

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Consenso mexicano de salud ósea del paciente con cáncer de próstata

*Jiménez Ríos M.Á.,<sup>1</sup> Aragón Tovar A.R.,<sup>2</sup> Carvajal García R.,<sup>3</sup> Chan Navarro C.A.,<sup>4</sup> Cortés Betancourt R.,<sup>5</sup> De Silva Gutiérrez A.,<sup>6</sup> Hernández Toriz N.,<sup>9</sup> Fariñas Murguía A.,<sup>7</sup> Flores Guerrero A.,<sup>8</sup> Hinojosa Gómez J.,<sup>10</sup> Nolasco Muñoz R.,<sup>11</sup> Serrano Brambila E.,<sup>12</sup> Solares Sánchez M.E.,<sup>13</sup> y Tokunaga Fujigaki J.<sup>14</sup>*

### RESUMEN

Un grupo de especialistas mexicanos, expertos en el tratamiento del cáncer de próstata, identificaron la necesidad de uniformar los criterios de complicaciones óseas relacionadas con dicho padecimiento. Con el objetivo de ofrecer recomendaciones a la comunidad médica nacional, sobre el manejo eficaz y uniforme de la salud ósea del paciente con cáncer de próstata, llevaron a cabo una reunión de consenso, de la que emanó el presente documento.

El presente trabajo ofrece una visión comprensiva de la enfermedad, destacando los aspectos epidemiológicos, la historia natural del padecimiento, la fisiología del recambio óseo y de las metástasis óseas, además del impacto económico y social de esta complicación. Los lineamientos

### SUMMARY

*A group of Mexican specialists on prostate cancer treatment identified the lack of uniformity in the criteria about the bone complications related to prostate cancer and their management. Willing to offer new and updated guidelines and criteria to the national physicians community for an effective and standard management of the bone health problems in patients with prostate cancer, these specialists gathered in a consensus meeting, which produced the next document. This work offers a comprehensive view of this neoplasia, highlighting the epidemiological issues as well as the disease's natural history, the bone turn-over and metastatic physiology, and the economical & social impact from these complications. The guidelines suggest*

1. Jefe del Departamento de Urología del INCAN, Av. San Fernando no. 22 col. Sección XVI, Delegación Tlalpan. 2. Servicio de Urología, Centro Médico Nacional de Especialidades núm. 25, IMSS. 3. Hospital Regional Dr. Gómez Farias "ISSSTE", Av. Soledad Orozco núm. 203, Col. Centro Zapopan, Jal. 4. Aguamarina núm. 2676, Col. Bosques de la Victoria, P. 44540 Guadalajara, Jal. 5. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Edif. A área de Hospitales 3er piso, Jefatura del Servicio de Urología 6. Jefe de servicio de Urología, Hospital de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casasús"., Villahermosa Tabasco Secretaría de Salud, Gregorio Méndez 2885, Col. Tamulte Villa Hermosa, Tabasco. 7. Hospital Torre Médica, Av. Reforma núm. 56-307, Col. Games, Edif. Torre Médica, CP 36650, Irapuato, Guanajuato. 8. Hidalgo núm. 327-4º piso, Col. Centro, CP 37000 León,

Gto. 9. CMN Siglo XXI, Servicio de Urología, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores. 10. INCAN. Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando núm. 22 col. Sección XVI, Delegación Tlalpan. 11. Hospital Médica Campesbre, Calle Lunik 104 esq. Manantial, Col. Villa de Moral, C.P. 37160 León, Guanajuato. 12. Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. 13. INCAN. Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando núm. 22, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan. Depto. Urología. 14. CM Excel, Paseo de los Héroes 2507, Zona Río, C.P. 22320 Tijuana, BCN.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Jiménez Ríos, Jefe del Departamento de Urología del INCAN, Av. San Fernando núm. 22 col. Sección XVI, Delegación Tlalpan.

sugieren criterios de prevención de las metástasis óseas, así como su manejo hormonal, médico y radioterapéutico.

**Palabras clave:** metástasis óseas, eventos relacionados con el esqueleto.

*criteria for prevention of bone metastases, as well as advice on their hormonal, medical and radio-therapeutic management.*

**Keywords:** *Bone metastases, skeletal related events.*

## ANTECEDENTES

Contar con una visión general, actualizada y estandarizada de los conceptos involucrados con la salud ósea del paciente con cáncer de próstata (CaP), es de gran importancia para los especialistas que atienden este tipo de enfermedad. El paciente con cáncer de próstata presenta alteraciones de salud ósea por dos motivos: uno es la infiltración ósea metastásica y otro, la pérdida de la densidad mineral ósea, secundaria al tratamiento con bloqueo androgénico. Esta última situación es pobemente calculada, diagnosticada y tratada en detrimento de la calidad de vida de los pacientes y de los principios fármaco-económicos.<sup>1</sup> Aunque hoy se tiene más conocimiento sobre fisiopatología metastásica, existen lagunas, por lo que se mantiene la búsqueda de mejores opciones para controlar y prevenir el desarrollo de las metástasis, tanto en cáncer de próstata como en otras neoplasias donde se observan índices importantes de metástasis, como en el cáncer mamario y el mieloma múltiple (MM). Las diferencias y similitudes entre el CaP y otras neoplasias, motivaron su estudio como una entidad oncológica independiente.

El tratamiento del CaP es tan importante como su diagnóstico oportuno, y éste depende de la información que brinden los sistemas de salud a la sociedad. Hoy en día es posible valerse de los medios de comunicación para informar de diversas maneras a la población. Como se sabe, desde la

perspectiva histórica y sociocultural, el diagnóstico y tratamiento del CaP ha tenido que ir contra la corriente, pues una de las pruebas diagnósticas –exploración rectal digital– no es aceptado por completo por los varones mayores de 40 años de edad, además no se cuenta con difusión y programas de detección oportuna lo que retrasa el diagnóstico de este padecimiento. Hoy, la combinación del antígeno prostático específico [APE] y el tacto rectal se realizan con más frecuencia. De esta manera, se esperan más diagnósticos oportunos.

El CaP es un problema de salud pública mundial, que afecta principalmente a la población masculina > 40 años. Una proporción muy importante de pacientes con CaP desarrolla metástasis óseas. Las metástasis y otros problemas a nivel óseo propios del proceso de malignidad (hipercalcemia maligna [HCM], resorción, pérdida de densidad mineral ósea, dolor, fracturas patológicas) forman parte del concepto del daño óseo relacionado con la enfermedad, y se les reconoce como eventos relacionados con el esqueleto (EREs), los cuales son muy comunes en cáncer de próstata. Éstos complican significativamente el cuadro clínico y en consecuencia, el manejo del paciente con cáncer.

## Epidemiología del cáncer de próstata

En Estados Unidos, el CaP es el tumor maligno diagnosticado con más frecuencia y representa el tercer lugar como causa de muerte por cáncer en el hombre.<sup>2</sup> En 2004, en ese país se diagnosticaron 230,110 nuevos casos y 29,900 pacientes murieron por la enfermedad.

El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, informó que durante 2002, fallecieron

### Abreviaturas

- **CaP:** cáncer de próstata
- **EREs:** Eventos relacionados con el esqueleto
- **HCM:** Hipercalcemia maligna
- **NTX:** Telopéptido N
- **CTX:** Telopéptido C

58,612 personas por cáncer, lo que corresponde a 12.7% del total de las defunciones en el año. El 49% de estas muertes ocurrió en hombres, siendo el grupo de edad de 65 y más años, el que presentó el índice más alto (633.9 por 100 mil habitantes).

