

ARTÍCULO ORIGINAL

Uso del Alendronato en la osteoporosis secundaria a bloqueo androgénico por cáncer de próstata avanzado

Lamm Wiechers L,¹ Porras Cuellar H,² Cantellano Orozco M,³ Mata P,⁴
Morales Montor G,⁵ Pacheco Gahbler C,⁵ Calderón Ferro F⁶

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la respuesta sobre la densidad mineral ósea (DMO) del Alendronato, 70 mg. cada 7 días vs. Calcitriol, 0.25 mg/día durante 12 meses en pacientes con deprivación androgénica por cáncer de próstata.

Material y Métodos: 105 hombres con cáncer avanzado de próstata tratados con bloqueo androgénico, aleatorizados para recibir Alendronato, 70 mg vo c/7 días o Calcitriol, 0.25 mcg vo c/día durante 12 meses. Se realizó densitometría ósea inicial y anual, y niveles trimestrales de osteocalcina y fosfatasa alcalina.

Resultados: 36% (n= 38) presentaron osteoporosis lumbar con T score promedio -3.27 y densidad mineral ósea 0.726 gr/cm². Además, 31.5% de estos pacientes coexistía osteoporosis en cadera (T score promedio -3.35). Se observó correlación entre la incidencia de osteoporosis con Gleason 9 y metástasis óseas. El grupo tratado con Alendronato (n= 49) mostró reducción significativa en la desmi-

SUMMARY

Objectives: To evaluate bone mineral density after 12 month treatment with Alendronato, 70 mg vs. Calcitriol 0.25 mcg/day in men with androgen deprivation due to advanced prostate cancer.

Material and Methods: 105 men with advanced prostate cancer treated with androgen deprivation, who were randomized to receive either Alendronato 70 mg every 7 days or Calcitriol 0.25 mcg daily for a 12 month. Initial and annual bone densitometry of lumbar column and hip was performed. Trimester values of serum osteocalcin and alkaline phosphatase were also determined.

Results: 36% (n= 38) had lumbar osteoporosis with mean T score -3.27 SD and bone mineral density 0.726 gr/cm². Additionally, 31.5% of this patients coexisted with hip osteoporosis (average T score -3.35 SD). Correlation between osteoporosis incidence with Gleason score and bone metastases was observed. The Alendronato group

1 Residente 4º año de Urología.* 2 Ex presidente de la Asociación Mexicana de Metabolismo Oseo y Mineral. 3 Residente 2º año de Urología.* 4 Subdirección de Investigación.* 5 Médico Adscrito de la División de Urología.* 6 Jefe de la División de Urología.*

* Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Secretaría de Salud, México, D.F.

Correspondencia: Luis Lamm Wiechers, División de Urología Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Secretaría de Salud, México, D.F. Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan. C.P. 14000. Tel./Fax: 5665-7681. Correo electrónico: luislamm@yahoo.com.

neralización ósea reflejada por una mejoría de la densidad mineral ósea (DMO), "T score", y niveles séricos de osteocalcina y fosfatasa alcalina. Por el contrario, el grupo tratado con Calcitriol (n= 56) mostró progresión significativa de la desmineralización ósea 12 meses después del tratamiento.

Conclusiones: El uso de Alendronato evita la desmineralización ósea acelerada y es significativamente más eficaz que el uso de Calcitriol. La incidencia de osteoporosis asociada a bloqueo androgénico es similar a la reportada en la literatura.

Palabras claves: Osteoporosis, deprivación androgénica, cáncer de próstata avanzado.

(n= 49) showed a significant reduction in bone loss activity, reflected by better bone mineral density, T score and serum osteocalcin and alkaline phosphatase levels. Contrary, the Calcitriol group (n= 56) showed no response and a worsening of the bone loss activity after 12 months.

Conclusions: Alendronato treatment prevents accelerated bone loss and it's more efficient than the Calcitriol treatment. We found that associated androgen deprivation Osteoporosis incidence is similar to that reported in world literature.

Keywords: Osteoporosis, androgen deprivation, advanced prostate cancer.

