



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

“ALTERACIONES DEL CALCIO EN PACIENTES CON
CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO
HORMONO-REFRACTARIO”

TESIS QUE PRESENTA
DRA. ELIZABETH RAMÍREZ COOREMANS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA

ASESOR: DR. ALFREDO REZA ALBARRÁN

MÉXICO, D.F.

JULIO 2010





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTOR

DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DOCTOR

DR. JUAN RULL RODRIGO

DIRECTOR MÉDICO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DOCTOR

DR. FRANCISCO J. GÓMEZ PÉREZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DOCTOR

DR. ALFREDO REZA ALBARRÁN

MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

JEFE DE CLÍNICA DE PARATIROIDES Y HUESO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

***“Persigue tu dicha y el universo abrirá puertas
donde antes sólo había muros.”***

Joseph Campbell

AGRADECIMIENTOS

- A Dios, por acompañarme y darme todo para poder cumplir mis metas y mis sueños.
- A mis padres, José y Blanca, por ser un ejemplo de superación en todos los aspectos, por su apoyo y todo el amor que me han dado. Son mi orgullo y mi motivación para ser mejor.
- A mis hermanas, Blanca Evelia y Bertha Alicia, por todo lo que hemos compartido y el apoyo que me han dado estando lejos de casa.
- A Alejandra, que ha sido para mí una hermana más, porque el tiempo y la distancia no han mermado nuestra confianza y nuestro cariño.
- A Felipe, por el amor incondicional que nos tenemos, por acompañarme y estar conmigo.
- A mis maestros del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y al personal del Departamento de Endocrinología y Metabolismo por todo lo que de ellos he aprendido en lo profesional y en lo personal.
- Al Dr. Alfredo Reza Albarrán por su apoyo en este proyecto, por enseñarme que el estudio minucioso y exhaustivo de los pacientes hace una gran diferencia.
- A mis compañeros de generación: Ana, Érika, Roxana, Beto, Diego, Memo y Osvaldo, por la convivencia y cariño que nos tenemos, por lo que hemos aprendido de cada uno. Ha sido una gran experiencia convivir y aprender con ustedes.

ÍNDICE

Resumen	1
Datos de tesis	2
Introducción	3
Planteamiento del problema	15
Objetivos	16
Hipótesis	16
Justificación	17
Material y métodos	18
Resultados	21
Discusión	26
Conclusiones	28
Anexos	29
Bibliografía	30

RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata avanzado hormono-refractario con metástasis óseas tiene frecuentemente complicaciones óseas: dolor, dificultad para la movilización, compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, hipocalcemia e hipercalcemia. La hipercalcemia es un predictor del incremento de dichas complicaciones y de mal pronóstico. La hipocalcemia habla de progresión de la enfermedad y disminuye la calidad de vida en pacientes sintomáticos.

Objetivos: Determinar la prevalencia de alteraciones de calcio en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) en el periodo 2000-2009. Proponer un abordaje de estudio de alteraciones del calcio en pacientes de cáncer de próstata avanzado hormono-refractario.

Métodos y resultados: Es un estudio descriptivo, observacional, retrolectivo, transversal. Se revisaron los expedientes de los pacientes con cáncer de próstata en el periodo 2000-2009 atendidos en el INCMNSZ. Se incluyeron a pacientes con cáncer de próstata confirmado por histopatología, con confirmación gammagráfica de enfermedad ósea metatásica que cumplieron con criterios de enfermedad hormono-refractaria. Se documentaron edad al diagnóstico de enfermedad hormono-refractaria, niveles de calcio, fósforo, magnesio, albúmina, fosfatasa alcalina (FA), antígeno prostático específico (APE), deshidrogenasa láctica (DHL), hormona paratiroidea (PTH), 25 (OH) vitamina D, realización de densitometría ósea y tratamientos recibidos. Se determinó una prevalencia de 16.3% para hipocalcemia y 0% para hipercalcemia en esta población. Dos pacientes (4.08%) tuvieron hipocalcemia sintomática. Hubo correlación significativa entre el APE y la edad al diagnóstico de enfermedad hormono-refractaria ($\rho = -0.299$, $p = 0.037$) y entre el APE y la FA ($\rho = 0.572$, $p = 0.000$). El tratamiento hormonal en general y el uso de bloqueo periférico se asociaron a riesgo de hipocalcemia (OR 6.85 con IC: 3.45-13.59 y OR 1.21 con IC: 1.06-1.39, respectivamente). Se encontró una tendencia de riesgo de hipocalcemia con el uso de bifosfonatos y el uso de dietilestilbestrol.

Conclusiones: Se encontró una mayor prevalencia de hipocalcemia (16.3%) que de hipercalcemia (0%) en la población estudiada. Se requiere un estudio prospectivo con mayor cantidad de pacientes en el que se incluyan además de los parámetros estudiados los valores de densitometría ósea, PTH, 25 (OH) vitamina D, N-telopéptidos y fosfatasa alcalina ósea específica para determinar su utilidad pronóstica en pacientes mexicanos.

1. Datos del alumno:

Ramírez Cooremans, Elizabeth

54.85.27.33

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Endocrinología

505019367

2. Datos del asesor (es):

Reza Albarrán, Alfredo

3. Datos de la tesis:

“Alteraciones del calcio en pacientes con cáncer de próstata
avanzado hormono-refractario”

31 p.