El cáncer de próstata tuvo un índice de mortalidad de 17.9 por 100 mil habitantes seguido por el de bronquios y pulmón. El total de muertes por cáncer de próstata fue de 4,231, lo que corresponde a 7.22% de muertes por cáncer en el hombre.<sup>3</sup>

### Antecedentes e historia natural del cáncer de próstata metastásico

Las metástasis óseas son el sitio más común de extensión en el cáncer de próstata; se considera que entre 65 y 75% de los pacientes con cáncer avanzado las presentan, siendo los sitios más frecuentes, columna lumbar, costillas y pelvis. Éstas se relacionan con morbilidad considerable donde el dolor óseo predomina; otras complicaciones pueden ser: fracturas patológicas, hipercalcemia y compresión medular, lo que repercute en la calidad de vida del paciente. Para su control, es usual que se requieran diversas formas de tratamiento. Después del diagnóstico, el curso clínico de los pacientes con

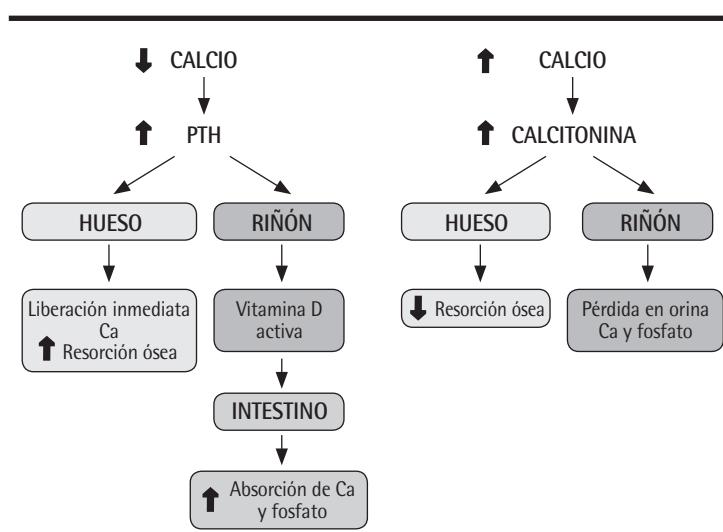
estas complicaciones es prolongado. Los afectados viven entre 12 y 53 meses. En los últimos 20 años, la sobrevida a cinco años para todas las etapas del cáncer de próstata es de 98%; a 10 años de 84% y a 15 años, de 56 por ciento.<sup>4,5</sup>

Después del diagnóstico y tratamiento de una enfermedad localizada, hay un promedio de siete años en que los pacientes pueden presentar recurrencia bioquímica (elevación del APE). Muchos de estos pacientes reciben tratamiento con bloqueo androgénico. También los pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica son tributarios a recibir bloqueo androgénico. Esta terapia es efectiva y logra disminuir la testosterona a cifras de castración. El control del cáncer, sin embargo, induce pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), lo que incrementa el riesgo de fracturas.

### Fisiología del recambio óseo

Dentro del proceso de remodelación ósea normal existe un balance coordinado entre osteoclastos (resorción) y osteoblastos (formación), lo que produce el cambio de hueso viejo por nuevo. Este proceso de remodelación ósea es dependiente de concentraciones adecuadas de vitamina D, calcio, fosfato y también del estrés mecánico.

Figura 1. Interacción de factores de crecimiento



Tomado de: Abrahamsson P. Pathophysiology of bone metastases in prostate cancer. *Eur Urol Suppl*. 2004;3:3-9.<sup>5</sup>

La resorción ósea se inicia en respuesta a la paratohormona (PTH) y factores locales como IL-1 e IL-6, los cuales estimulan la actividad de los osteoclastos. La PTH regula la liberación de calcio y fósforo desde el hueso a la circulación, manteniendo la homeostasis mineral en la sangre. De esta manera, la secreción de PTH depende de la concentración sérica de calcio; cuando éstas se incrementan, disminuyen las de PTH por retroalimentación negativa.

Después que los osteoclastos degradan el hueso, se liberan factores de crecimiento contenidos en la matriz ósea como: factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y factor de crecimiento tipo insulina (IGF-II), los cuales, a su vez, estimulan a los osteoblastos para reparar al hueso en el sitio de resorción (figura 1).<sup>5</sup>

### Fisiopatología de las metástasis óseas

La matriz mineral del hueso es rica en factores de crecimiento que se liberan durante la resorción ósea, y proveen un ambiente fértil para las células tumorales.

En las metástasis óseas, el proceso de remodelación se encuentra alterado debido a un incremento del metabolismo óseo, que facilita el establecimiento de las metástasis; se considera que el primer paso es la activación de los osteoclastos que inducen resorción ósea. La aparición de metástasis puede retrasarse con ácido zoledrónico, el cual inhibe la resorción (osteoclastos).<sup>7</sup> Una vez que las células tumorales colonizan la matriz ósea, liberan factores de crecimiento que estimulan los osteoclastos, los que a través de la resorción, liberan factores de crecimiento que estimulan las células tumorales convirtiéndose esto en un ciclo vicioso: osteólisis - progresión tumoral dentro del hueso.

Las metástasis se clasifican de acuerdo a su aspecto radiográfico como osteolíticas, osteoblásticas y mixtas. Las primeras se caracterizan por excesiva resorción alrededor del sitio del tumor, con escasa formación ósea, y aparecen como áreas locales de osteopenia severa. Las segundas, se relacionan con un incremento de la formación de hueso y su aspecto es esclerótico; son típicas del cáncer de próstata. En las lesiones osteoblásticas hay mayor formación de hueso alrededor de los sitios de depósito tumoral que se combina con actividad osteolítica aumentada, y por tanto, con mayor recambio óseo y pérdida ósea significativa. El exceso de formación ósea causa atrapamiento de calcio dentro del hueso, lo que hace que los niveles de PTH sean elevados, es el llamado síndrome de hueso hambriento caracterizado por osteopenia generalizada. El mecanismo de metástasis comienza cuando las células tumorales penetran la membrana basal y escapan del tumor primario e invaden los linfáticos o vasos sanguíneos. Subsecuentemente, las células tumorales proliferan, migran a los capilares en hueso y, de manera eventual, escapan a la vasculatura por extravasación.<sup>5</sup>

### Empleo de los bisfosfonatos en pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata

Los bisfosfonatos, análogos de los pirofosfatos, tienen una potente actividad anti-resortiva basada en

la inhibición de la actividad, reclutamiento y diferenciación de los osteoclastos. Inicialmente, eran medicamentos de elección en el tratamiento de la hipercalcemia maligna. En algunos estudios clínicos se observaron, en estos fármacos, propiedades analgésicas, lo que sumado a informes clínicos de disminución de complicaciones óseas, permitió su indicación en el manejo de las metástasis osteolíticas. En estudios clínicos subsecuentes con ácido zoledrónico (el más potente, aminobisfosfonato), se extendió su uso a tumores con metástasis osteoblásticas.<sup>4,6</sup>

Existen estudios preclínicos en los que se ha observado cierta actividad antitumoral. Se cree que este mecanismo se desarrolla a través de proporcionar un microambiente desfavorable para la colonización por células tumorales, lo que inhibe la osteólisis y consecuente liberación de factores de crecimiento. Asimismo, tiene un mecanismo antitumoral directo demostrado *in vitro* al inhibir la proliferación celular e inducir apoptosis. Finalmente, el ácido zoledrónico ha mostrado cierta actividad antiangiogénica.<sup>8</sup>

Los pacientes con metástasis óseas tienen mayor riesgo de morbilidad esquelética. En pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente, la incidencia acumulativa de complicaciones esqueléticas es de 30%, con una frecuencia anual de 12%. Las complicaciones más comunes son deformidad vertebral y colapso (17.9%), fracturas patológicas (8.9%) y compresión medular (6.2%).

