

enfermedad ósea metastásica secundaria al cáncer de próstata (Sonn GA, 2005).

Desde el punto de vista del remodelado óseo numerosos trabajos realizados sobre todo en mujeres postmenopáusicas y varones ancianos demuestran que un IMC elevado constituye un factor de protección para la osteoporosis (Kelepouris N et al., 1995; Nguyen TV et al., 1996; Messina OD et al., 2006).

La grasa es el componente dietético que ha sido más relacionado con la incidencia de cáncer de próstata. En estudios que correlacionaban las tasas internacionales de mortalidad por cáncer de próstata y el consumo per cápita de grasa se ha visto que el riesgo relativo se eleva a 1.54 en los consumidores de grasa animal (Kolonel LN et al., 1996). Sin embargo otros estudios experimentales apuntan a que la grasa de la dieta no influiría en la incidencia de cáncer de próstata, aunque sí la ingesta total de calorías. Esta conclusión es apoyada por Albanes en estudios con pacientes (Albanes D, 1987).

En lo referente al perfil lipídico los pacientes de nuestro estudio presentaban niveles altos de colesterol total y triglicéridos en sangre. En el caso del colesterol total los niveles más elevados se observaron en los pacientes no metastásicos, al contrario que en el caso de los triglicéridos donde los datos más elevados se sitúan para los pacientes con metástasis óseas. Para ninguna de las dos variables la diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa.

Recientes estudios avalan la teoría de que niveles altos de colesterol pueden influir en el desarrollo del cáncer de próstata y en su progresión (Hager MH et al., 2006; Di Vicio D et al., 2008). Los autores inyectan células de cánceres humanos de la próstata en el ratón y observan su crecimiento. Cuando los animales son alimentados con dietas ricas en colesterol, se observa que este colesterol se acumula de la superficie externa de las membranas de las células tumorales. Esta acumulación parece alterar el sistema de señales químicas que

ocurre en el interior de las células. El resultado de este bloqueo de señales en el interior de las células cancerosas es que estas células no responden a aquellas señales que inducen al suicidio celular (apoptosis), por lo que las células continúan proliferando de la manera incontrolada que caracteriza a todo cáncer.

En nuestro trabajo se ha podido comprobar que los niveles más altos de HDL colesterol se encontraban en los pacientes que no presentaban metástasis óseas, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a los metastásicos, pudiéndose comportar por tanto como factor protector. También se encontraron diferencias respecto a los niveles de LDL colesterol, elevados en ambos grupos de pacientes, no metastásicos y metastásicos, aunque más en estos últimos.

Los fármacos empleados para el bloqueo hormonal pueden producir el denominado síndrome metabólico: aumento del IMC así como colesterol total y triglicéridos y creciente intolerancia a la glucosa (Smith MR et al., 2002; Nishiyama T et al., 2005). Todos nuestros pacientes se encontraban con tratamiento de supresión androgénica, tanto el grupo de metastásicos como el de no metastásicos. Creemos que las diferencias observadas entre los dos grupos pueden ser debidas a otros factores distintos al bloqueo hormonal.

Estos descubrimientos sobre la relación del colesterol y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata han llevado a muchos autores a investigar el tratamiento con estatinas para evitar el desarrollo y progresión de este tipo de tumor (Rijo E et al., 2009). Algunos trabajos demuestran que el tratamiento con estatinas puede influir positivamente como factor protector del cáncer de próstata (Murtola TJ et al., 2008, Hamilton RJ et al., 2008). No obstante, al menos dos recientes meta-análisis ponen en duda la relación positiva de esta asociación inicialmente detectada en algunos estudios de casos y controles (Bonovas S et al., 2006; Browning DR et al., 2007). Estos estudios concluyen que aparentemente el consumo de estatinas a bajas dosis para tratar la

hipercolesterolemia no reduce el riesgo global de padecer cáncer de próstata. Sin embargo, no pueden descartar una reducción en el riesgo de tumor avanzado.

#### **5.4. Valores en la densidad mineral ósea.**

Los pacientes con cáncer de próstata constituyen un grupo de riesgo para desarrollar eventos esqueléticos como osteoporosis y metástasis ósea. Es conocido desde hace años que la terapia de supresión androgénica incrementa la prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata, mayor aún a medida que incrementa el tiempo de tratamiento. El riesgo relativo para el desarrollo de fractura de cadera también aumenta con la mayor duración del tratamiento (Morote J et al., 2003). Algunos estudios avalan que la pérdida de masa ósea en los pacientes con cáncer de próstata y deprivación androgénica es notablemente superior a la ocurrida en la población sana anciana masculina.

Los estudios realizados hasta el momento demuestran que a mayor tiempo de deprivación mayor es la pérdida de masa ósea. Smith MR observó que la pérdida de masa ósea oscila entre el 0.6% y el 9.6% durante el primer año de tratamiento hormonal (Smith MR et al., 2001 y 2003). Otro estudio realizado por Kiratli BJ en 2001 evidenció que la pérdida de masa ósea y consecuentemente el riesgo de fracturas es proporcional al tiempo con supresión androgénica.

El tiempo en meses de tratamiento con supresión androgénica fue similar en los dos grupos de nuestro estudio con una media en ambos casos de 22.92 meses como para el grupo de no metastásicos y 22.86 meses para el grupo de pacientes con metástasis óseas. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, por lo que consideramos que no es éste un factor de confusión dentro de nuestros resultados.

La técnica para la detección de osteoporosis es la DXA (absorciometría de rayos X de energía dual), siendo la cadera total y el cuello femoral las localizaciones consideradas “Gold Standard” para realizarla (Hugano C et al., 1999; Ross RW et al., 2002; Bae DC et al., 2004; Sainan VB et al., 2005). En nuestro estudio además de estas localizaciones se estudió también la columna lumbar.

Algunos autores han estudiado la utilidad de la densitometría periférica, fundamentalmente de radio por contener esta localización hueso trabecular y cortical (Mittan D et al., 2002; Bruder J et al., 2006). Aunque estas técnicas pueden predecir fracturas, su capacidad de predicción de fractura de cadera es inferior a la DMO medida con DXA a nivel de la cadera. Igualmente, su capacidad predictiva de fracturas vertebrales también es menor que la DXA de columna (Planas J et al., 2006). Ser exhaustivos a la hora de diagnosticar la osteoporosis y en consecuencia el riesgo de fractura en estas localizaciones es muy importante ya que supone una de las principales causas de mortalidad de los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

El análisis de los hallazgos obtenidos sobre el triángulo de Ward ha de ser realizado con precaución; de hecho, la Sociedad Internacional para la Densitometría Clínica no recomienda en la actualidad el uso habitual del triángulo de Ward en el diagnóstico de la osteoporosis por la variabilidad interobservador a la que está sometida. Existe un estudio reciente en el que se destaca la posible falta de especificidad para el diagnóstico de osteoporosis de esta región ósea, puesto que en esta zona se produce el entrecruzamiento de las redes trabeculares del trocánter mayor y cuello del fémur, constituyendo en condiciones normales una zona de osteopenia desde el punto de vista anatómico y radiológico (Blanco E et al., 2003).