2010

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer más diagnosticado en hombres. La amplia variación en la incidencia entre países y el incremento en la incidencia en grupos que migran de países de incidencias bajas a países con incidencias altas sugieren un factor ambiental. El 15% de todos los cánceres en países desarrollados son cáncer de próstata, en contraste con un 4% en los países en desarrollo. El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres europeos, y la primera en nuestro país. En México la mortalidad por cáncer de próstata se ha incrementado en las últimas dos décadas, Se estima que para el 2012 serían 10,462 diagnósticos histopatológicos. (1,2,3)

Desde el punto de vista etiológico, se considera que el cáncer de próstata es una enfermedad multifactorial en la que participan principalmente factores hormonales, además de los relacionados con la raza, la dieta y una historia familiar de cáncer prostático. (4)

La unidad funcional de la próstata es el acino, compuesto por elementos epiteliales y estromales, separados por una membrana basal. El compartimiento epitelial está conformado por células glandulares epiteliales, células basales, neuroendócrinas, linfocitos y macrófagos. En el acino prostático predominan las células glandulares y son el sitio donde se producen y secretan el antígeno prostático específico y la fosfatasa ácida, los cuales son excretados con el líquido de la eyaculación. Estas células dependen de la acción androgénica. El crecimiento y la maduración del epitelio prostático dependen de los niveles periféricos de testosterona y de la conversión de la misma a dihidrotestosterona, por acción de la enzima 5-alfa reductasa, a nivel celular, dentro de la glándula. Dentro de la célula prostática, la dihidrotestosterona se liga al receptor de andrógeno y forma un complejo que interactúa con secuencias específicas de ADN, alterando la regulación celular. El cáncer prostático se origina por el crecimiento clonal de una célula epitelial alterada en su genoma; no obstante, se han identificado múltiples clones malignos dentro de la misma glándula, como consecuencia de la inestabilidad genética de la próstata. (4)

Otros factores relacionados con la dieta, tabaquismo, ocupación, actividad física y el papel de la vasectomía como promotor de la carcinogénesis prostática han sido postulados, pero no demostrados fehacientemente. (4)

Detección oportuna

El examen digital por sí solo no demostró incrementar el índice de detección de cáncer de próstata en estadios tempranos. El antígeno prostático específico (APE) ha demostrado gran utilidad en el diagnóstico temprano. En estudios actuales se ha observado una tendencia hacia el diagnóstico en estadios iniciales gracias a su empleo como método de detección oportuna. Su utilidad se incrementa cuando se utiliza junto con el examen digital rectal y el ultrasonido transrectal. La determinación de la fracción libre del APE ha mejorado los índices de detección temprana. Se ha establecido que el límite superior considerado como normal de APE sérico es de 4 ng/ml. En pacientes con elevación del antígeno, el valor predictivo positivo aumenta en relación directa al nivel sérico del marcador. Así, para un nivel sérico de APE de 10 ng/ml, el valor predictivo positivo es de 51.4% y se incrementa a 88.2% cuando el nivel alcanza los 20 ng/ml. (4)

Los lineamientos actuales para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata son: determinación del APE y el examen rectal digital anual, a partir de los 50 años de edad. En varones con alto riesgo como los afroamericanos, o aquéllos con antecedente de cáncer de próstata en uno o más familiares de primer grado, se debe iniciar a los 40 años de edad. En pacientes con APE elevado se sugiere toma de biopsia transrectal. La mayor parte de los carcinomas prostáticos se originan en la zona periférica de la glándula. Se ha sugerido tomar un mínimo de 6 biopsias, incluyendo el ápex, la porción media y la base. En pacientes con biopsias negativas y sospecha de carcinoma, se sugiere tomar biopsias de la zona de transición, que es la porción de la próstata que rodea a la uretra y en donde primordialmente se presenta patología benigna del tipo hiperplasia. (4)

Estadios del cáncer de próstata

Los dos sistemas más ampliamente aceptados son el de la AJCC-TNM, que incluye resultados de estudios radiológicos y el de la Asociación Americana de Urología.

Estadificación AJCC-TNM (2002)

Tumor primario (17)

Tx = Tumor primario no puede ser evaluado

T0= No existe evidencia de tumor primario.

T1= Tumor no aparente, no palpable ni visible por imagen.

T1a: Hallazgo histopatológico incidental del tumor en $\leq 5\%$ del tejido reseado.

T1b: Hallazgo histopatológico incidental de tumor en $\geq 5\%$ del tejido reseado.

T1c: Tumor identificado por biopsia con aguja, debido a la elevación del APE.

T2= Tumor confinado a la próstata.

T2a: El tumor involucra 50% de un lóbulo o menos.

T2b: El tumor involucra $>50\%$ de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.

T3 = El tumor se extiende a través de la cápsula prostática

T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).

T3b: El tumor invade vesícula(s) seminal(es).

T4 = Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales:
cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica.

T4a: Involucro del cuello vesical, esfínter externo o recto.

T4b: Involucro de músculos elevadores o tumor fijo a pared pélvica

Ganglios linfáticos regionales (1)

NX: Los ganglios linfáticos regionales no son evaluables.

N0: No evidencia de metástasis en los ganglios regionales.

N1: Metástasis en ganglios regionales.

Metástasis distantes (13):

MX: Metástasis distantes no evaluables.

M0: No evidencia de metástasis distantes.

M1: Metástasis distantes.

M1a: Metástasis ganglionares no regionales

M1b: Metástasis ósea(s).

M1c: Otro(s) sitio(s) con o sin metástasis óseas.

Grado histopatológico (9)

GX: El grado no puede ser evaluado.

G1: Bien diferenciado (ligera anaplasia) Gleason 2-4

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

G3-4: Poco diferenciado o dediferenciado (marcada anaplasia). Gleason 7-10

Etapa I: T1a, N0.M0.G1

Etapa II: T1a, N0, M0, G1

T1b, N0, M0, G2, Gleason 3-4

T1c, N0, M0, cualquier G.

T1, N0, M0, cualquier G

T2, N0, M0, cualquier G.

Etapa III: T3, N0, M0, cualquier G.

Etapa IV: T4, N0, M0, cualquier G.

Cualquier T, N1, M0, cualquier G.

Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G.