INTRODUCCIÓN

Desafortunadamente, aún son muchos los casos de cáncer de próstata que al momento del diagnóstico se encuentran fuera de tratamiento quirúrgico curativo. La historia natural de la enfermedad y el tratamiento empleado para los estadios avanzados, con mucha frecuencia conducen a consecuencias que aumentan la morbi-mortalidad del paciente, pero sobre todo, tienen un impacto profundo sobre su calidad de vida. Por un lado, las lesiones oselíticas por metástasis, aunado a los efectos de un bloqueo androgénico empleado, hacen que los pacientes con cáncer de próstata tengan un aumento acelerado en la resorción ósea y consecuentemente una disminución en la densidad mineral ósea (DMO). Esto hace que tanto la enfermedad como el tratamiento lleven al paciente a desarrollar osteoporosis temprana, dolor óseo y fracturas patológicas, que finalmente lo incapacitan.¹

Se estima que 30% de pacientes sometidos a este tratamiento desarrollarán osteoporosis en los primeros 6 meses. Este hecho afectará de manera importante la calidad de vida del paciente, pues a diferencia de otras neoplasias, el cáncer de próstata suele progresar de manera lenta, por lo tanto, es frecuente que el paciente muera de otras causas no relacionadas. Por ello, desde el momento del diagnóstico hasta la muerte del paciente resulta muy importante conservar y proteger la masa ósea, evitando los efectos devastadores a nivel óseo ocasionados por una deprivación androgénica.

La densitometría ósea sigue siendo el estándar de oro como método de detección para el diagnóstico de la osteoporosis. Las regiones a evaluar son columna lumbar y cadera, ya que son las zonas óseas que reciben el mayor soporte del peso corporal y las más propensas al desgaste de la DMO. Según los criterios de la OMS, para fines diagnósticos, se considera osteopenia un resultado de "T score" (número de desviaciones estándar comparado con el resultado de la densidad mineral ósea de una persona joven) de -1 a -2.4 SD. La osteoporosis se define como un "T score" de -2.5 SD o mayor.² De igual manera, la medición de marcadores óseos (osteocalcina, fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina) son pruebas sensibles pero no específicas, que aunque pueden ser indicadores de actividad acelerada de resorción ósea, no establecen el diagnóstico ni mucho menos son comparables con la densitometría ósea de columna y cadera.^{3,4}

Algunos autores han descrito que el riesgo de fractura patológica, en general, en los pacientes sujetos a deprivación androgénica es de 9%.⁵ La incidencia acumulativa de fracturas óseas se relaciona con el tiempo de deprivación androgénica, siendo de 12, 28 y 48% a los 5, 7 y 9 años, respectivamente.⁶

En cuanto al seguimiento de los marcadores de resorción ósea, se ha estudiado el comportamiento de la fosfatasa alcalina ósea posterior a la deprivación androgénica, encontrando que el mayor incre-

mento de ésta suele ocurrir durante el primer año de seguimiento, y posteriormente, este incremento se va reduciendo alrededor de 50% cada año, aunque no necesariamente indica una mejoría en la resorción ósea.⁷

Hoy en día, el tratamiento de la osteoporosis incluye una variedad de fármacos, entre los que destacan los bifosfonatos, bloqueadores de los receptores estrogénicos (tamoxifeno, raloxifeno, dietil etil bestrol), calcitonina y vitamina D. Todos estos fármacos están enfocados a disminuir la resorción ósea resultante.^{8,9} Existen reportes que indican que la bicalutamida como monoterapia es de los agentes que menos repercusiones tienen sobre la DMO, ya que mantiene los niveles circulantes de testosterona.¹⁰ La elección de algún medicamento en particular debe ser individualizado en cada paciente, conseguir el mejor costo-beneficio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, abierto, de tipo experimental y aleatorizado, donde se incluyeron 105 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado tratados con depravación androgénica en cualquiera de sus modalidades (orquiectomía / análogos LHRH), con un tiempo de tratamiento promedio de 14.9 (6 a 32) meses. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la **Tabla 1**. En total, se excluyeron 40 pacientes, quedando un universo de 105 hombres con edad