Los pacientes con metástasis óseas presentaban valores más bajos de densidad mineral ósea (DMO) que los no metastásicos en todas las localizaciones, con un índice mayor por tanto de osteopenia-osteoporosis en

los metastásicos. La media de T-score y Z-score también fue inferior en los pacientes que presentaban metástasis. Esta diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa en columna lumbar, cuello femoral y cadera total.

Son numerosos los trabajos encontrados en la literatura sobre los efectos adversos de la terapia de deprivación androgénica sobre la pérdida de masa ósea (Goldray D et al., 1993; Daniell HW et al., 2000; Diamond T et al., 2001; Gillberg P et al., 2002; Berruti A et al., 2002). Sin embargo no hemos encontrado ningún estudio que se centre en comparar este detrimento de la densidad ósea en función de si los pacientes presentan o no metástasis óseas.

Además de la osteoporosis provocada por la deprivación androgénica y el hipogonadismo consecuente, los pacientes más añosos pueden presentar también osteoporosis asociada a la edad sobre todo por encima de los 70 años (Messina OD et al., 2006). Nuestros pacientes presentan una media de edad de 71.55 años (70.78 años para el grupo no metastático y 72.80 para el grupo de metastásicos), sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, por lo que no consideramos éste un factor de interés para explicar las diferencias densitométricas en los pacientes con metástasis.

Creemos por tanto importante incidir en el control de la salud ósea de los pacientes con cáncer de próstata, sobre todos en aquellos con carcinoma de próstata avanzado que van a recibir tratamiento con supresión androgénica, siendo recomendable una densitometría basal y un primer control al año del inicio con tratamiento hormonal. Además es necesario insistir a estos pacientes sobre las medidas higiénicas adecuadas: ingesta cálcica, abandono de hábitos tóxicos como el alcohol o tabaco y la realización de ejercicio físico adecuado.



## **5.5. Cambios en los marcadores de remodelado y OPG.**

El descubrimiento de los marcadores de remodelado óseo ha supuesto un avance importante en el estudio de la enfermedad ósea metastásica en general y para la afectación ósea del cáncer de próstata en particular. Algunos estudios promueven la utilidad de estos marcadores, tanto de formación como de resorción, para el descubrimiento de la enfermedad metastásica temprana, incluso cuando las pruebas de imagen son negativas (Maeda H et al., 1997). Asimismo, se ha estudiado la relación existente entre dichos marcadores con el grado de extensión de las metástasis (Costa L et al., 2000; Garnero P et al., 2001; Brown JE et al., 2005). Todos los trabajos hasta el momento sugieren que aún son necesarios nuevos estudios para poder establecer unos criterios comunes.

En nuestro estudio los valores más altos de marcadores de remodelado se encontraron en los pacientes con metástasis, tanto para marcadores de formación (FA total, isoenzima ósea de FA), como para los de resorción (CTX, TRAP). Sólo ha habido un único marcador que no ha aumentado en los pacientes con metástasis óseas, la osteocalcina. Estos resultados concuerdan con artículos revisados en la literatura (Jung K et al., 2004; Brown JE et al., 2005; Hegele A et al., 2007).

En su estudio Brown JE estudió a 203 pacientes con cáncer de próstata, analizó en ellos marcadores de remodelado óseo cada tres meses durante un periodo de tres años. Aquellos pacientes que desarrollaron metástasis óseas presentaron niveles más elevados de los marcadores estudiados, sobre todo de la isoenzima ósea de la Fosfatasa Alcalina y de los NTX en orina. Al igual que en nuestro estudio no encontró esta relación con la osteocalcina.

Hegele analizó los marcadores de remodelado óseo en 129 pacientes con cáncer de próstata localizado en tratamiento con prostatectomía radical retropúbica y linfadenectomía y los comparó con 25 pacientes metastásicos

hormonorrefractarios que aún no habían recibido tratamiento con ácido zoledrónico. En sus resultados obtuvo un aumento significativo de los niveles de fosfatasa alcalina como marcador de formación y de TRAP como marcador de resorción en el grupo de pacientes metastásicos. El resto de marcadores también se encontró elevado en el grupo de pacientes con afectación ósea pero sin significación estadística. En el estudio de Hegele, los pacientes con cáncer de próstata localizado no habían recibido tratamiento que pudiese alterar el microambiente óseo como la supresión androgénica.

De los marcadores de resorción, el que más diferencias produjo entre los pacientes sin metástasis óseas y con metástasis fueron los telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I (CTX) en suero. Los pacientes libres de afectación ósea presentaban unos valores medios de 0.45 ng/ml frente a 0.74 ng/ml que presentaban los pacientes metastásicos. La diferencia entre ambos grupos para esta variable alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.027$ ). Algunos autores consideran este marcador como el más profético para el estudio y pronóstico de las metástasis óseas (Rosenquist C et al., 1997).

Otro marcador de remodelado óseo, especialmente de osteoclastogénesis, analizado en nuestro trabajo y conocido desde hace menos de diez años es la osteoprotegerina, que junto con el RANK/RANKL constituyen las vías fundamentales en este proceso (Hortobagyi GN et al., 2003).

La osteoprotegerina es una sustancia que compite con RANK para su receptor RANKL y modula su efecto, disminuyendo la osteolisis y favoreciendo la formación ósea (Fig. 26). Por el contrario la ausencia de osteoprotegerina aumenta la reabsorción ósea. Esta vía tendrá importante repercusión clínica, todavía en desarrollo, en el tratamiento de las metástasis óseas.

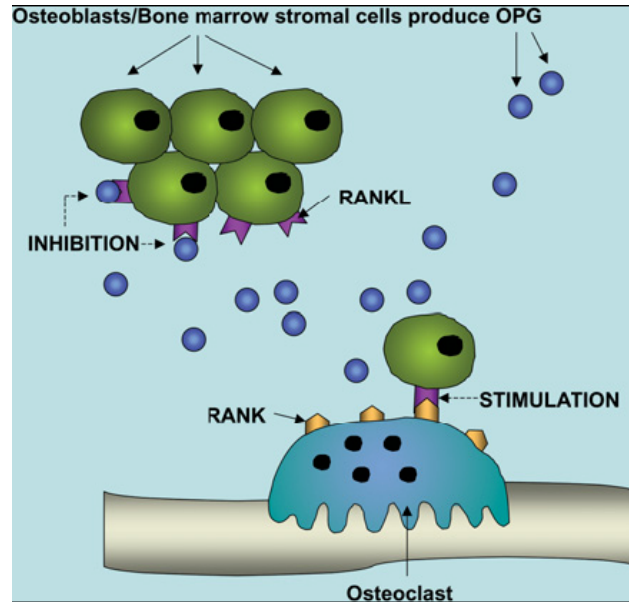


Fig. 26: Sistema OPG/RANKL

Diversos estudios han demostrado que la osteoprotegerina es producida en cantidades bajas por las células prostáticas normales. Cuando esta glándula se vuelve cancerígena la producción de OPG aumenta significativamente (Brown JM et al., 2001).