Sistema de estadificación de Jewett

Etapa A: Tumor no detectable clínicamente, confinado a la próstata como hallazgo incidental en una cirugía prostática.

A1: Bien diferenciado, con compromiso focal, usualmente dejado sin tratamiento.

A2: Moderadamente o poco diferenciado o involucro multifocal dentro de la glándula.

Etapa B: Confinado a la glándula prostática:

B0: No palpable, no detectado por elevación del APE.

B1: Un solo nódulo en un lóbulo de la próstata.

B2: Compromiso extenso de un lóbulo o involucro de ambos lóbulos.

Etapa C: Tumor clínicamente localizado al área periprostática, con extensión a través de la próstata, pero con títulos persistentemente elevados de fosfatasa ácida sérica (FA).

C1: Clínicamente extensión extracapsular.

C2: Tumor extracapsular que origina dificultad para la salida de la orina u obstrucción ureteral.

Etapa D: Enfermedad metastásica

D0: Enfermedad clínicamente confinada a la próstata, títulos persistentemente altos FA.

D1: Involucro de ganglios linfáticos regionales únicamente.

D2: Metástasis a ganglios linfáticos distantes, hueso y/o víscera (16).

D3: Cáncer próstata en pacientes que han recaído después de una terapia endócrina adecuada.

Tratamiento

El tratamiento y pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata se encuentran en función directa de la etapa en el momento del diagnóstico. Los mejores candidatos a prostatectomía radical son pacientes con una expectativa de vida de 10 años o más, con tumor no palpable, de grado bajo o intermedio en la escala de Gleason, confinado a la próstata. En cuanto a radioterapia (además de prostatectomía radical), los mejores candidatos son aquellos pacientes con tumores T1, T2a, bien o moderadamente diferenciados (Gleason <7), sin metástasis ganglionares y con nivel sérico de APE < 15 ng/ml. Para pacientes mayores de 65 años, constituye la mejor opción terapéutica. En pacientes con tumores localmente avanzados se prefiere la radioterapia conformacional o la radioterapia externa, y como opción braquiterapia en aquellos pacientes no candidatos a prostatectomía radical. En los pacientes con enfermedad metastásica el tratamiento es la castración quirúrgica o médica con análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante, combinados con antiandrógenos no esteroideos como la nilutamida, flutamida y la bicalutamida, estrógenos, acetato de ciproterona. En casos de enfermedad metastásica, una opción viable es la supresión androgénica intermitente. (1,4)

En pacientes con cáncer de próstata avanzado, durante algún momento de su evolución, la enfermedad llega a ser resistente a la terapia hormonal. El término hormono-refractario se refiere a:

1. Niveles de testosterona con castración < 50 ng/dl o < 1.7 mmol/L

2. Tres elevaciones consecutivas de APE, tomadas con una semana de diferencia, resultando en un incremento del 50% del nadir, con un APE >2.
3. Retiro de medicamento antiandrogénico por 4 semanas ó incremento del APE, pese a manipulaciones hormonales secundarias (inhibidores adrenales de testosterona, dietilestilbestrol, esteroides)
4. Progreso de las lesiones óseas: progresión o aparición de dos o más lesiones en el gammagrama o invasión a tejidos blandos.

En estos pacientes se recomienda el uso de quimioterapia. La más recomendada es el uso de docetaxel a 75 mg/m² de superficie corporal cada 3 semanas. Otros recomendados son estramustina, mitoxantrona sola o en combinación con esteroides, estramustina + etopósido + paclitaxel. (1)

Cáncer de próstata avanzado y complicaciones óseas

Los pacientes con cáncer de próstata avanzado (T3b, T4, estadio IV) tienen, por lo general, metástasis óseas dolorosas. Se puede utilizar radioterapia externa, con estroncio-89 y samario-153, con lo cual hay una disminución del dolor en 70% de los pacientes. Las complicaciones más frecuentes a nivel óseo son dolor óseo, colapso vertebral o fracturas patológicas, compresión médula espinal. La osteoporosis puede causar fracturas y debe ser prevenida. (1)

Metabolismo óseo en cáncer de próstata avanzado

El hueso es el sitio de metástasis más frecuente, después de los ganglios linfáticos, en los pacientes con cáncer de próstata y la mayoría de las lesiones son osteoblásticas. La prevalencia de involucro del hueso en pacientes que mueren de esta enfermedad es de 80% en los estudios de autopsia. El involucro del hueso es factor pronóstico negativo de la respuesta a terapia sistémica antineoplásica. La media de supervivencia es de dos años. La relativa larga supervivencia de estos pacientes facilita la aparición de complicaciones óseas tales como dolor, dificultad para la movilización, compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, hipocalcemia e hipercalcemia. Las complicaciones óseas son raras cuando el

cáncer responde a terapia hormonal, pero se desarrollan más frecuentemente en aquellos pacientes en quienes el tumor se vuelve hormono-refractario, llevando a un deterioro en la calidad de vida. (5)

Fisiopatología de las metástasis óseas

En los adultos más del 95% del recambio óseo corresponde a la remodelación ósea, cuya finalidad es reemplazar el hueso viejo por nuevo, mecánicamente más resistente. Ésto ocurre principalmente en la superficie del endostio, que es la interfase entre el hueso y la médula. En el esqueleto de un adulto normal aproximadamente 20% de la superficie ósea trabecular se remodela. (6)

En los pacientes con cáncer de próstata avanzado se ha comprobado que hay una alteración de la formación de hueso y la resorción en los pacientes con metástasis en el hueso alrededor del área metastásica y en áreas óseas libres de metástasis. En 1991, Clarke y cols. publicaron una serie de 78 pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata a los cuales se les tomó una biopsia ósea de la cresta iliaca y se les realizó cuantificación histomorfométrica de la superficie ósea erosionada y volumen óseo en regiones óseas con y sin tumor. Estos pacientes no habían recibido tratamiento o ya habían recibido manipulación hormonal con orquiectomía o con análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). El hueso adyacente a la infiltración tumoral tuvo un incremento de la superficie erosionada comparado con hueso libre de tumor. El hueso libre de tumor tuvo disminución del área erosionada en pacientes con enfermedad estable en relación a los pacientes con enfermedad activa. (7).