promedio de 74.7 (52 a 88) años, con una suma de Gleason promedio 6. El 17% (n= 18) presentaba metástasis óseas corroboradas por gammagrama óseo. A todos los hombres se les realizó una densitometría ósea inicial de columna y cadera, donde se determinó la incidencia de osteoporosis y su relación con el Gleason y la presencia de metástasis óseas. Posteriormente, fueron asignados de manera aleatoria para recibir tratamiento con Alendronato, 70 mg VO cada 7 días (49 pacientes) o Calcitriol, 0.25 mcg al día (56 pacientes). La duración de ambos tratamientos fue de 12 meses, durante los cuales se monitorizaron los niveles séricos de osteocalcina y fosfatasa alcalina cada tres meses. A los 12 meses se repitió el estudio de densitometría con el objeto de comparar diferencias en ganancia o pérdida de masa ósea por medio del "T score" y la DMO expresada en gr/cm², entre el grupo que recibió Alendronato *vs.* el que recibió Calcitriol. Con fines estadísticos, se realizó un análisis por medio de prueba de t-student y análisis de varianza de una vía, considerando una diferencia mínima detectable de 2.5% dentro de los 2 grupos, con 0.01 de nivel alfa y 95% de potencia de la prueba.

RESULTADOS

El estudio de densitometría efectuado inicialmente a todos los pacientes demostró que 36% (n= 38) presentaron osteoporosis de columna lumbar determinado por un "T score" promedio de -3.27 SD y una DMO promedio de 0.729 gr/cm². Además,

Tabla 1. Selección del universo a estudiar.

Pacientes con cáncer de próstata avanzado / n = 105

Características de la muestra	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Edad promedio: 73.7 años • Tiempo promedio de bloqueo androgénico: 14.9 m • Suma de Gleason: 6 • Metástasis óseas: 17% • Grupo Alendronato (n= 49) • Grupo Calcitriol (n= 56) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de próstata avanzado • >6 meses de depravación androgénica • Metástasis óseas • Cumplimiento de 1 año de seguimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Previa ingesta de bifosfonatos, Calcitriol o esteroides • Depravación androgénica < 6 m • Antecedentes de hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática • Antecedente de radioterapia • Abandono del tratamiento

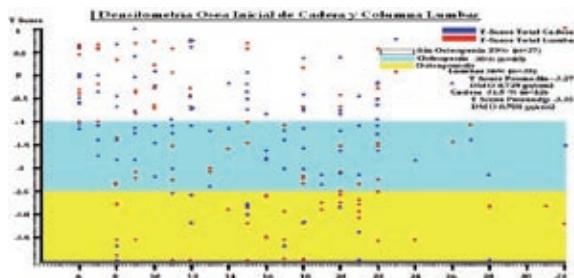


Figura 1. Incidencia de osteoporosis con valores iniciales de T score y DMO.

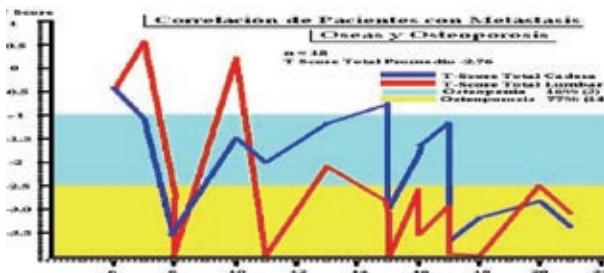


Figura 2. Incidencia de osteoporosis en pacientes con metástasis óseas.

en 31.5% ($n=12$) de estos pacientes se observó la coexistencia de osteoporosis de cadera, determinada por un "T score" promedio de -3.35 SD, y DMO promedio de 0.788 gr/cm². (figura 1) Por otro lado, de los pacientes con metástasis óseas, 77% ($n=14$) presentó osteoporosis lumbar, con un "T score" promedio de -2.76 SD, y DMO 0.776 gr/cm². (figura 2) Al igual que los pacientes sin metástasis óseas, se coincidió con la literatura que el grado de desmineralización ósea se correlaciona y se exacerba a medida que progresó el tiempo de privación androgénica. Asimismo, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el grado de osteoporosis y la suma de Gleason. En general, los tumores indiferenciados, en especial el Gleason 9, demostró una mayor desmineralización ósea reflejada por un "T score" promedio de -3.17 SD y una DMO promedio de 0.727 gr/cm². (figura 3)