A diferencia de lo que sucede en el remodelado óseo normal, la reabsorción ósea que se produce en la enfermedad metastásica se acompaña de una formación de hueso compensatoria anómala, lo que deriva en una debilidad ósea y en último término en fractura patológica (Zhang J et al., 2001; Yonou H et al., 2003; Corey E et al., 2006).

En los pacientes de nuestro estudio se observaron altos niveles de osteoprotegerina en aquéllos que presentaban metástasis óseas estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa con aquéllos que no las presentaban. Estos hallazgos sugieren que este marcador de

osteoclastogénesis podría completar el estudio junto con los marcadores de remodelado óseo habituales en aquellos pacientes con enfermedad ósea metastásica, ayudar a un diagnóstico precoz y a monitorizar la respuesta al tratamiento (Jung K et al., 2004).

Al igual que lo revisado en la literatura, no existió correlación significativa entre los niveles de OPG y marcadores de resorción como CTX o TRAP, llegando a la conclusión de que la actividad de la OPG no suprime la resorción ósea (Brown JM et al., 2001).

En el microambiente óseo de las metástasis derivadas del cáncer de próstata se alternan áreas osteolíticas con áreas de osteoformación. Las observaciones histológicas en biopsias establecen que suele ser frecuente la aparición de áreas óseas osteolíticas inducidas por el tumor y concomitantemente áreas con osteoformación activa. Este hecho no resulta sorprendente puesto que la formación y resorción son procesos acoplados dentro del ciclo del remodelado óseo (Torres E et al., 2003).

## **5.6. Niveles de Catepsina K.**

La catepsina K es altamente activa contra proteínas de matriz, como los colágenos tipo I y II y es la primera catepsina descrita capaz de romper la triple hélice de colágeno dentro de la parte helicoidal intacta de la molécula (Kafienah W et al., 1998). Algunos estudios microscópicos de inmunoluminiscencia e inmunofluorescencia han demostrado la presencia de catepsina K en el borde rugoso de los osteoclastos y en las lagunas de resorción de la superficie ósea (Littlewood-Evans A et al., 1997).

Desde su descubrimiento en 1994 (Tezuka KM et al., 1994) se han realizado estudios sobre esta molécula en diferentes enfermedades como la osteoporosis (Cranney A et al., 2002; Blahos J et al., 2007), procesos inflamatorios crónicos (Uebelhart D, 2008) o enfermedades cardiovasculares (Bengtsson E et al., 2008).

Estudios recientes demuestran la implicación de la catepsina K en la colonización y crecimiento de las células cancerígenas prostáticas en el hueso, representando un papel importante en la progresión de la enfermedad (Podgorski I et al., 2007).

Un trabajo realizado por Brubaker en 2003 concluye que los pacientes con metástasis óseas, debido a la degradación de la matriz ósea que en ellas se produce, presentan niveles más elevados de catepsina K que los pacientes no metastásicos y éstos a su vez superiores a los individuos sanos.

Nuestros hallazgos son concluyentes con los trabajos publicados hasta el momento. Los valores de catepsina K son mucho más altos en nuestro grupo de pacientes metastásicos que en los no metastásicos con una diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa.

Los niveles de catepsina K en los pacientes de nuestro estudio, no metastásicos y metastásicos, mostraron una correlación inversa con los valores de DMO, T-score y Z-score a nivel de columna lumbar, cuello femoral y cadera total. Esta correlación no fue estadísticamente significativa en ninguno de los dos grupos.

Conociendo la características fisiopatológicas de esta molécula algunos autores han investigado sobre la posibilidad de administrar un inhibidor de la misma para el tratamiento de las metástasis óseas. Los resultados aún no son concluyentes y son necesarios nuevos estudios para establecer conclusiones concretas (Le Gall C et al., 2008; Kamiya N et al., 2008).





## ***6.CONCLUSIONES***





1. Los pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas presentan una alteración mayor del remodelado óseo, reflejado en los niveles de marcadores de formación y resorción ósea, que aquéllos sin metástasis óseas.
2. Los valores de vitamina D en pacientes con cáncer de próstata avanzado se encuentran en rango de insuficiencia (<30 ng/ml), siendo estos niveles más bajos en los metastásicos de forma significativa respecto al otro grupo de los no metastásicos.
3. Los pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas presentan un hiperparatiroidismo secundario asociado a un descenso de la calcemia (presumiblemente por depósito de calcio en el hueso) y un déficit de vitamina D.
4. Los pacientes con cáncer de próstata avanzado presentan una alta tasa de osteopenia-osteoporosis. Aquellos con metástasis óseas tienen menor densidad mineral ósea y valores más bajos de T-score y Z-score que los no metastásicos en todas las localizaciones.
5. Los marcadores de remodelado óseo de formación (fosfatasa alcalina total, isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina) y resorción (CTX y TRAP) se encontraron más elevados en el grupo de pacientes con metástasis óseas.

6. La osteoprotegerina (OPG), marcador de osteoclastogénesis, aparece más elevada en los pacientes metastásicos de forma estadísticamente significativa.
  
7. La catepsina K, un marcador de resorción ósea poco estudiado en pacientes con cáncer de próstata, presenta valores más elevados en los pacientes metastásicos con una diferencia estadísticamente significativa, respecto a los no metastásicos.
  
8. El uso de marcadores de remodelado óseo y la medición de la densidad mineral ósea en pacientes con cáncer de próstata avanzado puede ayudar al diagnóstico en fases precoces de la diseminación metastásica.





---

---

## ***7.BIBLIOGRAFÍA***



Abe E, Yamamoto M, Taguchi Y, Lecka-Czernick B, Economices AN, Stahl N, Jilka RL, Manolagas SC. Essential requirement of BMP2/4 for both osteoclast formation in bone marrow cultures from adult mice: antagonism by noggin. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 663-673.

Alexandre C. Androgens and bone metabolism. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 202-206.

Albanes D. Caloric intake, body weight and cancer. A review. *Nutr Cancer* 1987; 9: 199-217.

Álvarez-Múgica M\*, Fernández Gómez JM<sup>a\*</sup>, Jalón Monzón A\*, González Álvarez RC, García Rodríguez J\*, Martín Benito JL\*. Seguridad del ácido zoledrómico en el control del dolor en el estadio M1b del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2007; 31(10): 1100-1106.

Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med* 2000;133:951-963.

Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing* 1997; 26: 359-365.

Anderson SO, Adami HO, Bergstrom R, Widw L. Serum pituitary and sex steroid hormone levels in the aetiology of prostatic cancer. *Br J Cancer* 1993; 68: 97-102.