Muchos factores derivados del tumor han sido implicados en la patogénesis de las metástasis óseas. Entre ellos:

- Endotelina-1 (ET-1): Es uniformemente producida por células endoteliales y el endotelio prostático normal y maligno. Ha sido implicada en la progresión del cáncer de próstata y sus metástasis. Inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos y promueve la proliferación de los osteoblastos.
- Proteínas morfogénicas óseas (BMP): Constituyen una larga familia de proteínas involucradas en la formación del mesodermo y migración de órganos. Las células

normales y cancerosas de la próstata expresan una amplia variedad de ellas. La expresión de BMP-6 se ha asociado a evidencia radiográfica de metástasis óseas, sugiriendo un papel potencial en su patogénesis. (2,6).

- Factores de crecimiento similares a insulina (IGF): Promueven la proliferación de células tumorales y de osteoblastos por interacciones con receptores específicos. La actividad biológica de los IGF está regulada por el nivel de hormonas ligadoras de IGF (IGFBP) y la expresión de receptores de IGF en las células blanco. El APE separa a IGF de IGFBP-3, incrementando expresión IGF.
- Osteoprotegerina (OPG): La señalización del receptor activador del factor κ -B (RANK) regula la activación de los osteoclastos, su diferenciación, proliferación y apoptosis. Las metástasis óseas expresan ligando de RANK (RANKL) y OPG. Los niveles de OPG se encuentran elevados en pacientes con cáncer de próstata metastásico y la osteoprotegerina previene la activación de la apoptosis inducida por el ligando inductor de apoptosis relacionado al factor de necrosis tumoral (TRAIL), sugiriendo que la OPG es un factor de sobrevivencia del cáncer.
- Factor de crecimiento transformante β (TGF- β): Se secreta por los osteoblastos en una forma latente, inactiva que es incorporada a la matriz extracelular, la cual puede ser activada por proteasas. El TGF- β promueve la formación de hueso por una variedad de mecanismos incluyendo la diferenciación de los osteoblastos y su maduración.
- Proteasas de serina: Activan a los osteoblastos por mecanismos indirectos. El APE y el activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA) son proteasas de serina expresadas en las células tumorales. (2)
- Interleucinas (IL): Las interleucinas IL-3, IL-6 e IL-11 tienen un papel en la formación y reclutamiento de los osteoclastos. (6)
- Péptido relacionado a la hormona paratiroidea (PTHrp): Ha sido implicada como un moderador autócrino del crecimiento y la diferenciación de algunas células normales y en células tumorales, regulación del calcio en la próstata y en el líquido seminal. Las células inmunorreactivas a PTHrp también coexpresan productos neuroendócrinos como calcitonina, péptido relacionado al gen de la calcitonina y cromogranina A (CgA). Las células neuroendócrinas de la próstata constituyen una tercera parte de la

población de sus células epiteliales especializadas. (8) Las acciones hipercalcémicas de PTHrp ocurren vía estimulación de la reabsorción tubular distal de calcio e incremento en la resorción ósea, mediados por un receptor común a la hormona paratiroidea (receptor PTH/PTHrp). Los segundos mensajeros con el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y el inositol trifosfato. El PTHrp es un sustrato para la actividad proteolítica del APE, la cual es específica y dependiente de la enzima, lo cual es realizado en el extremo carboxiterminal. Esta acción proteolítica anula la capacidad de PTHrp para estimular AMPc. La proteólisis de PTHrp por el APE explica la rareza de la hipercalcemia asociada a cáncer de próstata, a pesar de la abundante expresión de PTHrp en las células prostáticas. (9).

Hiperparatiroidismo hipocalcémico y normocalcémico en pacientes con cáncer prostático avanzado.

Es conocido desde hace muchos años que puede ocurrir hipocalcemia en pacientes con metástasis osteoblásticas de cáncer de próstata. Las metástasis osteoblásticas ocasionan un incremento de deposición de calcio y fósforo en el hueso, lo cual incrementa las concentraciones óseas de ambos. La hipocalcemia resultante estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH). El hiperparatiroidismo secundario ocasiona un decremento de las concentraciones séricas de fósforo, lo cual puede llevar a hipofosfatemia. El hiperparatiroidismo secundario tiene una incidencia del 57% en pacientes con cáncer de próstata progresivo y con metástasis óseas. De los pacientes que tienen niveles normales de calcio ionizado, un 23% tienen elevación de PTH. Como explicación a esto último, se piensa que son pacientes con metástasis óseas no aparentes en los estudios gammagráficos, suponiendo que se hayan descartado otras causas de hiperparatiroidismo secundario. (10)

Incidencia de complicaciones esqueléticas en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario y metastásico

En un estudio realizado por Berruti y cols. se evaluó la incidencia de complicaciones esqueléticas en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario y metastásico. Esta serie incluyó a 112 pacientes que fueron incluidos en forma prospectiva al estudio, en quienes se

evaluó dolor óseo, extensión ósea, APE, hemoglobina, marcadores de formación y resorción óseas. En un 30.3% de los pacientes las complicaciones óseas involucraron deformidad vertebral o colapso vertebral que requirió ortesis (17.9%), compresión medular (6.2%), fractura patológica (8.9%), hipercalcemia sintomática (0.9%) e hipocalcemia sintomática (0.9%). La media del tiempo de evidencia de complicación esquelética inicial fue de 9.5 meses. Basalmente, los pacientes con complicaciones óseas tuvieron mayor dolor óseo, mayor cantidad de FA y de deoxipiridolina urinaria. Esta última fue la única independientemente asociada con el inicio de los eventos. (5)