Una vez aleatorizados los pacientes al grupo de tratamiento con Alendronato, 70 mg cada 7 días ($n=49$), y Calcitriol, 0.25 mg al día ($n=56$), se compararon los cambios resultantes en DMO, "T score" y marcadores de resorción ósea (osteocalcina y fosfatasa alcalina) entre ambos grupos. El promedio de los niveles iniciales de osteocalcina fue similar para ambos grupos (15 ng/ml), pero a medida que

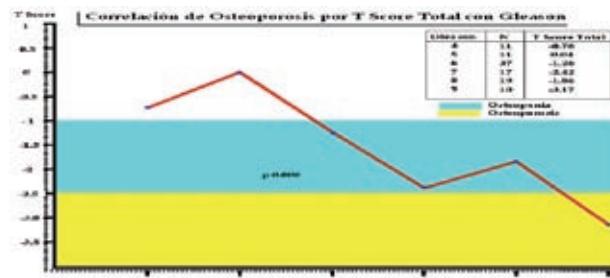


Figura 3. Correlación entre osteoporosis y suma de Gleason.

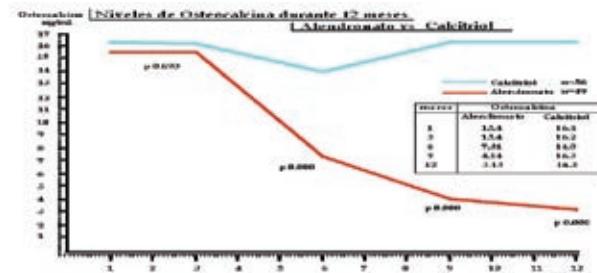


Figura 4. Comportamiento de los niveles de osteocalcina con ambos grupos de tratamiento.

transcurrió el tiempo de tratamiento, las cifras de las determinaciones trimestrales de osteocalcina disminuyeron progresiva y significativamente en los pacientes en el grupo de tratamiento con Alendronato, (figura 4) reflejando así una disminución en la actividad de resorción ósea. De igual manera, los niveles iniciales promedio de fosfatasa alcalina también fueron similares para ambos grupos (127 U/l). Éstos también disminuyeron progresiva y significativamente en el grupo con Alendronato, comparado con el grupo Calcitriol, aunque dicho descenso no fue tan acentuado como el reflejado en los niveles de osteocalcina. (figura 5)

Al inicio del estudio, la DMO promedio de los pacientes tratados con Alendronato fue de 0.854 gr/cm² y 0.844 gr/cm² para columna y cadera, respectivamente; en tanto que la DMO en los pacientes tratados con Calcitriol fue de 0.973 gr/cm² y 0.935 gr/cm² para columna y cadera, respectivamente. A los 12 meses de tratamiento, la densitometría ósea realizada demostró que los pacientes que recibieron Calcitriol tuvieron una progresión de la desmineralización ósea a pesar del tratamiento, la cual se vio reflejada tanto en columna como en cadera (DMO 0.878 gr/cm² y 0.852 gr/cm²). Esto último, representó una pérdida pro-

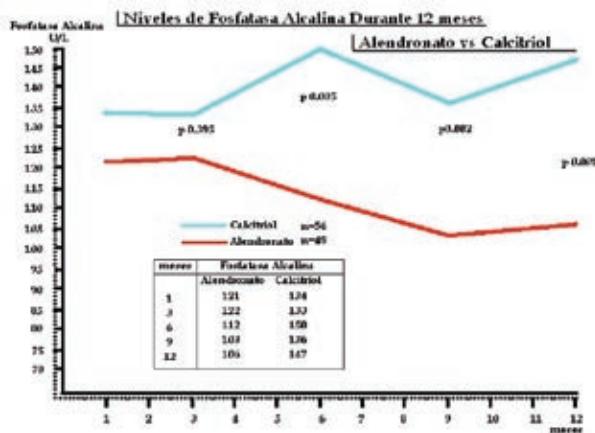


Figura 5. Comportamiento de los niveles de fosfatasa alcalina en ambos grupos de tratamiento.