Ashley T. Using predictive value, sensitivity and specificity to interpret laboratory tests: PSA for the diagnosis of prostate cancer. *Journal of insurance medicine* 2005; 37(4):261-263.



Aus G, Chapple C, Hanûs T, Irani J, Lobel B, Loch T, Mitropoulos D, Parsons K, Plass K, Schmid HP. The European Association of Urology (EAU) Guidelines Methodology: A Critical Evaluation. *Eur Urol* 2008; 14.

Austin JP, Convery K. Age-race interaction in prostatic adenocarcinoma treated with external beam irradiation. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 140-5.

Bae DC, Stein BS. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 2004; 172: 2137-44.

Bakker A, Klein-Nulend J, Burger E. Shear stress inhibits while disuse promotes osteocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320: 1163-1168.

Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13: 5780-5786.

Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002; 167: 2361-2367.

Beurton D, Barthelemy Y, Fontaine E. Twelve systematic prostate biopsies are superior to sextant biopsies for diagnosing carcinoma: a prospective randomized study. *Br J Urol* 1997; 80(2): 239-242.

Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol* 2002; 3: 565-74.

Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3431-3434.

Blahos J. Treatment and prevention of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 589-592.

Blanco E, Ruiz JM, Barreira E. Sensibilidad y especificidad de las subregiones en la densitometría de cadera. *Rev Metab Oseo Min* 2003; 1(3): 85-90.

Blute ML. Radical prostatectomy by open or laparoscopic / robotic techniques: an issue of surgical device or surgical expertise?. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2248-2249.

Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(4): 1221-8.

Boisier S, Magnettos S, Frappart L et al. Bisphosphonates inhibit prostate cancer and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 1997; 57(18): 3890-3894.

Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360:103-106.

Bolla M, Van PH, Collette L, Van CP, Vekemans K, Da PL, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572-578.

Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and Cancer Risk: A literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4808-4817.

Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004 15;101 (10 Suppl): 237-290.

Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423: 337-342.

Bray F, Ferlay RS, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99-166.

Bringhurst FR. PTH receptors and apoptosis in osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002; 2: 245-251.

Brown JE, Cook RJ, Major P et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 59-69.

Brown JM, Corey E, Lee ZD, et al. Osteoprotegerin and rank ligand expression in prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 611-616.

Brown JM, Vessella RL, Kostenuik PJ, Dunstan CR, Lange PH, Corey E. Serum osteoprotegerin levels are increased in patients with advanced prostate cancer. *Clin. Cancer Res* 2001; 7: 2977-2983.

Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 631-637.

Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2007;120: 833-843.

Brubaker KD, Vessella RL, True LD, Thomas R, Corey E. Cathepsin K mRNA and protein expression in prostate cancer progression. *J Bone Miner Res* 2003;18: 222-230.

Bruder J, Jennie M, Basler J, Welch M. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology* 2006; 67: 152-155.

Buhmeida A, Pyrhonen S, Laato M, Collon Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diag Pathol* 2006; 14.

Caballero J, Marchal C, Padilla M, Rodrigo I. Aumento de la tasa cruda de la incidencia del cáncer de próstata en nuestro medio. *Actas Urol Esp* 2001; 25: 624-627.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.

Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 30; 357(9): 905-916.

Carlstrom K, Stege R.: Testicular and adrenocortical function in men with prostatic cancer and in healthy age-matched controls. *Br J Urol* 1997; 79: 427-431.

Carter HB, Piantadosi S, and Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 742-746.

Carter HB, Riehle RA, Jr., Koizumi JH, Amberson J, and Vaughan ED, Jr. Fine needle aspiration of the abnormal prostate: A cytohistologic correlation. *J Urol* 1986; 135: 294-298.

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. *Prostate* 1995; 25: 27.

Carvallido JA. Cáncer de próstata avanzado. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22: 33-43.

Carver BS, Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Long-Term Outcome Following Radical Prostatectomy in Men With Clinical Stage T3 Prostate Cancer. *J Urol* 2006; 176: 564-568.

Castiñeiras J, López A, Ronco A, Martín A, Sánchez-Bernal C, Álvarez-Ossorio JL, Rodríguez-Rubio F. La prostatectomía radical retropúbica I- La aponeurosis de Denonvilliers, La "pseudocápsula" prostática y el esfínter uretral estriado externo. *Actas Urol Esp* 1994; 18: 437-443.

Catalona WJ, Richie JP, et al. Comparison of postate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curve. *J Urol* 1994; 152: 2031-2034.

Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1999; 277: 1452-1455.

Center JR, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and woman: and observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-882.

Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrlé R, et al. The combined percentage of gleason patterns 4 and 5 in the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2911-2917.

Clarke NW. The effects of pamidronate disodium treatment in metastatic prostate cancer. *Rev Contemp Pharmacother* 1998 ; 9: 205-212.

Coleman RE, Woll PJ, Miles M et al. Treatment of bone metastases from breast cancer with 3-amino-1, 1 hydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br J Cancer* 1988; 56: 465-469.

Colli JL, Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol* 2006; 24:184.

Cooper C, Melton LJ III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 224-9.

Corey, E., Brown, L. G., Kiefer, J. A. et al. (2005) Osteoprotegerin in prostate cancer bone metastasis. *Cancer Res* 2006; 65: 1710-1718.

Cosman F, Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Curr Osteoporos Rep* 2004; 2: 5-11.

Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, Schaller J, Costa EB, De Moura MC et al. Prospective evaluation of the peptide bound collagen type I crosslinks N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002; 20: 850-856.

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis

of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002; 23: 517–523.

Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 181-186.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effects of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 672-702.

De la Piedra C, Díaz Martín MA, Díaz Diego EM, Rapado A. Correlación entre el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I y la densidad mineral ósea medida por DEXA en la osteoporosis postmenopáusica. *REEMO* 1992;1: 30.

De Marzo A, Meeker A, Zha C. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology* 2003; 62: 55-62,

Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684-700.

Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:1-18.

Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.

Denis L, Morton MS, Griffiths K.: Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35: 377-387.

Di Vizio D, Solomon KR, Freeman MR. Cholesterol and cholesterol-rich membranes in prostate cancer: an update. *Tumori* 2008; 94(5): 633-639.

Diamond T, Winters J, Smith A, De Souza P, Kersley JH, Lynch WJ, Bryant C. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade. A double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer* 2001; 92: 1444-1450.

Díaz M, Carrasco JL, Honorato J, Pérez R, Rapado A, Ruíz I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 59-64.

Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, roehborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18- gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1998; 33: 261-270.

Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissigl A, et al. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: Results of the Prospective Multicenter European Trial. *Urology* 2002; 60: 4-9.

Ebeling PR, Peterson JM, riggs BL. Utility of type 1 procollagen propetide assays for assessing abnormalities in metabolic bone disease. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1243-1250.