Las fracturas vertebrales lumbares tienen una repercusión importante sobre la calidad de vida, ya que se relacionan con dolor lumbar y abdominal severo, alteraciones funcionales, compresión medular, constipación e incapacidad para valerse por sí mismo. Las fracturas vertebrales torácicas pueden causar restricción pulmonar.

Los objetivos de tratamiento del cáncer de próstata son prolongar la sobrevida, disminuir los síntomas y mantener la calidad de vida. Aunque los bisfosfonatos se han convertido en el tratamiento estándar de la enfermedad maligna a nivel óseo, el ácido zoledrónico ha sido el primero en demostrar beneficios objetivos y durables en pacientes con cáncer de próstata, ya que en estudios fase II se demostró una reducción significativa y retraso en la aparición de complicaciones esqueléticas, así

como disminución del dolor, cuando se comparó con placebo.

Estudios con otros bisfosfonatos mostraron éxito limitado en el tratamiento de las metástasis óseas de pacientes con CaP. Las investigaciones aleatorizadas con clodronato oral o endovenoso, así como pamidronato, no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre estos agentes y placebo, en función de los objetivos primarios como la proporción de eventos relacionados con el esqueleto y el tiempo promedio de aparición de los mismos.

El ácido zoledrónico –un agente cien veces más potente que pamidronato– mostró beneficio en el manejo de pacientes con CaP metastásico. Su perfil de seguridad también está relacionado con su potencia ya que, al administrarse en dosis mínimas (4 mg) y en infusiones IV muy cortas (15 minutos), el agente resulta menos tóxico y más cómodo para los pacientes en términos de facilidad y rapidez de administración. Además, resulta un agente con buena ecuación costo-beneficio.<sup>9,10</sup>

El ácido zoledrónico también fue investigado en un estudio aleatorio controlado con placebo, encontrando que produce disminución significativa de las concentraciones séricas de telopéptido N; asimismo, los pacientes tratados muestran una disminución de 22% ( $p = 0.028$ ) del riesgo de presentar complicaciones esqueléticas. Por otro lado, extiende significativamente el tiempo hasta el primer evento por más de cinco meses (488 días *vs* 321 días  $p = 0.009$ ). Por último respecto a la morbilidad esquelética, se consigue una reducción en el índice anual de complicaciones ( $p = 0.005$ ). En un análisis de eventos múltiples se observó que el ácido zoledrónico disminuyó en 36% el riesgo de desarrollar complicaciones esqueléticas, comparado con placebo ( $p = 0.002$ ), y en la escala del dolor los valores fueron menores en los pacientes tratados ( $p < 0.05$ ).<sup>11-14</sup> Se ha demostrado que la dosis estándar de 4 mg IV c/3 o 4 semanas es eficaz para reducir los ERE's en pacientes con cualquier tipo de tumores sólidos. Ha sido, de hecho, el único agente con el que se redujo el riesgo de ERE's en pacientes con CaP metastásico hormono-resistente, de acuerdo con los resultados del estudio clínico de fase III de Saad, Gleason y col.<sup>12</sup>

En pacientes con dolor por metástasis óseas, el uso de bisfosfonatos también demostró ser de gran utilidad. En el trabajo mencionado previamente, la administración de 4 mg de ácido zoledrónico produjo disminución importante del dolor durante dos años, así como en el empleo de analgésicos, en comparación con placebo.<sup>12</sup> En los pacientes con dolor óseo, el empleo de radioterapia también mostró ser muy útil. Cuando existe un área específica de dolor debido a metástasis ósea, el empleo de 3000 cGy en 10 fracciones, permite el control adecuado del dolor en aproximadamente 80% de los casos. Si existen metástasis óseas múltiples, como causantes del dolor óseo, el uso de radioterapia al hemicuerpo con 450 cGy en una sola dosis, ha demostrado ser de gran utilidad. De igual manera, ha mostrado ser útil el empleo de radioisótopos como el estroncio 89, samario 153, renio 186 y renio 188.

En *Prostate Cancer* (2003) se publicó un algoritmo desarrollado como guía clínica acerca del uso de bisfosfonatos IV en cáncer de próstata metastásico. La recomendación es realizar un gammagrama óseo para valorar la presencia de metástasis. Ante la positividad de dicho estudio, ya sea sintomática o asintomática, se recomienda la administración de ácido zoledrónico junto con bloqueo androgénico. Si éste falla, se recomiendan tratamientos de segunda línea.

Las recomendaciones del ácido zoledrónico en cáncer hormono-sensible tienen como base la evidencia de que estos pacientes también se encuentran en riesgo de complicaciones esqueléticas.

En los pacientes con cáncer no metastásico con pérdida de DMO se recomienda, sobre todo, seguimiento mediante densitometrías.<sup>13,14</sup>

En México, en 2004, se realizó el Consenso Mexicano sobre el manejo de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata, en el que se abordaron los siguientes puntos importantes: en los no tratados, con déficit neurológico secundario a metástasis de columna, se recomienda la orquiectomía simple bilateral. Mientras mayor sea el tiempo de evolución del déficit neurológico, las posibilidades de recuperación disminuyen. De inicio se recomienda el uso de analgésicos y corticoestroides, con un papel importante de la radioterapia

paliativa para el control del dolor en el tratamiento. El tratamiento quirúrgico de columna se sugiere cuando la afección es muy limitada. Habitualmente, en estos pacientes la presentación es con dolor agudo punzante y distribución radicular; sin tratamiento, esta sintomatología se intensifica y transcurren, en promedio, siete semanas desde el inicio del dolor hasta la aparición del déficit neurológico. Como estudios diagnósticos complementarios se proponen la resonancia magnética nuclear o tomografía axial para valorar el compromiso del canal medular. Asimismo, se recomienda el uso de bisfosfonatos IV (ácido zoledrónico) que, de acuerdo con el doctor Saad, reduce de manera significativa las complicaciones esqueléticas, además de controlar de manera sostenida el dolor óseo en estos pacientes (**cuadro 1**).

**Cuadro 1.** Indicaciones de bisfosfonatos

Condición del paciente	Uso de ácido zoledrónico (IV)	
Gammagrama óseo	Hormono-dependiente	
Negativo *	Sí	No
Negativo *	No	A discreción del médico
Positivo	Sí	Recomendación especial para su uso
Positivo	No	Sí

\* Si el paciente muestra pérdida ósea (en cualquier punto del tiempo) debe de considerarse la administración de bisfosfonatos.

Tomado de: Jiménez M, Moreno J, Ochoa F y col. Consenso Mexicano sobre manejo de metástasis óseas en cáncer de próstata. *Revista Mexicana de Urología*. 2005;65:7-24.