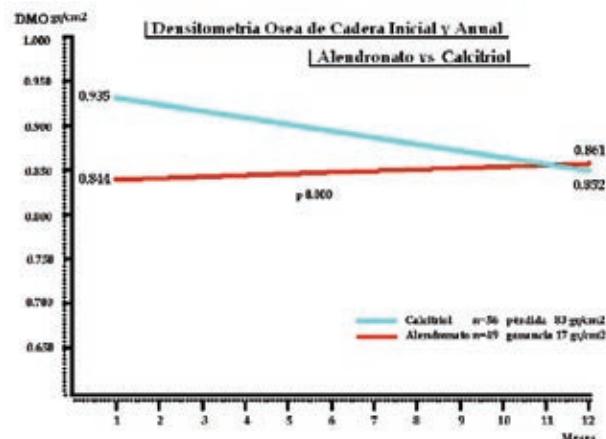


Figura 7. Cambios iniciales y a los 12 meses de la DMO de cadera en ambos grupos de tratamiento.

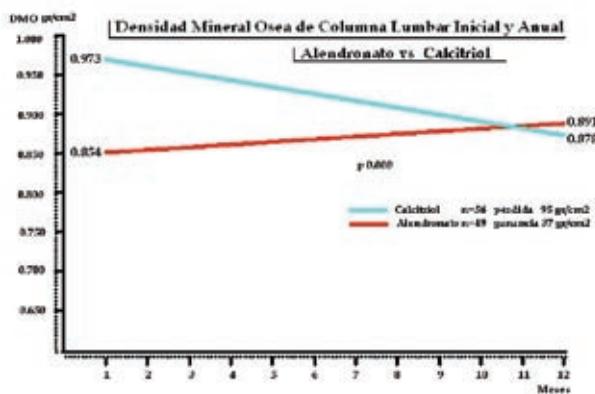


Figura 6. Cambios iniciales y a los 12 meses de la DMO de columna lumbar en ambos grupos de tratamiento.

medio de 95 gr/cm² en 12 meses para columna, y de 83 gr/cm² en 12 meses para la cadera. Por otra parte, a pesar de que el grupo de pacientes tratados con Alendronato a los 12 meses de tratamiento demostró una ganancia mínima de 37 gr/cm² y 49 gr/cm² para columna y cadera, respectivamente, aún así resultó ser estadísticamente significativo, ya que además evitó la desmineralización acelerada. (figuras 6 y 7) Resultados similares, y estadísticamente significativos, se observaron en relación a los valores del "T Score". Los pacientes con tratamiento con Alendronato, a los 12 meses presentaron una mejoría reflejada por un "T score" de -2.07 SD a -1.67 SD para columna, y de -1.49 SD a -1.25 SD para cadera. Los pacientes tratados

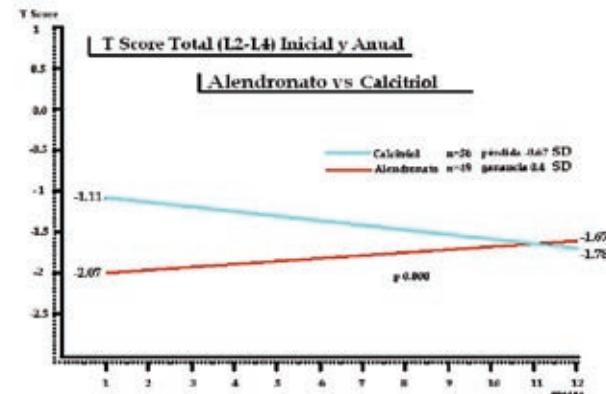


Figura 8. Cambios iniciales y a los 12 meses del T score de región lumbar en ambos grupos de tratamiento.

con Calcitriol demostraron empeoramiento a los 12 meses, con valores de "T score" que progresaron de -1.11 SD a -1.78 SD para columna, y de -0.89 SD a -1.87 SD. (figuras 8 y 9)

Al evaluar de manera independiente cada región de la columna lumbar y de la cadera, se observó que la 4^a vértebra lumbar (L4) fue la más susceptible con relación a ganancia como pérdida de masa ósea. De igual manera, la región más afectada resultó ser el triángulo de Ward, aunque la región intertrocantérica resultó ser la región con respuesta más abrupta hacia la ganancia o pérdida de DMO, dependiendo del tratamiento recibido. (figura 10)