Eloffs I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnelli O, Dequeker J, et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS study. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 253-263.



Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodelling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986; 7: 379-410.

Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106(12): 1553-1560.

Farley JR, Stilt-Coffing B. Apoptosis may determine the release of skeletal alkaline phosphatase activity from human osteoblast-line cells. *Calcif Tissue Int.* 2001; 68: 43-52.

Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health* 1984; 74: 1374-1380.

Fernández A, Gil J, Otero G. Epidemiología del cáncer de próstata. Epidemiología descriptiva y analítica en oncología urológica. *Actas Urol Esp* 1998; 43-66.

Freedland SJ, Presti JC, Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, Dorey F. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy?. *Urology* 2004; 63: 518-522.

Frost HM. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1539-1546.

Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J Bone Miner Res* 1995;10: 641-649.

Garnero P. Markers of bone turnover in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 187-192.

Gary G. Schwartz. Prostate Cancer, Serum Parathyroid Hormone, and the Progression of Skeletal Metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17: 478-483.

Gary G, Schwartz , Ming-Hui Wang, Ming Zhang, Raj K. Singh, and Gene P. Siegal. 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) Inhibits the Invasiveness of Human Prostate Cancer Cells. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1997; 6: 727-732.

Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(2): 399-419.

Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Vaananen HK, Akesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 386-93.

Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111(1): 58-64.

Gillberg P, Mallmin H, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Nilson AG. Two years of treatment with recombinant human growth hormone increases bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4900-4906.

Giovannucci E, Rimm EB, Stampher MJ, Colditz GA, Willet WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 557-563.

Giovannucci E. Dietary influences of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D in relation to prostate cancer: A hipótesis. *Cancer Causes and Control* 2004; 9: 567-582.

Giovannucci E, Liu Y, Stampfer M, Willett W. A Prospective Study of Calcium Intake and Incident and Fatal Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2006; 15: 203 -210.

Gleave ME, Goldenberg SL, Jones ES, Bruchofsky N, Sullivan LD. Biochemical and pathological effects of 8 months of neo-adjuvant androgen withdrawal therapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined prostate cancer. *J Urol* 1996; 155: 213-219.

Goldray D, Weisman Y, Jaccard N, Merdler C, Chen J, Matzkin H. Decreased bone density in elderly men treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist Decapeptyl. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 288-290.

Granado de la Orden S, Saá C, Quintás A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp* 2006; 30: 574-582.

Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-Term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;176: 544-547.

Grant SFA, Ralston SH. Genes and osteoporosis. *Endocrinology* 1997; 8: 232-239.

Gregorio EP, Grando JP, Saqueti EE, Almeida SH, Moreira HA, Rodrigues MA. Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA density in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/mL. *Int Braz J Urol* 2007; 33(2): 151-160.

---

Griffiths K, Davies P, Eaton CL, Harper ME, Peeling WB, Turkes AO, Turkes A, Wilson DW, Pierrepont CG. Cancer of the prostate: endocrine factors. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1987;9:192-259.

Gronberg H, Lamber JE, Jonson H, Lenner P. Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. *J Urol* 1999; 152: 892-895.

Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Versión resumida. *REEMO.* 2002; 11:67-78.

Guise TA. Parathyroid hormone-related protein and bone metastases. *Cancer* 1997; 80: 1572-1580.

Guise TA. The vicious cycle of bone metastases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002; 2(6): 570-572.

Guise TA, Mohammad KS, Clines G, Stebbins EG, Wong DH, Higgins LS, Vessella R, Corey E, Padalecki S, Suva L, Chirgwin JM. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res* 2006;12: 6213-6216.

Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor / cytokine synthesis and signalling by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D (3): implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 2002; 23: 763-786.

Hager MH, Solomon KR, Freeman MR. The role of cholesterol in prostate cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006 ;9(4): 379-385.

Hamilton RJ, Freedland SJ. Rationale for statins in the chemoprevention of prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2008; 9 :189-196.

Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02; Radiation Therapy Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972-3978.

Hara I, Miyake H, Yamada Y, Takechi Y. Neoadjuvant androgen withdrawal prior to external radiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int J Urol* 2002; 9(6): 322-328.

Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Van de Kaa CH et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2491-2499.

Hegele A, Wahl HG, Varga Z, Sevinc S, Koliva L, Schrader AJ, Hofmann R, Olbert P. Biochemical markers of bone turnover in patients with localized and metastasized prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99: 330-334.

Henríquez I, Guix B, Pujol F, Lafuerza A, Caffaratti H. Estado actual de la deprivación androgénica (DA) en el cáncer de próstata. *Annals d'Urologia* 2008; 1: 24.

Henriksen K, Tanko LB, Qvist P, Delmas PD, Christiansen C, Karsdal MA. Assessment of osteoclast number and function: application in the development of new and improved treatment modalities for bone diseases. *Osteopor Int*. 2007;18: 681-685.

Herold DM, Halon AL, MOvsas B, Hanks GE. Age-related prostate cancer metastases. *Urology* 1998; 51: 985-990.

Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997; 50: 239-243.

Higano C, Stephens C, Nelson P, et al. Prospective serial measurements of bone mineral density (BMD) in prostate cancer patients without bone metastases treated with intermittent androgen suppression (IAS) (abstract 1207). Proc Am Soc Clin Oncol 1999.

Hodge KK, Macneal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsy of the palpably abnormal prostate. J Urol 1989; 142(1): 66-70.

Holzer G, Noske H, Lang T, Holzer L, Willinger U. Soluble cathepsin K: a novel marker for the prediction of nontraumatic fractures? J Lab Clin Med. 2005; 146: 13-17.

Hortobagyi GN. Novel approaches to the management of bone metastases. Semin Oncol 2003; 30: 161-166.

Hou WS, Li Z, Keyszer G, Weber E, Levy R, Klein MJ, et al. Comparison of cathepsin K and S expression within the rheumatoid and osteoarthritic synovium. Arthritis Rheum 2002; 46: 663-674.

Huber DM, Bendissen AC, Pathrose P, Sivastava S, Dienger KM, Shevde NK, Pike JW. Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor. Endocrinology 2001; 142: 3800-3808.

Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: the effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Research 1941;1: 293-297.

Indridason O, Franzson L, Sigurdsson G. Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of bone turnover. Osteopor Int 2005;16: 417-423.

Issa MM, Zasada W, Ward K, Hall JA, Petros JA, Ritenour CW, et al. The value of digital rectal examination as a predictor of prostate cancer diagnosis among United States Veterans referred for prostate biopsy. *Cancer detection and prevention*. 2006; 30(3): 269-275.

Itoh K, Udaqawa N, Katagiri T, Iemura S, Ueno N, Yasuda H, Higashio K, Quinn MT, Gillespie MT, Martin TJ, Suda T, Takahashi N. Bone morphogenetic protein 2 stimulates osteoclast differentiation and survival supported by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand. *Endocrinology* 2001; 142: 3654-3662.