Frecuencia de hipercalcemia en pacientes con cáncer de próstata avanzado

La hipercalcemia es una complicación rara en cáncer prostático (en general), la cual se ha reportado en menos de 2%. En una serie de pacientes publicada en 2009 por Tucci y cols., de 192 pacientes con enfermedad hormono-refractaria y con metástasis óseas, 8.3% (16 pacientes) presentaron hipercalcemia y de ellos sólo tres pacientes tuvieron hipercalcemia sintomática. Revisando la literatura, la mayoría de los artículos que hablan de la misma son reportes de casos a quienes se les ha realizado manipulación hormonal (orquiectomía, análogos de LHRH) y tienen enfermedad progresiva. La hipercalcemia se relacionó con un patrón histológico no usual (componente carcinoide, células pequeñas, componente escamoso y de células pequeñas, células neuroendócrinas, anaplásico). Se ha reportado hasta un nivel máximo de 15.3 mg/dl de calcio, según las series consultadas. (11,12,13)

Frecuencia de hipocalcemia en pacientes con cáncer de próstata avanzado

La hipocalcemia es una complicación bien conocida en pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes cursan con un síndrome de "hueso hambriento", el cual se caracteriza por un secuestro de calcio en el hueso a consecuencia de la actividad osteoblástica que lleva a un hiperparatiroidismo en respuesta a la demanda de calcio. Esta alteración metabólica puede limitar la eficacia de los bifosfonatos (se discutirá su uso en otro apartado) debido a que estos fármacos pueden llevar a una elevación de PTH, empeorando el hiperparatiroidismo existente. (14) No se puede excluir como un contribuyente una malabsorción de calcio secundaria a deficiencia de 25 (OH) vitamina D y/o 1,25 (OH)₂ vitamina D. (14,15)

Su frecuencia varía según los reportes analizados. La mayoría de las publicaciones son casos aislados. En la serie previamente comentada de Tucci y cols., de los pacientes que tuvieron niveles de calcio corregido con la albúmina desde el diagnóstico y medidos en forma sistemática, 27% (51 pacientes) presentaron hipocalcemia y sólo un paciente tuvo hipocalcemia sintomática. (13)

Tratamiento de las alteraciones del calcio en cáncer de próstata avanzado hormono-refractario

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción osteoclástica ósea. A nivel tisular estos fármacos disminuyen el recambio óseo evidenciado por un decremento en la resorción y formación mostrado por parámetros bioquímicos. La disminución de la formación de hueso es secundaria a una resorción más lenta y eso refleja menor remodelamiento óseo. A nivel celular, el blanco del fármaco es el osteoclasto, ya que inhiben su reclutamiento y su actividad a nivel de la superficie ósea, disminuyendo la vida del osteoclasto. A nivel molecular estos fármacos inhiben la escualén sintetasa y la fosfatasa de tirosina. (6)

En estudios experimentales se ha demostrado que los bifosfonatos pueden afectar el comportamiento invasivo de las células metastásicas en el hueso. *In vitro*, se ha demostrado que la adhesión de las células de cáncer de mama y prostático al hueso es inhibida por los bifosfonatos, además de tener un efecto inhibitorio sobre la secreción de metaloproteasas 2 y 9. Los bifosfonatos inhiben la producción de citocinas, particularmente de IL-6 en el microambiente óseo o en la circulación general. (6)

En un estudio publicado en enero de 2003 por Corey y cols., se realizaron estudios *in vitro* e *in vivo* en células de cáncer prostático a las cuales se les agregó ácido zoledrónico. Se demostró que el ácido zoledrónico disminuyó la proliferación de células de cáncer de próstata mediante el arresto del ciclo celular en G₁ y apoptosis *in vitro*. El crecimiento de metástasis osteoblásticas y osteolíticas del cáncer de próstata fue inhibido *in vivo* en una forma significativa; es por ello que el ácido zoledrónico tiene efecto antitumoral en los pacientes con cáncer de próstata. (16)

Es necesario que a los pacientes a quienes se les administrará ácido zoledrónico se les realice una determinación de vitamina D, ya que en caso de tener deficiencia de la misma, la aplicación de ácido zoledrónico puede causar hipocalcemia severa. (17)

En los pacientes que presentan hipocalcemia secundaria a síndrome de “hueso hambriento” la suplementación con vitamina D y con calcio darán lugar a una respuesta clínica significativa, mejorando la calidad de vida. En los pacientes con hipocalcemia se debe tener precaución con el uso de bifosfonatos, ya que pueden empeorar el hiperparatiroidismo subyacente. Esto podría evitarse con una dosis de calcio oral suficiente para la normalización de PTH. (10)

Implicaciones pronósticas de las alteraciones del calcio en cáncer de próstata avanzado hormono-refractario

Tucci y cols., en su estudio de 192 pacientes, valoraron la presencia de alteraciones del calcio sobre el pronóstico y eventos óseos en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario. Estos pacientes fueron reclutados de julio de 1990 a junio de 2003, en forma retrospectiva. Comparados con los pacientes normocalcémicos, los pacientes hipocalcémicos tenían una mayor carga tumoral ($p= 0.005$), cromogranina A sérica mayor, mayor cantidad de FA ($p= 0.01$), N-telopéptidos de colágena (NTx) ($p= 0.002$) y valores menores de hemoglobina ($p= 0.01$). Los pacientes con hipercalcemia, comparados con los normocalcémicos, tenían mayores niveles séricos de cromogranina A ($p= 0.001$), de deshidrogenasa láctica ($p= 0.001$), mayor dolor óseo ($p= 0.003$) y una mayor frecuencia de lesiones osteoblásticas puras ($p= 0.001$). La hipercalcemia se asoció en forma significativa con un pobre pronóstico, con una razón de riesgo (HR) de 1.9 (IC 95% 1.2-3.3) y un alto riesgo de desarrollar alteraciones esqueléticas relacionadas a cáncer, con un HR de 2.5 (IC 95% 1.2-5.2, $p= 0.01$). La hipocalcemia no se asoció a un peor pronóstico. El papel pronóstico de la hipercalcemia se mantuvo en el análisis multivariado después de ajustar por otros valores pronósticos validados, con un HR 2.72 (IC 95% 1.1-6.8, $p= 0.03$). (13)