### Definición, epidemiología y aspectos económicos de la pérdida de densidad mineral ósea en los hombres

La pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) relacionada con el bloqueo androgénico en pacientes con cáncer, se define como una enfermedad sistémica del esqueleto, que se caracteriza por baja densidad mineral y deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, con incremento consecuente de la fragilidad ósea y por tanto, susceptibilidad al desarrollo de fracturas.<sup>15</sup>

La pérdida de DMO es un problema de salud no exclusivo de las mujeres, en quienes usualmente

se relaciona con la menopausia, lo que incrementa el riesgo de fractura en 10 años antes que en hombres; ejemplo, se sabe que en Estados Unidos, más de dos millones de hombres tienen esta condición, y otros 12 millones se encuentran en riesgo de desarrollarla.<sup>12</sup> Si se analiza por grupos de edad, la frecuencia en varones mayores de 50 años es de 13%, mientras que en mayores de 60 años tienen un riesgo de 25% de desarrollar fracturas osteoporóticas. En el sexo masculino, desafortunadamente el impacto médico y económico se ha subestimado.<sup>16-18</sup> A diferencia de otros países del mundo donde el cáncer de próstata se diagnostica en etapas tempranas, en México, 80-90% de los pacientes se diagnostica en etapas avanzadas, donde el tratamiento con bloqueo androgénico está indicado y como se verá más adelante, se relaciona con pérdida de la densidad mineral ósea, por ello, la importancia del problema.<sup>19</sup>

El bloqueo androgénico es una causa de hipogonadismo; éste puede llevarse a cabo con orquíectomía o con análogos de LHRH; ambos son el pilar del tratamiento del cáncer de próstata metastásico y también pueden emplearse en cáncer de próstata localmente avanzado o recurrente no metastásico. En la actualidad se están llevando a cabo estudios sobre salud ósea en pacientes con cáncer de próstata.<sup>16</sup> Los factores etiológicos pueden clasificarse en dos grandes grupos (**cuadro 2**).<sup>20</sup>

El alcoholismo, la terapia crónica con esteroides y el hipogonadismo son las mayores causas de disminución de la densidad mineral ósea adquirida en hombres y producen aproximadamente la mitad de todos los casos de pérdida ósea. Otras causas poco frecuentes son el hiperparatiroidismo e hipertiroidismo. El tabaquismo, la dieta baja en calcio, la deficiencia de vitamina D y la vida sedentaria contribuyen al riesgo de desarrollar disminución de la densidad mineral ósea.<sup>16</sup>

### Diagnóstico de la pérdida de densidad mineral ósea

La fuerza del hueso está otorgada por dos componentes:

- **Densidad mineral ósea**, medida en gr/cm<sup>2</sup>, que representa 70%
- **Calidad ósea**, que representa 30%

**Cuadro 2.** Factores de riesgo para el desarrollo de pérdida de densidad mineral ósea

	Etiología	Mecanismo
Primaria	Senil o idiopática	Reducción IGF1 Disfunción OB
Secundaria	Exceso esteroides	Apoptosis OB
	Alcoholismo	Alt. absorción Ca, PO4
	Enfermedad gastrointestinal	Alt. absorción Ca, PO4
	Hipercalemia idiopática	+ Calcitonina, disminución de PTH
	Hipertiroidismo	+ OC
	Mieloma múltiple	Directa disminución DMO
	Metástasis esqueléticas	Directa disminución DMO
	Hipogonadismo	Disminución de aromatización

IGF: Factor de crecimiento tipo insulina; OB: Osteoblastos; Ca: Calcio; PO4: fosfato; +: estimulación, PTH: paratohormona; OC: osteoclastos; DMO: densidad mineral ósea.

De estos dos, la densidad mineral ósea es el parámetro más útil para el diagnóstico, o seguimiento del riesgo de fracturas o complicaciones esqueléticas. Existen diversos métodos para medir la densidad mineral ósea.

Absorbimetría por energía dual de rayos X (densitometría): es el método ideal cuando se lleva a cabo a nivel del cuello femoral o de la totalidad de la cadera. Para ello se emplean dos rayos, que son atenuados de diferente manera por tejidos blandos y hueso. Las imágenes son analizadas para determinar el contenido mineral óseo expresado en gramos, el cual se divide entre el área total de medición en  $\text{cm}^2$  obteniendo así la densidad mineral ósea (DMO). A la fecha, no se han establecido criterios para el diagnóstico de pérdida de densidad mineral ósea en hombres; sin embargo, se emplean los mismos criterios que para las mujeres, lo que tiene el riesgo de subestimar o sobreestimar osteoporosis en el sexo masculino. Sus desventajas consisten, por una parte, en que el equipo no es portátil y, por otra, en que tiene un costo elevado de funcionamiento y mantenimiento.

Estos resultados se comparan con los de una base de datos de mujeres jóvenes sanas que se encuentran en el punto máximo de DMO. Así se obtiene el *T-score*, que se expresa en desviaciones estándar del promedio. Con base en estos

criterios, la Organización Mundial de la Salud establece el diagnóstico de osteoporosis (**cuadro 3**). Cuando se comparan los resultados del estudio con individuos de la misma edad, entonces se denomina *Z-score*.<sup>17</sup>

**Cuadro 3.** Criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de pérdida de densidad mineral ósea y riesgo de fractura

Densitometría ósea y riesgo de fractura		
Valor T	Diagnóstico	Riesgo de fractura
Entre +1 y -1	Normal	Normal
Entre -1 y -2.5	Osteopenia	Doble que normal
Cifras < -2.5	Osteoporosis	Cuádruple que normal
Cifras < -2.5 más fractura relacionada con fragilidad ósea	Osteoporosis severa	Cada desviación estándar que disminuye la masa ósea, multiplica el riesgo por 2

Tomado de: Grupo Medicina Basada en Evidencias de Galicia, España. Osteoporosis. *Guías Clínicas*. 2003;3(24).

Las indicaciones de densitometría ósea son:

1. Antecedentes de fractura por fragilidad ósea, después de los 45 años de edad.
2. Tratamiento prolongado con corticoides.
3. Patologías que afecten el metabolismo óseo.
4. Sospecha radiográfica de disminución de masa ósea y/o deformidad vertebral.
5. Monitoreo de la masa ósea durante el tratamiento farmacológico.<sup>21</sup>

Existen otros estudios, como la tomografía computarizada cuantitativa y el ultrasonido calcáneo, que forman parte de los métodos diagnósticos.<sup>17,18</sup>

En la actualidad, la densitometría central es el mejor método (sensible y específico) para evaluar la DMO en un paciente. El mismo método, en el mismo sitio y con las mismas circunstancias deberá ser usado en todas las evaluaciones.<sup>22</sup> El motivo es que, para un buen seguimiento de la respuesta al tratamiento, la precisión en la determinación de la DMO es indispensable. Por ello, debemos contar con una lectura de la DMO al inicio del tratamiento de los pacientes con CaP que inician con ADT (terapia de privación androgénica).<sup>18</sup>

La estructura ósea representa un proceso dinámico en el que debe existir un balance entre resorción (osteoclastos) y la subsiguiente síntesis (osteoblastos). De tal manera que se pueden emplear marcadores que son liberados, para conocer la dirección de este proceso.

En el proceso de resorción normal, los osteoclastos hidrolizan el hueso en varios minerales y colágena; esta última es degradada liberando pirodinolina y desoxipirodinolina (DPD), las cuales se excretan en orina.

Por otro lado, la síntesis ósea la llevan a cabo los osteoblastos, que sintetizan fibras de colágena y osteocalcina para formar osteoide, que es mineralizado en hueso. De este proceso se generan dos productos de la formación de fibras de colágena, que se conocen como telopeptido N (NTX) y el telopeptido C (CTX), los cuales también se excretan en orina.