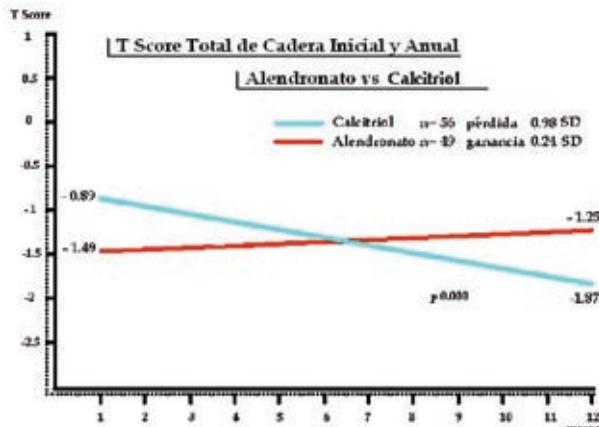


Figura 9. Cambios iniciales y a los 12 meses del T score de cadera en ambos grupos de tratamiento.

CONCLUSIONES

La incidencia de osteoporosis tras la deprivación androgénica por cáncer avanzado de próstata es de 36% y similar a la incidencia de la literatura mundial. La columna lumbar es más propensa a afectarse, debido a la diseminación anatómica que presenta esta neoplasia. El grado de osteoporosis determinado por un valor "T score" se encontró que se correlaciona con la duración de la deprivación androgénica, la presencia de metástasis óseas y el grado de Gleason.

La fosfatasa alcalina, a pesar de no ser un marcador específico de resorción ósea, demuestra una disminución en sus niveles cuando se emplea un tratamiento antirresortivo. De cualquier forma, la osteocalcina es más específica y de mayor utilidad que la fosfatasa alcalina como marcador de resorción ósea. Por ello, se propone que una medida para establecer la eficacia de un tratamiento empleado para el combate de la osteoporosis en estos pacientes debe incluir la medición seriada de osteocalcina sérica, ya que la realización de numerosas densitometrías óseas seriadas, en el transcurso del primer año de tratamiento, no reflejará de manera confiable la eficacia de un tratamiento.

La administración semanal de 70 mg de Alendronato durante 12 meses es mucho más eficaz

que la administración diaria de 0.25 mg de Calcitriol, lo que se refleja en los valores anuales de DMO y "T score". El Alendronato es un bifosfonato que no sólo mejora ligeramente la DMO, sino que también evita la progresión de la desmineralización ósea. El Calcitriol, la forma más activa de vitamina D, fue de las primeras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis. Es posible que este medicamento aún tenga algún lugar en el tratamiento de la osteoporosis de otras etiologías, pero no es un medicamento suficiente para el tratamiento de la osteoporosis relacionada a la deprivación androgénica, ya que la desmineralización en estos pacientes es más acelerada y progresiva.

DISCUSIÓN

En nuestro medio, el cáncer de próstata avanzado representa una suma muy elevada de dinero para adquirir el control de la enfermedad, por lo que en muchas ocasiones el paciente no puede costearlo. Frecuentemente se requieren tratamientos combinados empleando análogos de LHRH, antiandrógenos, agentes quimioterapéuticos y radioterapia. Recientemente, se han incorporado los bifosfonatos como parte del tratamiento para las metástasis óseas, o como tratamiento preventivo para el desarrollo de la osteoporosis secundaria a la deprivación androgénica, lo que eleva aún más el presupuesto de la enfermedad.

A pesar del riesgo elevado de fractura ósea patológica reportada en la literatura mundial, en la población de pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados en nuestro servicio, sólo se ha reportado un evento de fractura ósea patológica en los últimos 4 años, no obstante la elevada incidencia de osteoporosis encontrada en estos pacientes. Esto refleja, de nuevo, la necesidad de realizar estudios epidemiológicos específicos de nuestra población ya que las estadísticas no pueden ser comparables con las reportadas en la literatura internacional, por el simple hecho de que en nuestro país se compone de una raza diferente.