Estos datos sugieren que los niveles de calcio sérico deben tomarse en cuenta en la toma de decisiones en los pacientes con cáncer de próstata metastásico a hueso. (13)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la prevalencia de alteraciones del calcio en pacientes de cáncer de próstata avanzado hormono-refractario de 2000-2009 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ)?

¿Cuál ha sido el abordaje utilizado en el estudio de las alteraciones del calcio en pacientes con cáncer de próstata avanzado hormono-refractario en el INCMNSZ?

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de alteraciones de calcio en pacientes de cáncer de próstata avanzado hormono-refractario.
2. Conocer el abordaje utilizado en el estudio de alteraciones de calcio en pacientes de cáncer de próstata avanzado hormono-refractario.
3. Proponer, en base a las características encontradas en el estudio, un algoritmo para el estudio de alteraciones de calcio en pacientes con cáncer de próstata avanzado hormono-refractario.

HIPÓTESIS

Existirá una mayor prevalencia de hipocalcemia que de hipercalcemia en los pacientes con cáncer de próstata avanzado, según lo reportado en la literatura (27% vs 8%).

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata es la primera causa de muerte por cáncer en nuestro país, en donde se ha duplicado la tasa de mortalidad por esta causa en las últimas dos décadas.

El cáncer de próstata avanzado hormono-refractario con metástasis óseas tiene frecuentemente complicaciones óseas, entre ellas dolor, dificultad para la movilización, compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, hipocalcemia e hipercalcemia. La hipercalcemia es un predictor de incremento en las complicaciones óseas en forma significativa y de mal pronóstico. La hipocalcemia en estos pacientes, aunque no es predictor de alguna complicación, habla de progresión de la enfermedad y puede disminuir la calidad de vida de los pacientes si fuese sintomática. Por ello, es importante conocer la prevalencia de estas complicaciones en los pacientes con estas características atendidos en el INCMNSZ, con el fin de tratarlas y tomarse en cuenta en la toma de decisiones con respecto al tratamiento de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio es descriptivo, observacional, con recolección de datos en forma retrolectiva, transversal.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con cáncer de próstata del periodo 2000-2009, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con cáncer de próstata evidenciado por reporte histopatológico.
2. Confirmación gammagráfica de enfermedad ósea metastásica
3. Pacientes con enfermedad hormono-refractaria, definida por:
 - Niveles de testosterona con castración < 50 ng/dl o < 1.7 mmol/L
 - Tres elevaciones consecutivas de APE, resultando en un incremento del 50% del nadir, con un APE >2.
 - Retiro de medicamento antiandrogénico por 4 semanas ó incremento del APE, pese a manipulaciones hormonales secundarias (inhibidores adrenales de testosterona, dietilestilbestrol, esteroides).
 - Progreso de las lesiones óseas: progresión o aparición de dos o más lesiones en el gammagrama óseo o invasión a tejidos blandos evidenciada por tomografía.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no tengan expediente completo.
2. Pacientes que tuvieran una segunda neoplasia.
3. Pacientes con otras enfermedades que dieran lugar a alteraciones del calcio (hiperparatiroidismo primario o terciario, hipoparatiroidismo, hipertiroidismo, enfermedades granulomatosas, insuficiencia adrenal, intoxicación por vitamina D, pseudohipoparatiroidismo, síndromes de malabsorción, enfermedades hepáticas).

4. Pacientes en quienes no se haya documentado claramente la terapéutica empleada, con el fin de excluir a aquellos con fármacos que pudieran modificar la calcemia, exceptuando bifosfonatos (diuréticos tiazídicos, carbonato de litio, análogos de vitamina A).

Definiciones operacionales:

- Normocalcemia: Nivel de calcio corregido con la cifra de albúmina de 8.4 mg/dl a 10.2mg/dl en laboratorio central y/o 8.4 mg/dl a 9.9 mg/dl en laboratorio de nefrología al diagnóstico de enfermedad hormono-refractaria.
- Hipocalcemia: Nivel de calcio corregido con la cifra de albúmina < 8.4 mg/dl en el laboratorio central y/o < 8.4 en el laboratorio de nefrología, al diagnóstico de enfermedad hormono-refractaria.
- Hipercalcemia: Nivel de calcio corregido para la albúmina > 10.2 mg/dl en el laboratorio central y/o >9.9 mg/dl en el laboratorio de nefrología, al diagnóstico de enfermedad hormono-refractaria.
- Hipocalcemia sintomática: Paciente en quien se hayan documentado síntomas de parestesias, laringoespasma, broncoespasma, dolor abdominal, hiperreflexia, convulsiones, atribuidos a niveles de calcio corregido para la albúmina < 8.4 mg/dl en el laboratorio central y/o < 8.4 en el laboratorio de nefrología.
- Hipercalcemia sintomática: Paciente en quien que hayan documentado síntomas de fatiga, depresión, confusión, bradicardia, hipertensión, poliuria, náusea, vómito, agitación, atribuidos a niveles de calcio corregidos para la albúmina >10.2 mg/dl en laboratorio central y/o >9.9 mg/dl en el laboratorio de nefrología.