Jacobs SC, Lawson RK.: Mitogenic factor in human prostate extracts. *Urology* 1980; 16: 488-491.

Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W. Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocr Rev*. 2005; 26:743-774.

Jemal A, Murria T, Ward E, et al. Cancer Statistics 2005. *Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.

Jodar E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada M, Luna JD, Olea N. Antiresorptive therapy in hyperthyroid patients: longitudinal changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1989-1994.

Jódar Gimeno E, Muñoz Torres M, Escobar Jiménez F, Quesada Charneco M, Luna del Castillo JD, Olea N. Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism: role of biological markers of bone turnover. *Calcio Tissue Int* 1997; 61: 370-376.

Jones C, Nguyen T, Sambrook P, Kelly PJ, Eisman JA. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo Osteoporosis epidemiology Study. *Br Med J* 1994; 309: 691-695.

Jordan WP, Jr., Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J.* 1977; 70(12):1411-1413.

June M Chan, Meir J Stampfer, Jing Ma, Peter H Gann, J Michael Gaziano, and Edward L Giovannucci. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 549-554.

Jung K, Lein M, Stephan C et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer* 2004; 111 : 783-791.

Kafienah W, Bromine D, Buttle DJ, Croucher LJ, Hollander AP. Human Cathepsin k cleaves native type I and II collagens at the N-terminal end of the Triple Helix. *Biochem J* 1998; 331: 727-732.

Kahn D, Weiner GJ, Ben-Haim S, Ponto LL, Madsen MT, Bushnel DL et al. Positron emission tomographic measurement of bone marrow blood flow to the pelvis and lumbar vertebrae in young normal adults. *Blood* 1994; 83: 958-963.

Kamiya N, Suzuki H, Kawamura K, Imamoto T, Ichikawa T. Bony lesion with prostate cancer. *Clin Calcium* 2008;18(4): 431-437.

Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assesment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-1936.

Karsenty G. Convergente between bone and energy homeostasis: leptin regulation of bone mass. *Cell Metabolism* 2006; 4: 341-348.

Kasamon K, Dawson N. Update on hormone-refractory prostate cancer. *Current Opin Urol* 2004;14: 185-193.



Kawaguchi J, Mee PJ, Smith AG. Osteogenic and chondrogenic differentiation of embryonic stem cells in response to specific growth factors. *Bone* 2005; 36: 758-769.

Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123: 452-460.

Kirby RS. Recent advances in the medical management of prostate cancer. *Br J Clin Pract* 1996; 50(2): 88-93.

Kirkali Z, Kirkali G, Essen A. Effect of ejaculation on prostate-specific antigen levels in normal men. *Eur Urol* 1995; 27: 292-296.

Khosla S, Atkinson EJ, Dunstan CR, O'Fallon WM. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1550-1554.

Khosla S. Leptin central or peripheral to the regulation of bone metabolism?. *Endocrinology* 2002; 143: 4161-4164.

Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: For whom?. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165-8169.

Kolonel LN. Nutrition and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 83-94.

Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalon WJ. Potency, continence and complications in 3477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172: 2227-2231.

Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when

administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1137-1140.

Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquification of human semen. *Proc Natl Acad Sci (EEUU)* 1992; 89: 4559-4563.

Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, Soballe K, Eriksen EF, Bunger C. Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors. *APMIS* 1995; 103: 140-146.

Le Gall C, Bonnelye E, Clézardin P. Cathepsin K inhibitors as treatment of bone metastasis. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2:218-222.

Lewiecki EM, Borges JL. Bone density testing in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4): 586-595.

Littlewood-Evans A, Kokubo T, Ishibashi O, Inaoka T, Wlodarsky B, Gallager JA, et al. Localization of cathepsin K in human osteoclasts by in situ hybridization and immunohistochemistry. *Bone* 1997; 20: 81-86.

Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2007; 25(12):1596-1605.

Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, Ala-Opas M, Juusela H, et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *British journal of cancer* 2007; 96(1): 56-60.

Maeda H, Koizumi M, Yoshimura K, Yamauchi T, Kawai T, Ogata E. Correlation between bone metabolic markers and bone scan in prostatic cancer. *J Urol* 1997; 157: 539-543.

Magi-Galluzzi C, Xu X, Hlatky L, Hahnfeldt P, Kaplan I, Hsiao P, et al. Heterogeneity of androgen receptor content in advanced prostate cancer. *Mod Pathol* 1997; 10: 839-845.

Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 385-409.

Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006; 176: 439-449.

Martínez Torres JL, Gutiérrez Fernández J, Maroto Vela MD, Zuluaga Gómez A, Piedrola Angulo G. Approaches to the study of chronic bacterial prostatitis. *Arch Esp Urol* 1989; 42(6): 515-518.

Marie PJ, Sabbagh A, de Vernejoul MC, Lomri A. Osteocalcin and deoxyribonucleic acid synthesis in vitro and histomorphometric indices of bone formation in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 272-279.

McCarty MF. Parathyroid hormone may be a cancer promoter- an explanation for the decrease in cancer risk associated with ultraviolet light, calcium, and vitamin D. *Med Hypotheses* 2000; 54: 475-482.

McNeal, J. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988; 12(8): 619- 633.

Meier C, Meinhardt U, Greenfield JR, De Winter J, Nguyen TV, Dunstan CR, et al. Serum cathepsin K concentrations reflect osteoclast activity in women with postmenopausal osteoporosis and patient with Paget's disease. *Clin Lab* 2006; 52: 1-10.

Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone mineral density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1915-1923.

Messina OD, Suárez SE. Osteoporosis del varón. *Actualiz Osteología* 2006; 2(1): 29-33.

Miján JL, Zuluaga A, García F, Martínez JL, Haddad A. Results of total androgenic blockade for the treatment of disseminated cancer of the prostate. *Actas Urol Esp* 1990; 14: 325-329.

Minuto F, Palermo C, Arvigo M, Barreca AM. The IGF system and bone. *J Endocrinol Invest*. 2005; 28: 8-10.

Mita K, Nakahara M, Usuit T. Expresión of the insulina-like growth factor system and cancer progression in hormone-treated prostate cancer patients. *Int J Urol* 2000; 7: 321-329.

Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder J. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3656-3661.

Montironi R, Diamanti L, Santinelli A, Galetti-Prayer T, Zanotti F, Selvaggi FP, Pagano F, Bono AV.: Effect of total androgen ablation on pathologic stage and resection limit status of prostate cancer. Initial results of the Italian PROSIT study. *Pathol Res Pract* 1999; 195 (4): 201-208.

Morote J, Ruibal A. El antígeno específico prostático. Nuevo marcador tumoral. Med Clin 1985; 85: 801-804.

Morote J, Rubial A, Palou J. evaluation of prostate specific antigen and acid phosphatase specificity. Study of false values. Int J Tumor Markers 1986; 1: 141-146.