Podemos afirmar que la osteoporosis en la población de pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados en nuestro hospital no representa un problema de salud debido a la baja incidencia de fracturas patológicas. Esto, a su vez, cuestiona el uso de

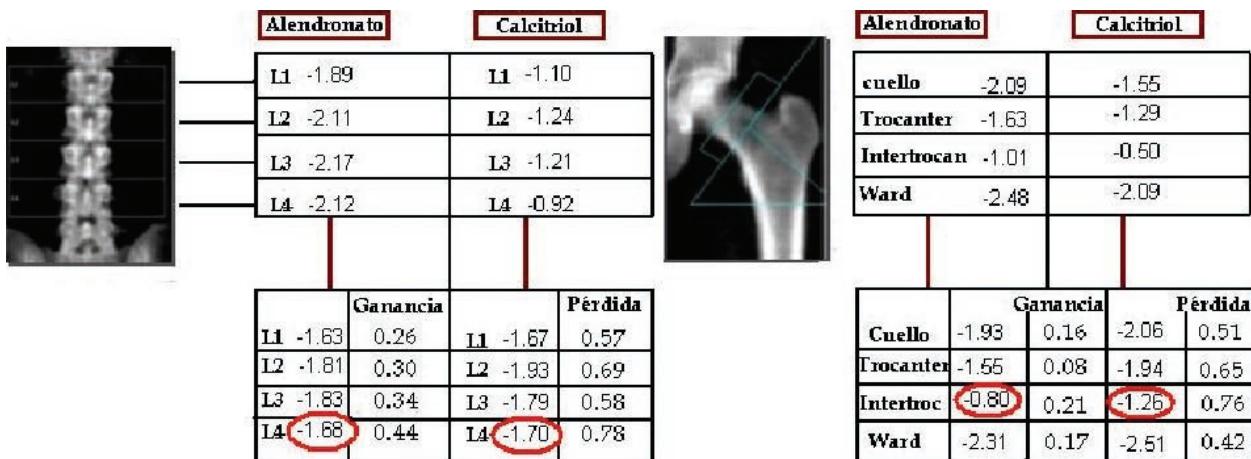


Figura 10. T score de cada región individual de columna lumbar y cadera entre grupo de tratamiento con Alendronato versus Calcitriol.

estos medicamentos preventivos, a pesar de conocer su eficacia sobre la masa ósea, ya que por una parte elevan el costo de la enfermedad, y por otra, las probabilidades de sufrir una fractura patológica serán muy pocas.

Si con el paso de los años, la protección de la masa ósea se convierte en un tema de preocupación una vez iniciada la deprivación hormonal para el cáncer de próstata, entonces tendremos que reconsiderar el regreso del dietil etil bestrol para el tratamiento de estos pacientes, ya que además de su bajo costo y su efectividad en el control de la enfermedad, también le confiere protección ósea.

BIBLIOGRAFÍA

- Wei T, John, Gross Milton. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer Results in Significant Loss of Bone Density. *Urology*. 1999;(54):607-611.
- Del Rio L. Técnicas de medición de masa ósea. *Rev Esp Enf Met Óseas*. 1998;7(Supl A):1-3.
- Moyad A, Mark. Complementary therapies for Reducing the Risk of Osteoporosis in Patients Receiving Luteinizing Hormone-Releasing Hormone treatment/orchiectomy for Prostate Cancer: A Review and Assesment of the Need for more Research. *Urology*. 2002;(59)(Suppl 4A):34-40.
- Bilezikian JP, Morishima A, Bell J. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med*. 1998;(339):599-603.
- Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, et al. Bone fractures associated with lutenizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1997;(79):545-550.
- Daniell HH. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Uro*. 1997;(157):439-444.
- Juan Morote, Youssef. Increase of Bone Alkaline Phosphatase After Androgen Deprivation Therapy in Patients With Prostate Cancer. *Urology*. 2002;(59):277-280.
- Eriksson S, Eriksson A, Stege R, et al. Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int*. 1995;(57):97-99.
- Smith R, Matthew. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology*. 2002;(60)(Suppl 3:A):79-86, 2002.
- Broulik PD, Straka L. Effect of antiandrogens Casodex and epitestosterone on bone composition in mice. Broulik PD, Straka L. *Bone*. 1997;(20):473-475.