Dado que el proceso de recambio óseo es sincronizado, las concentraciones de estos marcadores de resorción se correlacionan de manera importante con los de formación y viceversa. En los pacientes con pérdida de DMO se han encontrado mayores concentraciones de DPD y NTX, compa-

rados con pacientes con DMO normal; sin embargo, estos marcadores se empalman en pacientes con osteoporosis y osteopenia, de tal manera que, para predecir el riesgo de fracturas, es necesario emplear estas determinaciones en combinación con estudios de imagen que midan la DMO. Asimismo, se emplean en el seguimiento de pacientes con pérdida de DMO con bloqueo androgénico.

Estos marcadores de formación y resorción ósea están elevados en pacientes con cáncer de próstata con terapia antiandrogénica aguda o crónica, comparados con pacientes con cáncer de próstata sin terapia antiandrogénica y sujetos controles ( $p < 0.0001$ ). La destrucción ósea y la baja densidad mineral ósea, son las causas del riesgo elevado de fracturas en estos pacientes. El índice de pérdida ósea es máxima en el primer año de terapia de supresión androgénica, lo que implica que las intervenciones terapéuticas en este lapso son más efectivas.<sup>11,22,23</sup>

#### Pérdida de densidad mineral ósea en pacientes con cáncer de próstata tratados con bloqueo hormonal

Se reconoce que el tratamiento con análogos de LHRH u orquiectomía para pacientes con cáncer de próstata avanzado, retrasa la progresión de la enfermedad; sin embargo, incrementa el riesgo de pérdida de DMO (ya que la testosterona es un modulador esencial del metabolismo óseo). Aunque no hay estudios aleatorios controlados que permitan definir la verdadera frecuencia de este fenómeno, se ha demostrado que la incidencia de fracturas en pacientes con análogos LHRH es de 6-9% contra 13-40% de aquellos pacientes tratados con orquiectomía; de tal manera, es evidente que el tratamiento intermitente, comparado con el continuo, no llega a ser protector al 100% de la densidad mineral ósea.<sup>17,24</sup>

La pérdida ósea dentro del primer año de recibir ADT en pacientes con CaP, oscila entre 0.6 y 9.6%, variando de acuerdo con la etapa de la enfermedad, el tipo de ADT administrada y el sitio y método utilizados para medir la densidad mineral ósea.<sup>18</sup>

Asimismo, la terapia antiandrogénica está indicada en el cáncer de próstata localmente avanzado tratado con radioterapia y en pacientes con ganglios linfáticos positivos que han sido manejados

**Cuadro 4.** Pérdida ósea durante la terapia inicial antiandrogénica en cáncer de próstata.

Estudio	Núm. de pacientes	Terapia hormonal	Cambio en DMO a un año	
			Cadera	Columna
Ericsson y col.	11	Orquitectomía	-9.6%	ND
Maillefert y col.	12	Agonistas GnRH	-3.9%	-4.6%
Daniell y col.	26	Agonistas GnRH	-3.7%	ND
Smith y col.	47	Agonistas GnRH	-3.3%	-1.8%
Berutti y col.	35	Agonistas GnRH	-2.3%	-0.6%
Smith y col.	106	Agonistas GnRH	-2.1%	-2.8%

con prostatectomía y linfadenectomía pélvica. La disminución de la masa ósea en estos pacientes también es un importante efecto adverso de la terapia antiandrogénica.<sup>25</sup>

En algunos estudios de pacientes con bloqueo androgénico, se ha informado 38% de pérdida de DMO, 46% de osteopenia y 50% de fracturas vertebrales. Asimismo, que existe relación entre el tiempo de bloqueo hormonal y la frecuencia de pérdida de DMO, con 36.4% entre 12 y 36 meses (RR 2.4), 42.1% entre 36 y 60 meses (RR 2.9) y de 50% en aquellos con más de 60 meses (RR 3.9), contra un riesgo relativo (RR) de 2.0 para pacientes con cáncer de próstata sin bloqueo androgénico. En un estudio de pacientes con orquitectomía, después de 15 años de seguimiento se encontró un riesgo acumulativo de fractura de 40% contra 19% de la frecuencia esperada.<sup>6,26</sup>

La conclusión es que los pacientes que inician bloqueo androgénico tienen de 5-10 veces más de incremento de pérdida de densidad ósea, que los pacientes con cáncer de próstata sin bloqueo androgénico o sujetos controles normales, lo cual incrementa el riesgo de fractura. Más aún, la máxima pérdida ósea ocurre en el primer año de iniciado el tratamiento.<sup>27</sup>

En fecha reciente, los doctores Won Chan Lee, Matthew R. Smith y Tracey L. Krupski publicaron en EUA un estudio desarrollado a partir de una gran base de datos a nivel nacional, con 4,494 pacientes que iniciaron ADT entre 1992 y 1994. En esta investigación se evaluó la salud ósea de los pacientes durante los 7 años posteriores; los autores estratificaron a los pacientes en aquéllos con

más o menos de 697 días con bloqueo androgénico, y evaluaron los problemas esqueléticos que se presentaron en ambas cohortes de supervivientes. Durante los primeros tres años, la proporción de EREs fue similar en ambas cohortes, pero a los siete años de seguimiento se observó que los pacientes tratados con ADT por un tiempo mayor a 697 días habían cursado –efectivamente– con un índice mayor de EREs. En las conclusiones de su trabajo, estos especialistas advierten: “Los hombres con CaP cursan con un riesgo significativo de EREs, el cual es debido tanto a la enfermedad como al tratamiento. La información longitudinal obtenida nos deja ver que las fracturas son frecuentes en esta población de pacientes y, además, que se correlacionan con la duración de la administración de ADT”.<sup>28</sup>

Diferentes estudios hacen evidente la pérdida de densidad mineral ósea relacionada con el tiempo de bloqueo androgénico (**cuadro 4**).<sup>16</sup>

#### Tratamiento de la pérdida de densidad mineral ósea relacionada con el tratamiento hormonal

Es recomendable que todos los pacientes que van a iniciar terapia de privación androgénica (ADT), deben ser sujetos a un examen físico completo, acompañado de una historia clínica detallada, en la que se incluya la identificación de factores de riesgo específicos, así como las posibles enfermedades o condiciones concomitantes que puedan predisponerlos a la pérdida de densidad mineral ósea. Dentro de los factores de riesgo se encuentra la presencia de una o más de las siguientes características: duración de ADT > 8 meses, fracturas previas,

historia familiar de osteoporosis, bajo peso corporal, alcoholismo, tabaquismo, uso de corticoides, niveles bajos de vitamina D y comorbilidad.

Como vemos, existen factores de riesgo que, indudablemente, no se pueden modificar como son: edad, sexo, grupo étnico o historia familiar; sin embargo, existen otros factores modificables.<sup>20</sup>

Los dos factores principales del estilo de vida, modificables en el tratamiento de la pérdida de masa ósea, son el ejercicio y la suspensión del tabaquismo. Este último disminuye la DMO y algunos estudios demuestran que esta pérdida es reversible al suspender el consumo de tabaco. En cuanto al ejercicio, se aconseja aquel en el que se soporte peso, como correr y levantar pesas, los cuales incrementan la DMO; ejercicios menos vigorosos, como caminar o los aeróbicos de bajo impacto, sólo protegen contra la pérdida de DMO, pero no la incrementan; la natación no tiene efecto alguno sobre la DMO.<sup>17</sup>

**Vitamina D y calcio:** se han realizado pocos estudios sobre el empleo de estos tratamientos en hombres. La combinación de vitamina D (400 UI/día) y calcio (500mg/día) incrementa la DMO sólo en columna lumbar, y no en cadera o cuello femoral. Se puede establecer que su uso es seguro y, aunque son necesarios, no son suficientes para el tratamiento de pérdida de masa ósea inducida por privación androgénica.