Morote J, Martinez E, Trilla E, et al. Influence of the type and length of continuous androgen suppression in the development of osteoporosis in patients with prostate cancer. J Urol 2003; 242, abstract 937.

Mundy GR, Chen D, Zhao M, Dallas S, Xu C, Harris S. Growth regulatory factors and bone. Rev Endocr Metab Disord 2001; 2:105-115.

Murphy W, Epstein J. Diseases of the Prostate Gland and Seminal Vesicles. In: Urological Pathology 1997; 148 - 241.

Murthy NS, Mukherjee S, Ray G, Ray A. Dietary factors and cancer chemoprevention: and overview of obesity related malignances. J Postgrad Med 2009; 55: 45-54.

Murtola TJ, Visakorpi T, Lahtela J, Syvälä H, Tammela TLj. Statins and prostate cancer prevention: where we are now, and future directions. Nat Clin Pract Urol 2008: 376-387.

Muñoz M, Mezquita P, López F. Utilidad de los marcadores de remodelado óseo. Endocrinología 2000; 47: 267-276.

Muñoz-Torres M, Mezquita Raya P, Lopez Rodriguez F, Torres Vela E, de Dios Luna J, Escobar Jiménez F. The contribution of IGF-I to skeletal integrity in postmenopausal women. Clin End 2001; 55: 759-766.

Myrthue A, Rademacher B, Pittsenbarger J, Kutyla-Brooks B, Gantner M, Qian DZ, Beer TM. The Iroquois Homeobox Gene 5 Is Regulated by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Human Prostate Cancer and Regulates Apoptosis and the Cell Cycle in LNCaP Prostate Cancer Cells Clin. Cancer Res 2008; 14(11): 3562 - 3570.

Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1).

Nelson JB, Greenspan SL, Resnick NM, Trump DL, Parker RA. Once weekly oral alendronate prevents bone loss in men on androgen deprivation therapy for prostate cancer. ASCO 2006. Prostate Cancer Symposium. Abstract 139.

Nelson W, De Marzo A, Isaacs W. Prostate Cancer. N Engl J Med, 2003; 349: 366-381.

Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol 1996; 144: 258-261.

Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA. Bone mass, lean mass, and fat mass: same genes or same environments? Am J Epidemiol 1998; 147: 3-16.

Nishiyama T, Ishizaki F, Anraku T, et al. The influence of androgen deprivation therapy on metabolism in patients with prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 657-660.

Nomura A. Body size and prostate cancer. Epidemiol Rev 2001; 23: 126-31.

Noble BS, Peet N, Stevens HY, Brabbs A, Mosley JR, Reilly GC, Reeve J, Skerry TM, Lanyon LE. Biphasic osteocyte survival and the targeting of

osteoclasts for bone destruction in rat cortical bone. *Am J Physiol Cell* 2003; 934-943.

Obek C, Lais S, Sadek S, Civantos F, Soloway MS. Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1999; 54: 533-538.

Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4 ng/ml. *Eur Urol* 2004; 45: 92-97.

O'Neil TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and woman: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 7: 1010-1018.

Orwoll ES, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 9: 604-610.

Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747: 752.

Partin AW, Kattan MW, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997; 277: 1445.

Partin A, Coffey D. The prostate and seminal vesicles. En Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A. *Campbell's Urology*. 7ª Edición. Philadelphia, London, New York, St Louis, Sydney, Toronto, Ed. Saunders, 1998:1381-1419.

Peel DM. Antiproliferative effects of 1,25- dihydroxyvitamin D3 on primary cultures of human prostatic cells. *Cancer Res* 1994; 54: 805-810.

Pilepich M V, Winter K, John MJ. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50: 1243-1252.

Planas J, Morote J. La densitometría ósea: un nuevo método diagnóstico para el urólogo. *Arch. Esp. Urol* 2006; 59: 1031-1040.

Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, et al. Plasma 1,25- dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 255-65.

Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Ebery S. Genetic determinants of bone mass in adults. *J Clin Invest* 1987; 89: 706-710.

Podgorski I, Linebaugh BE, Sloane BF. Cathepsin K in the bone microenvironment: link between obesity and prostate cancer?. *Biochem Soc Trans* 2007 ; 35: 701-703.

Pollack A, zagars GK, Smith LG, Lee JJ, Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3904-3911.

Pollard M, Luckert PM. Effects of dichloromethylene diphosphonate on the osteolytic and osteoblastic effects of rat prostate adenocarcinoma cells. *J Natl Cancer Inst USA* 1985; 75: 949-951.

Pollard M, Luckert PM. The beneficial effects of diphosphonate and piroxicam on the osteolytic and metastatic spread of rat prostate carcinoma cells. *Prostate* 1986; 8: 81-86.



Poor G, Atkinson EJ, Lewallen DG, O'Fallon WM, Melton LJ. Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short term outcomes. *Osteoporosis Int* 1995; 6: 419-426.

Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2003;163(1):163-170.

Putz R, Pabst R, Sobotta. *Atlas de Anatomía Humana*. 20ª edición. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 1998.

Rankin W, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia. *Cancer* 1997; 80: 1564-1571.

Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 24-35.

Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Regulation of bone remodeling processes. *Rev Esp Enferm Metab Oseas* 2008;17:10-14.

Riancho J, Gutierrez G. Factores Reguladores de la Resorción Ósea. *Rev Metab Oseo Min* 2003; 13: 51-66.

Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogen-Receptor Modulators — Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348:1192.

Riggs BL, Melton LJ 3rd, Robb RA, et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1945-1954.

Rijo E , Lorente JA, Bielsa O, Frances A, Fumadó L, Arango O. Influencia del empleo de estatinas en el cáncer de próstata clínicamente localizado tratado con prostatectomía radical. *Actas Urol Esp* 2009; 33: 351-355.

Ringe JD, Faber H, Farahmand P, et al. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006; 26: 427-431.

Rioux-Leclercq NC, Chan DY, Epstein JL. Prediction of outcome after radical prostatectomy in men with organ-confined gleason score 8 to 10 adenocarcinoma. *Urology* 2002; 60: 666-669.

Roca A, Aguilera C, Villanueva A, Ballesteros R, Zubillaga S. Adenopatías mediastínicas en la evolución de un cáncer de próstata metastático. *Actas Urol Esp*. 2007; 31: 693-695.

Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and metaanalysis. *Eur Urol* 2005 ; 48(3): 386-399.

Rodríguez M, Ferrer E, Ferrer C. Tratamiento multidisciplinario actual del cáncer de próstata metastático. *Actas Urol Esp* 2003; 27: 767-782.

Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci E, Thun MJ, Calle E. Calcium, Dairy Products, and Risk of Prostate Cancer in a Prospective Cohort of United States Men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2003; 12: 597 - 603.

Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4470-4475.

Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor K $\beta$  ligand: Clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin End Metab* 2005; 90: 6323-6331.

Romero I, Ferruelo A, Berenguer A. Dieta y cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* 2003; 27: 299-409.