Se documentaron los siguientes parámetros bioquímicos (los que tuviera el paciente): niveles de calcio, magnesio, fósforo, albúmina, calcio en orina de 24 horas, N-telopéptidos urinarios, hormona paratiroidea, hemoglobina, fosfatasa alcalina, antígeno prostático específico, deshidrogenasa láctica, 25 (OH) vitamina D, sodio urinario de 24 horas y creatinina urinaria de 24 horas, fosfatasa alcalina óseo específica, fósforo urinario de 24 horas.

Se documentó si se realizó densitometría ósea.

Dado que los pacientes con enfermedad progresiva reciben como tratamiento bifosfonatos por su acción antineoplásica, se documentará si hubo administración cercana de los mismos en relación a las determinaciones de calcio.

Análisis estadístico:

Se presentaron los resultados como medias y desviaciones estándar, o en su caso, medianas con intervalo intercuartilar, porcentajes, razón de momios. Se determinaron correlaciones (r de Pearson o ρ de Spearman) entre las variables pronósticas de la presencia de hipocalcemia.

RESULTADOS

Se revisaron 670 expedientes con diagnóstico de cáncer de próstata. De ellos 74 expedientes no contaban con corroboración histológica de cáncer de próstata. De los 596 restantes, 469 no contaban con criterios de enfermedad hormono-refractaria. Se excluyeron 3 expedientes por hiperparatiroidismo primario, 1 por fármacos que modifican niveles de calcio (hidroclorotiazida), 2 por enfermedad de Addison, 14 por presentar otras neoplasias (linfoma en dos pacientes, cáncer renal en 2 pacientes, cáncer colon 2 pacientes, cáncer esófago 1 paciente, hepatocarcinoma 2 pacientes, cáncer de vejiga 3 pacientes, cáncer de pulmón 1 paciente). En 37 expedientes no hubo información suficiente sobre los tratamientos prescritos ni el seguimiento (pacientes con seguimiento fuera del instituto). Se excluyeron además 2 expedientes por no contar con niveles de calcio, 2 por enfermedad granulomatosa, 1 por enfermedad de Paget, 4 por hiperparatiroidismo terciario y 2 por tener gammagrama óseo negativo. Se analizaron 49 expedientes (8.22%) con diagnóstico de enfermedad hormono-refractaria que cumplieron todos los criterios de inclusión. De estos pacientes, 16.3% (8 pacientes) presentaron hipocalcemia, 83.7% (41 pacientes) presentaron normocalcemia y 0% hipercalcemia (Tabla 1). Todos los pacientes con hipocalcemia al momento del diagnóstico de enfermedad hormono-refractaria fueron asintomáticos, sin embargo 2 pacientes (4.08%) durante su seguimiento tuvieron hipocalcemia sintomática que requirió atención en el servicio de urgencias del instituto.

De los 49 pacientes sólo a 3 se les midió hormona paratiroidea y a 3 se les midió vitamina D. Los resultados de hormona paratiroidea tuvieron una mediana de 105 pg/ml (50-182) y de vitamina D una mediana de 14 ng/ml (12-42). No hubo medición de calcio ionizado. Sólo se realizó medición de N-telopéptidos en un solo paciente (valor de 34) y densitometría ósea en dos pacientes de los cuales uno presentó T score -1.7 en cuello femoral y otro presento T score -1.7 en cadera total.

Se determinó la correlación entre los niveles de calcio y los parámetros que se asocian a presencia de hipocalcemia, siendo únicamente significativa la correlación con el fósforo sérico ($r= 0.379$, $p= 0.013$). El resto de las correlaciones no fueron significativas (Ver tabla 2). Se determinó correlación entre los niveles de antígeno prostático específico y los parámetros

que asocian a presencia de hipocalcemia siendo significativas las correlaciones entre el antígeno prostático específico y la edad ($\rho = -0.299$, $p= 0.037$) y el antígeno prostático específico y la fosfatasa alcalina ($\rho = 0.572$, $p= 0.000$) (Tabla 3).

Tabla No. 1

Características basales de los pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

2000-2009

Variable	Todos (49; 100%)	Normocalcemia (41; 83.7%)	Hipocalcemia (8; 16.3%)	<i>p</i> (comparación de medias)
Edad al diagnóstico de hormono-refractariedad (años)	69.18 ± 8.95	68.88 ± 8.95	70.75 ± 9.40	0.594
Gleason	8 (7-9)	8 (4-9) ^a	7 (1-9) ^a	0.665
Antígeno prostático específico (ng/ml)	90 (30.99-292.19)	100 (9.47-3200) ^a	69.08 (20-2475) ^a	0.914
Calcio corregido (mg/dl)	9.02 ± 0.84	9.34 ± 0.39	7.38 ± 0.57	0.000*
Magnesio (mg/dl)	2.15 ± 0.48	2.14 ± 0.40	2.20 ± 0.76	0.837
Fósforo (mg/dl)	3.55 ± 1.04	3.70 ± 1.05	3.70 ± 1.05	0.062
Albúmina (g/dl)	3.09 ± 0.63	3.12 ± 0.61	2.89 ± 0.79	0.374
Hemoglobina (g/dl)	11.59 ± 2.63	11.7 ± 2.64	11.01 ± 2.63	0.501
Fosfatasa alcalina (mg/dl)	370.04 (92-473.25)	392 (31-1900) ^a	240 (69-472) ^a	0.472
Deshidrogenasa láctica (mg/dl)	240 (151-578.5)	231 (85-1600) ^a	742 (623-861) ^a	0.119

Presentación en medias ± desviación estándar ó mediana (intervalo intercuartilar)

^a= Valor máximo y valor mínimo.

*= Estadísticamente significativo.