**Dieta rica en fitoestrógenos:** son compuestos derivados de plantas que tienen actividad estrogénica débil. De las tres clases que existen, los más comunes son las isoflavonas, que se encuentran en la soya, frutas y carne, que inhiben los osteoclastos y estimulan los osteoblastos. Esta forma de tratamiento ha demostrado efecto protector en pacientes con cáncer de próstata; no obstante, no hay estudios que demuestren su uso para mantener la DMO en estos pacientes tratados con depri-vación androgénica.

**Calcitonina:** es un péptido secretado por las células C de la tiroides, en respuesta a la hipercalcemia; inhibe los osteoclastos y disminuye la absorción de calcio a nivel tubular renal. Por su efecto analgésico, su uso es de primera línea en fracturas osteoporóticas agudas, aunque faltan estudios a largo plazo.

**Paratohormona:** es un polipéptido producido en células paratiroides, en respuesta a hipocalcemia. Estimula al riñón para una mayor absorción de calcio y para convertir la vitamina D en su forma activa calcitriol, que a su vez incrementa la absorción intestinal de calcio. En cursos cortos, estimula a los osteoblastos; sin embargo, su empleo crónico causa resorción ósea.<sup>17</sup>

**Bisfosfonatos:** la intervención temprana para prevenir pérdida ósea en pacientes con cáncer de próstata es crítica. Por desgracia, en hombres no se han definido con claridad las concentraciones de densidad mineral ósea que indiquen que la intervención terapéutica es apropiada. Esta carencia de información puede ser un obstáculo para el cuidado efectivo de los pacientes con pérdida ósea inducida por terapia de deprivación androgénica. Los ensayos clínicos para la terapia de disminución de masa ósea, se ha dirigido fundamentalmente a mujeres, y por tanto, sus resultados no reflejan la eficacia relativa de la terapia en hombres.

El alendronato es un bisfosfonato oral aprobado para el tratamiento de la pérdida de masa ósea en hombres; sin embargo, su eficacia no ha sido investigada en casos con deprivación androgénica. Más aún, el uso de alendronato u otros bisfosfonatos orales en hombres con cáncer de próstata puede ser complicado por la alta sensibilidad gastrointestinal relacionada con la edad. El etidronato, otro bisfosfonato oral, ha sido investigado en pacientes con cáncer de próstata temprano, pero ha demostrado una limitada eficacia.<sup>16,29</sup>

En un estudio realizado en 106 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o recurrente sin metástasis óseas, los participantes se distribuyeron de manera aleatoria para recibir terapia de deprivación androgénica más ácido zoledrónico, 4 mg IV cada tres meses (n = 55), o terapia de deprivación androgénica más placebo (n = 51). Se analizó la DMO de columna lumbar y fémur proximal a través de DEXA. El objetivo fue medir el porcentaje de cambio de la DMO en la columna lumbar, después de un año de tratamiento. Los cambios en la DMO fueron significativos en los dos grupos, en todos los sitios medidos; sin embargo, los hallazgos importantes fueron que los pacientes que recibieron ácido zoledrónico incrementaron la densidad mineral ósea en 5.3%

de la basal a nivel de la columna y en 1.1% a nivel de la cadera, mientras que quienes recibieron placebo tuvieron una disminución de la DMO de 2.0% en columna lumbar y de 2.8% en la cadera ( $p \leq 0.001$ ).<sup>30</sup>

Los resultados anteriores indican que la administración de ácido zoledrónico, 4 mg IV cada tres meses, no sólo previene la pérdida ósea, sino que incrementa la DMO en pacientes con cáncer de próstata tratados con bloqueo androgénico.

En posmenopáusicas con osteoporosis, el ácido zoledrónico a intervalos menos frecuentes, 4 mg cada año, incrementa significativamente la DMO.<sup>31</sup> De manera que, en la actualidad se están llevando a cabo estudios controlados con placebo, para determinar cuál es el mejor esquema de administración de ácido zoledrónico, en pacientes tratados con bloqueo androgénico.

Hay estudios que enfatizan en el tiempo de tratamiento con bisfosfonatos, y que demuestran que si se suspende el tratamiento con alendronato después de uno a dos años, cuando éste había dado como resultado un incremento de la DMO, origina una disminución a niveles pretratamiento después de 9-20 meses. Asimismo, las concentraciones de telopeptídos N y C que habían disminuido con el tratamiento, comienzan a incrementarse después de tres meses a dos años de la suspensión hasta niveles pretratamiento; sin embargo, estos estudios se llevaron a cabo en posmenopáusicas.<sup>32</sup> De esta manera, surge la hipótesis de que sólo el tratamiento constante produce una mejoría continua en la DMO, mientras que el tratamiento intermitente con bisfosfonatos, sólo mantiene la DMO. Como se menciona anteriormente, faltan estudios en pacientes con cáncer de próstata con bloqueo androgénico, para definir estos conceptos.

### Abordaje radioterapéutico del cáncer de próstata metastásico a hueso

El tratamiento de la enfermedad metastásica requiere un abordaje multidisciplinario que incluya la enfermedad sistémica y focal, así como esfuerzos combinados de oncólogos, médicos, cirujanos, radioterapeutas, ortopedistas y urólogos. La enfermedad sistémica necesita una combinación de quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia y terapia

con bisfosfonatos. Las complicaciones locales son mejor manejadas con cirugía, radioterapia o ambos.<sup>33</sup>

La mayoría de las fracturas en terreno patológico nunca sanan de manera espontánea y es usual que requieran intervención quirúrgica; sin embargo, 13% de pacientes nunca recupera la función completa después de una cirugía y 18% de ellos, con compromiso neurológico después de compresión medular, no mejora después de la descompresión. El dolor es otro factor que afecta la calidad de vida. Se presenta en 74% de los casos con cáncer metastásico a hueso, 78% lo refieren como severo y 22% como intolerable. Incluso los opioides son insuficientes para el control del dolor y suele requerirse radioterapia paliativa para ello.

El manejo actual de la enfermedad ósea metastásica se enfoca en la mejoría de la calidad de vida restante. El tratamiento paliativo busca alivio del dolor, mantenimiento y restauración de la función y reducción de la masa tumoral local. El alivio del dolor requiere una combinación de medicamentos y radioterapia. Los bisfosfonatos han mostrado retrasar el inicio de complicaciones óseas. La cirugía se indica cuando la fractura es inminente o ya ha ocurrido, para restaurar la función. La radioterapia es necesaria para prevenir progresión local de la enfermedad, de lo contrario la corrección quirúrgica fallará si se destruye más hueso. La intensidad del tratamiento debe ajustarse al pronóstico y expectativa de vida del paciente.

La efectividad del tratamiento se relaciona con las características del tumor y el microambiente periférico, tomando en cuenta la localización ósea, tipo de lesión, si está en un hueso de soporte (esqueleto axial), si invade otras estructuras (por ejemplo, médula espinal) o si existe riesgo de fractura, etcétera.

En caso de fractura inminente o al diagnóstico se prefiere abordaje quirúrgico y existen sistemas de validación que, según el lugar, dolor, apariencia, tamaño y presencia de otros sitios afectados, recomiendan iniciar o no con tratamiento quirúrgico.