Roodman D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350: 16-20.

Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994; 4: 319-326.

Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:1952-1956.

Rubin J, Rubin C, Jacobs CR. Molecular pathways mediating mechanical signalling in bone. *Gene* 2006; 367: 1-16.

Rucker D, Ezzat S, Diamandi A, Khosravi J, Hanley DA. IGF-I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community-dwelling men. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 491-499.

Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA: first application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1998; 44: 2281-2289.

Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 15;357(20): 2028-2039.

Schurch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1935-1942.

Seeman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patients evaluation and management. *Urol Clin North Amer* 1993; 20: 653-663.

Seeman E. Osteoporosis in men. *Osteoporosis Int* 1999; 5: 97-110.

Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002; 359: 1841-50.

Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:154-64.

Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev*. 2009.

Shen BY, Tsuik H, Chang PL, Chvang CK, Hsieh ML, Hvang ST, et al. Correlation between the Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens. *Chang Gung Med J* 2003; 26: 919-24.

Shimon I, Lubina A, Gorfine M, Ilany J. Feedback inhibition of gonadotropins by testosterone in men with hypogonadotropic hypogonadism: comparison to the intact pituitary-testicular axis in primary hypogonadism. *J Androl* 2006; 3:358-364.

Siddiqui NA, Shetty KR, Duthie EH Jr. Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it. *Geriatrics* 1999; 54(9): 20-22.

Simon JA, Chen YH, Bent S. The relation of alpha-linolenic acid to the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1558-1564.

Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennet L, Boone T, Shimamoto G, De Rose Simpson AH, Mills L, Noble BL. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88:701- 705.

Simpson AH, Mills L, Noble BL. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 701-705.

Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klinger A. Serum cathepsin k levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlati3n with radiological destruction. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 65-70.

Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CCJ. Long term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992; 117: 286-291.

Small E, Prins G, Taplin M. The Androgen receptor and the physiology and endocrinology of the prostate. En Vogelzang N, Scardino P, Shipley W, Coffey D. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 2<sup>a</sup> Ed. Philadelphia, Baltimore, London, New York, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 565-604.

Smith D, Dawson N, Trump D. Management of hormone refractory disease. En Vogelzang N, Scardino P, Shipley W, Coffey D. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 2<sup>a</sup> Ed. Philadelphia, Baltimore, London, New York, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 855-869.

---

Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 599-603.

Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, Lesser ML, Whitmore WF. Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. *Urology* 1985; 25: 223-227.

Sonn GA, Aronson W, Litwin MS. Impact of diet on prostate cancer: a review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8(4): 304-310.

Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(10):1813-1819.

Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, Thoresen S, Hakulinen T, Luostarinen T, Lehtinen M, Dillner J, Stenman UH, Hakama M. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004; 108: 418-424.

Stepan JJ. Clinical utility of bone markers in the evaluation and follow-up of osteoporotic patients: why are the markers poorly accepted by clinicians?. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 458-463.

Stock H, Schneider A, Strauss E. Osteoporosis: a disease in men. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 425:143-151.

Susuki H, Ueda T, Ichikanawa T. Androgen receptor involvement in the progresión of prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 10: 209-216.

Tagayanagi H, Kim S, Taniguchi T. Signaling crosstalk between RANKL and interferons in osteoclast differentiation. *Arthritis Res* 2002; 4: 227-232.

Tamada T, Sone T, Tomomitsu T, Jo Y, Tanaka H, Fukunaga M. Biochemical markers for the detection of bone metastasis in patients with prostate cancer: diagnostic efficacy and the effect of hormonal therapy. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 45-51.

Tandon PK, Rizvi AA. Hypocalcemia and parathyroid function in metastatic prostate cancer. *Endocr Pract* 2005; 11: 254-258.

Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 589-607.

Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobson SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 511-516.

Tezuka K, Tezuka Y, Maejima A, Sato T, Remoto K, Kamioka H, et al. Molecular cloning of a possible cysteine proteinase predominantly expressed in osteoclasts. *J Biol Chem* 1994; 269:1106-1109.

Thomas DJ, Robinson M, King P, Hasan T, Charlton R, Martin J, et al. p53 expression and clinical outcome in prostate cancer. *Br J Urol* 1993; 72: 778-781.

Torres E, Mezquita P, de la Higuera M, Fernández d, Muñoz M. Actualización sobre la determinación de marcadores de remodelado óseo. *Endocrinol Nutr* 2003; 50: 237-243.

Travis R, Crowe F, Allen N, Appleby P, Roddam A, Tjønneland A, Olsen A, Linseisen J, Kaaks R, Boeing H, Coger C, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Vineis P, et al. Serum Vitamin D and Risk of Prostate Cancer in

---

a Case-Control Analysis Nested Within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1223-1232.

Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16: 19-21.

Ueland T. GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152: 327-332.

Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Schaafsma HE, Karthaus HF, Oosterhof GO, et al. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3929-3933.

Valle Díaz de la Guardia F, Quirosa Flores S, Arrabal Polo MA, Miján Ortiz JL, Palao Yago F, Raya Álvarez E, Arrabal Martín M, Zuluaga Gómez A. Estudio de la densidad mineral ósea y factores de riesgo osteoporótico en carcinoma de próstata metastático. *Actas Urol Esp* 2009; 6: 42.

Van Holten-Verzantvoort AT, Kroon HM et al. Palliative bone treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 491-498.

Van Leeuwen JP, Van Driel M, Van den Bemd GJ, Pols HA. Vitamina D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2001; 11:199-226.

Vanderschueren D, Venken K, Ophoff J, Bouillon R, Boonen S. Clinical Review: Sex steroids and the periosteum--reconsidering the roles of androgens and estrogens in periosteal expansion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 9: 378-382.

Vanderschueren D, Vandput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004; 2: 389-425.



Verdecchia A, Micheli A, Colonna M, Moreno V, Izazuzaga MI, Paci E. A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain. *Ann Oncol* 2002; 13: 1128-1139.

Walsh P. Anatomic radical prostatectomy. En: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A. *Campbell's urology*. Philadelphia, Ed. Saunders, 1998: 2565-2588.

Walsh PC, Leopor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological consideration. *Prostate* 1983; 4: 473.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG) : a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 1329-1333.

Yonou H, Kanomata N, Goya M, et al. Osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor decreases human prostate cancer burden in human adult bone implanted into non obese diabetic/severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res* 2003; 63: 2096–2102.

Yu X, Han M, Loeb S, Gashti S, Yeh JT, Roehl KA, Catalona WJ. Comparison of methods for calculating prostate specific antigen velocity. *J Urol* 2006; 176: 2427-2431.

Zaidi M, Moonga BS, Abe E. Calcitonin and bone formation: a Knockout full of surprises. *J Clin Invest* 2002; 110: 1769-1771.

Zhang J, Dai J, Qi Y, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest* 2001; 107: 1235-1244.