Una vez que se decide tratar localmente con radioterapia, se toma en cuenta que se puede administrar en forma local o sistémica. La radioterapia

local se refiere a la utilización de campos que incluyen el sitio afectado más un margen de seguridad, en particular en las lesiones únicas por región o solitarias. La radioterapia sistémica es la que utiliza radioisótopos en casos de enfermedad diseminada a varias regiones del cuerpo. También se incluye en este rubro la radioterapia hemicorporal o de campos amplios.<sup>34</sup>

La dosis de radioterapia es variable y va desde 8 Gy en una sola aplicación, la más comúnmente usada, hasta esquemas fraccionados de 20 a 30 Gy, o más, en cinco a 15 fracciones. Algunos autores sugieren dosis mayores a 30 Gy, sobre todo en tumores con expectativas de vida mayor, como los de mama y próstata.<sup>35</sup> Por otro lado, se ha sugerido que la administración de dosis únicas resulta ventajosa en términos de costo beneficio al compararlas con analgésicos, quimioterapia y radioterapia fraccionada, considerando mínima la necesidad de retratamiento y adecuado el control del dolor.<sup>36</sup> También es importante el número de metástasis; se ha informado mayor supervivencia (73 vs 45% a cinco años y 36 vs 18 a 10 años) en aquellos con menos de cinco lesiones (que corresponde a 40.5% de los pacientes). Esto sugiere la necesidad de tratamiento más intensivo o con

dosis mayor de radioterapia.<sup>37</sup> La respuesta analgésica es muy buena, hasta de 90% (50% completa y 40% parcial),<sup>38</sup> y produce saneamiento y reosificación en 65-85% de las lesiones líticas. La respuesta al tratamiento con radioterapia, por sitio, es: columna RC, 90%, pelvis, 77%, costilla, 80%, otros, 100%. Por lo general, el control del dolor en 96% de pacientes ocurre en las primeras cuatro semanas, la respuesta dura una media de 74 semanas, con supervivencia de 90 semanas.

La radioterapia sistémica más utilizada es con 89Sr (Estroncio), que tiene una vida media de 50.6 días y energía máxima de 1.4 MEV, con lo que se consigue una respuesta global de 80% en pacientes con cáncer de próstata o mama. El alivio comienza, en promedio, a las seis semanas, y dura hasta 12 meses.

### Seguimiento de los pacientes

La Sociedad Internacional para la Densitometría Clínica establece las recomendaciones para el seguimiento de pacientes en tratamiento farmacológico para la DMO baja.

Concluyen que la DEXA de columna posteroanterior y de cadera, debe realizarse cada uno

o dos años, como una manera aceptable de monitorear la eficacia. En muchos estudios se observa un incremento en la DMO después de un año de tratamiento con BP. En los pacientes que no muestran incremento después de un año de tratamiento con BP, esta pérdida no debe disuadir el uso de estos medicamentos, porque los pacientes pueden presentar dicha pérdida, durante los siguientes años.

El telopeptido N urinario, un marcador de remodelación ósea, se ha empleado en diferentes estudios como parámetro de seguimiento de la respuesta al tratamiento. De este modo, se ha observado que disminuye de manera considerable tras los tres primeros meses de terapia con análogos LHRH y BP.<sup>11,22,39</sup>

Figura 2. Marcadores de remodelación ósea

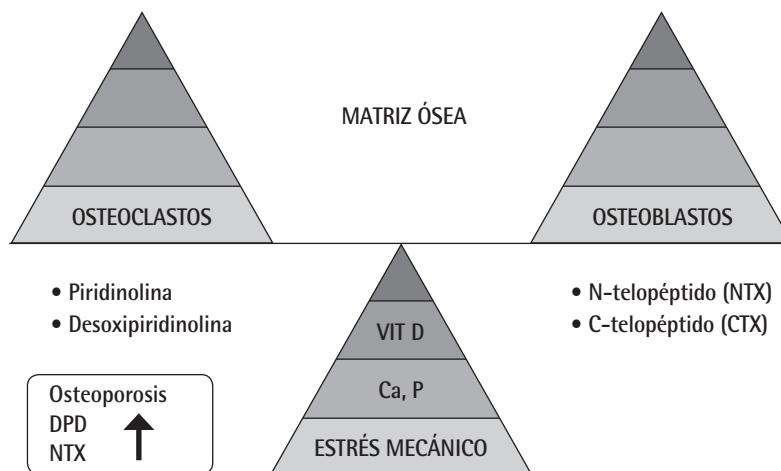
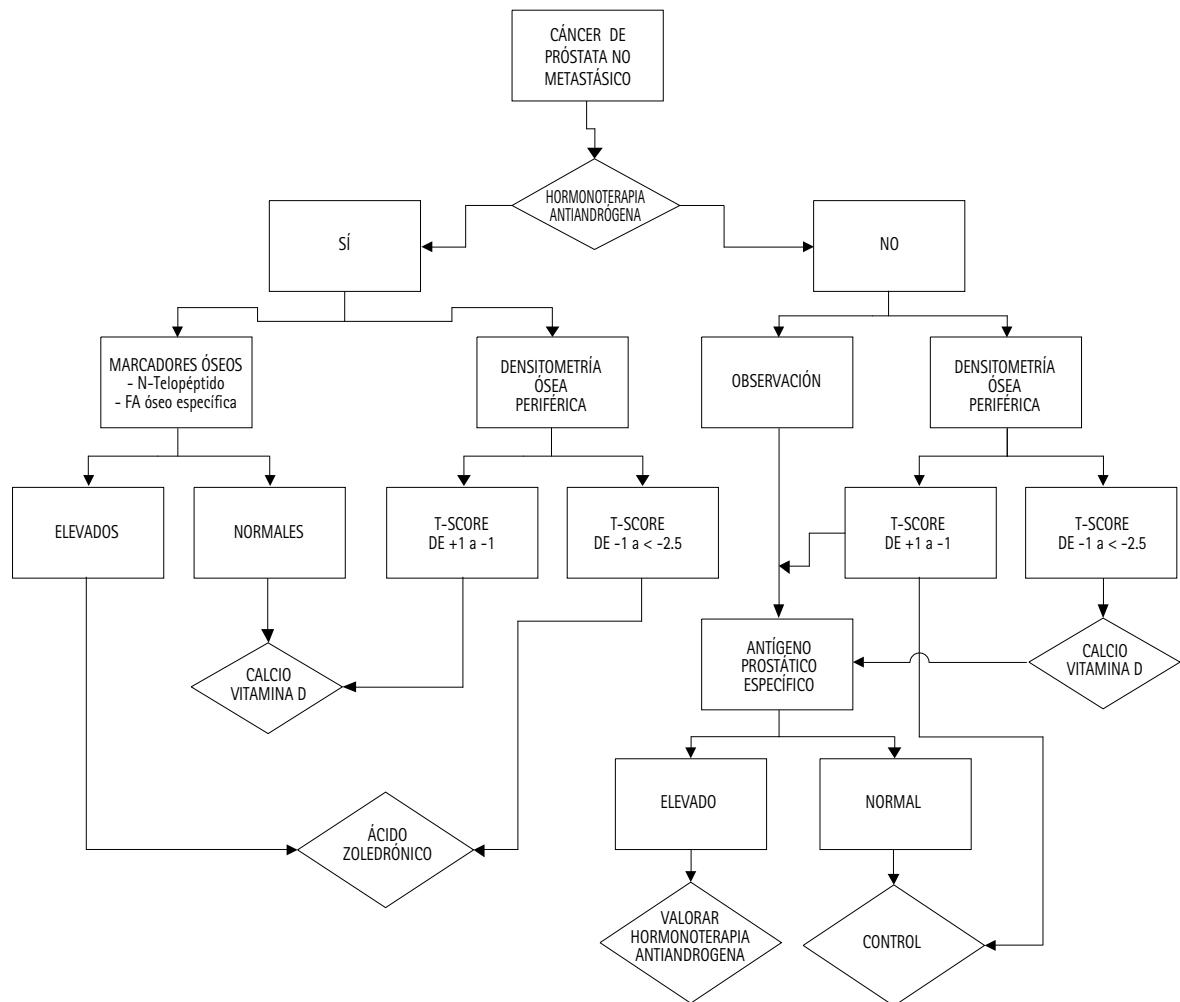


Figura 3. Algoritmo



## CONCLUSIONES

1. Durante el curso de su enfermedad, los pacientes con cáncer de próstata desarrollan cambios en la función y composición corporal que impactan negativamente su calidad de vida.
2. Algunas estrategias terapéuticas oportunas previenen algunos de estos cambios, como la disminución de la densidad mineral ósea y las complicaciones esqueléticas del tratamiento hormonal del cáncer de próstata no metastásico.
3. La pérdida ósea focal y generalizada ocasiona morbilidad importante durante la evolución de la enfermedad, la cual se incrementa por el tratamiento médico, en particular, durante el primer año de su utilización, lo que debe llevar a considerar intervenciones terapéuticas oportunas.
4. La densitometría ósea es el estudio ideal para identificar el riesgo de morbilidad ósea en pacientes con cáncer de próstata no metastásico y terapia de deprivación androgénica.

5. Los marcadores de formación y resorción ósea se encuentran elevados desde el momento del diagnóstico y se incrementan aún más con la terapia antiandrogénica.
6. Las concentraciones de antígeno prostático específico son independientes de las concentraciones de marcadores óseos y de la terapia antiandrogénica aguda o crónica.
7. Los bisfosfonatos previenen la pérdida ósea en pacientes con terapia de privación andrógena y, además, son paliativos para el dolor óseo.
8. Además de preservar la densidad mineral ósea y prevenir la morbilidad esquelética en pacientes con cáncer de próstata, existe evidencia preclínica que sugiere que los bisfosfonatos reducen la incidencia de metástasis óseas.
9. Este potencial de los bisfosfonatos para reducir las metástasis óseas, es investigado en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal y otros tumores sólidos.
10. El ácido zoledrónico no sólo previene la pérdida ósea relacionada con el tratamiento, sino que también incrementa la densidad mineral ósea en hombres con cáncer de próstata no metastásico que reciben terapia antiandrogénica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McKiernan y col. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004. Abstract 6057.
2. Dacal K, Sereika S, Greenspan S. Quality of life in prostate cancer patients taking androgen deprivation therapy. *J Am Ger Soc*. 2006;54:85-90.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. 2002. Dirección General de Epidemiología.
4. Hortobagyi G. Progress in the management of bone metastases: one continent at time? *J Clin Oncol*. 2005;23:1-3.
5. Abrahamsson P. Pathophysiology of bone metastases in prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2004;3:3-9.
6. Crawford D. Skeletal complications in men with prostate cancer: effects on quality of life outcomes throughout the continuum of care. *Eur Urol Suppl* 2004;3:10-15.
7. Brown JE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocrine-Related Cancer*. 2004; 11:207-224.
8. Green J. Preclinical profile of zoledronic acid in prostate cancer models. *Eur Urol Suppl* 2004;3:16-24.
9. Berenson JR. Recommendations for Zoledronic Acid Treatment of Patients with Bone Metastases. *The Oncologist*. 2005;10:52-62.
10. Lothorlary MA, Hon J, Abdi E y col. Zoledronic Acid is Superior to Pamidronate in the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy : A pooled Analysis of Randomized, Controlled Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2001 ;19 :558-567.
11. Jiménez M, Moreno J, Ochoa F y col. Consenso Mexicano sobre manejo de metástasis óseas en cáncer de próstata. *Revista Mexicana de Urología*. 2005;65:7-24.
12. Saad F, Gleason DM y col. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:879-82.
13. Saad F. Preventing bone complications in patients with prostate cancer: the emerging role of zoledronic acid. *Eur Urol Suppl* 2004;3:25-33.
14. Carroll P, Altwein J, Brawley O y col. Management of disseminated prostate cancer. In: Denis L, Bartsch G, Khouri S y col. Prostate Cancer: 3<sup>rd</sup> International.
15. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94:646.
16. Smith MR. Therapy insight: osteoporosis during hormone therapy for prostate cancer. *Nature Clinical Practice Urology*. 2005;2:608-615.
17. Bae D, Stein B. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. *J Urol*. 2004;172:2137-2144.
18. Higano CS. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol Clin N Am*. 2004;31:331-352.
19. Intensifica el ISSSTE campaña para el diagnóstico oportuno de hiperplasia y cáncer de próstata. 040606 / Fuente ISSSTE. B.160-2004. México, Gobierno de la República. <http://envivo.presidencia.gob.mx/P=42&Orden=Leer&Tipo=&Art=8338>
20. Moul J, Krupski T, Smith M. Managing bone complications in Prostate Cancer. American Urological Association Education and Research, Inc. Annual Meeting 2005. San Antonio, Tx.
21. Grupo Medicina Basada en Evidencias de Galicia, España. Osteoporosis. *Guías Clínicas*. 2003;3(24).

22. Iqbal MM. Osteoporosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. [http://www.medscape.com/viewarticle/410461\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/410461_print).
23. Brown JE, Cook RJ, Major P y col. Bone turnover as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:59-69.
24. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0, IARCPress, Lyon. 2004.
25. Matthew RS, Won Chan Lee y col. Gonadotropin-releasing hormone agonist and fracture risk: a claim-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *JCO.* 2005;31.
26. Morote J, Martinez E, Trilla E y col. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol.* 2003;44:661-665.
27. Greenspan SL, Penelope C, Sereika S y col. Bone loss after initiation of androgen therapy in patients with prostate cancer. *J Cl Endocrinol Metabol.* 2005;90: 6410-6417.
28. Tracey L, Krupski, Matthew R Smith, Won Chan Lee y col. Natural History of Bone Complications in Men with Prostate Carcinoma Initiating Androgen Deprivation Therapy. *Cancer.* 2004;101:541-48.
29. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. Chapter 333. pp: 2268-78. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16<sup>th</sup> Edition, 2005.
30. Smith M y col. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for non metastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:2008-2012.
31. Reid I y col. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002;28:653-661.
32. Stock J, Bell N y col. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med.* 1997;103:291-7.
33. Manoso MW, Healey JH. "Chapter 51:Treatment of metastatic cancer. Metastatic Cancer to the Bone" *Cancer Principles & Practice of Oncology* 7<sup>th</sup> Edition Vincent T DeVita. Lippincott Williams & Wilkins 2005: 2368-2381.
34. Ratanatharathorn V. "Chapter 87: Palliation of Bone Metastases" in C. Perez Principles and Practice of Radiation Oncology 4<sup>th</sup> Ed, Lippincott Williams & Wilkins 2004: 2385-2404.
35. Arcangeli G. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: The effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *IJROBP.* 1998;42:119-1126.
36. Konski A. Radiotherapy is a cost-effective palliative treatment for patients with bone metastases from prostate cancer. *IJROBP.* 2004;60:1373-1378.
37. Singh D. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases. *IJROBP.* 2004;58:3-10.
38. Schechter NR. Chap 34. The Bone in Radiation Oncology. JD Cox. 8<sup>th</sup> Edition Mosby 2003:857-883.
39. Garnero P. Markers of bone turnover in prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:187-92; discussion 193-6.