Tabla No. 2

Correlación entre los niveles de calcio sérico con los parámetros que se asocian a presencia de hipocalcemia en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

2000-2009

Variable	Correlación	<i>p</i>
Edad al diagnóstico de hormonorrefractariedad (años)	$r = 0.151$	0.302
Gleason	$\rho = 0.066$	0.701
Antígeno prostático específico (ng/dl)	$\rho = 0.133$	0.363
Magnesio (mg/dl)	$r = -0.101$	0.533
Fósforo (mg/dl)	$r = 0.379$	0.013*
Albúmina (g/dl)	$r = 0.148$	0.316
Hemoglobina (g/dl)	$r = 0.185$	0.203
Fosfatasa alcalina (mg/dl)	$\rho = 0.039$	0.797
Deshidrogenasa láctica (mg/dl)	$\rho = -0.344$	0.126

r = Correlación de Pearson, ρ = Correlación de Spearman. * = Estadísticamente significativo.

Tabla No. 3

Correlación del antígeno prostático específico con los parámetros que se asocian a presencia de hipocalcemia en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

2000-2009

Variable	Correlación	p
Edad al diagnóstico de hormonorrefractariedad (años)	$\rho = -0.299$	0.037*
Gleason	$\rho = 0.007$	0.968
Calcio (mg/dl)	$\rho = 0.133$	0.363
Magnesio (mg/dl)	$\rho = 0.039$	0.811
Fósforo (mg/dl)	$\rho = 0.033$	0.834
Albúmina (g/dl)	$\rho = -0.153$	0.298
Hemoglobina (g/dl)	$\rho = -0.235$	0.104
Fosfatasa alcalina (mg/dl)	$\rho = 0.572$	0.000*
Deshidrogenasa láctica (mg/dl)	$\rho = 0.281$	0.218

ρ = Correlación de Spearman. * = Estadísticamente significativo.

Se comparó el tratamiento utilizado entre los pacientes con normocalcemia e hipocalcemia, así como el riesgo de hipocalcemia asociado con cada uno de los tratamientos. El riesgo de hipocalcemia con uso de tratamiento hormonal (en conjunto bloqueo periférico, análogo LH, dietilestilbestrol, prednisona, ketoconazol, estrógenos) fue de 6.85 (3.45-13.59). El riesgo de hipocalcemia con uso de bloqueo periférico fue 1.216 (1.062-1.393). El riesgo de hipocalcemia con uso de calcio oral, sin uso de suplemento de vitamina D y con uso de bifosfonatos fue de 6.5 (0.765-55.25), 4.22 (0.58-30.75) y 2.88 (0.603-13.83), sin significancia estadística. (Ver tabla 4).

Tabla No. 4

Tratamientos utilizados en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario y su asociación con hipocalcemia.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

2009-2010

Tratamiento	No recibieron (%)	Sí recibieron (%)	Razón de momios para presencia hipocalcemia (con tratamiento)	Intervalo de confianza (95%)
Orquiectomía	26 (53.1)	23 (46.9)	0.63	0.133-2.989
Prostatectomía radical	36 (73.5)	13 (26.5)	0.345	0.038-3.118
Resección transuretral	41 (83.7)	8 (16.3)	0.694	0.073-6.568
Tratamiento hormonal	1 (2)	48 (98)	6.857*	3.45-13-59
Bloqueo periférico	4 (8.2)	45 (91.8)	1.216*	1.062-1.393
Análogo de LH	15 (30.6)	34 (69.4)	0.367	0.078-1.725
Radioterapia	24 (49)	25 (51)	0.518	0.109-2.46
Dietilestilbestrol	26 (53.1)	23 (46.9)	4.54	0.928-22.27
Prednisona	25 (51)	24 (49)	1.050	0.231-4.778
Ketoconazol	16 (32.7)	33 (67.3)	0.744	0.160-3.73
Estrógenos	35 (71.4)	14 (28.6)	0.308	0.034-2.76
Quimioterapia	30 (61.2)	19 (38.8)	0.938	0.196-4.474
Calcio oral	45 (91.8)	4 (8.2)	6.5	0.765-55.25
Vitamina D oral	44 (89.8)	5 (10.2)	4.22	0.580-30.75
Uso de bifosfonatos	29 (59.2)	20 (40.8)	2.88	0.603-13.83

*= Estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

Las únicas variables que se relacionaron con la carga tumoral (niveles de antígeno prostático) fueron la edad y la fosfatasa alcalina. La correlación inversa entre la edad y el antígeno prostático se puede explicar por la agresividad del cáncer, ya que esta población es un grupo selecto de pacientes con cáncer de próstata que no respondieron a tratamiento hormonal. La correlación entre la fosfatasa alcalina y el antígeno prostático es esperable dado que las metástasis óseas del cáncer de próstata son osteoblásticas y la fosfatasa alcalina es un marcador de la formación ósea. Hubo una correlación inversamente proporcional entre los niveles de antígeno prostático y la hemoglobina de -0.235 , estadísticamente no significativa, aunque limítrofe. El cáncer de próstata también infiltra médula ósea y en consecuencia producir anemia.

En cuanto a los tratamientos recibidos y el riesgo de hipocalcemia, los estadísticamente significativos para la presencia de la misma fueron el uso de tratamiento hormonal (definido previamente) y el uso de bloqueo periférico. Los tratamientos hormonales en forma general, se enfocan a disminuir la producción o la acción de la testosterona. La testosterona incrementa el transporte de calcio en el túbulo distal y aumenta su absorción mediante el incremento de la actividad de un canal de calcio de baja afinidad en el riñón tipo T y por vía no genómica mediante fosforilación de tirosín-cinasa y la subsecuente activación de MEK cinasa. La testosterona además disminuye la reabsorción de sodio en los túbulos proximal y distal. El bloqueo de la testosterona disminuye la absorción tubular de calcio, lo cual aunado a mecanismos compensadores de calcio alterados pudiera explicar la asociación encontrada entre la presencia de hipocalcemia y el tratamiento hormonal (especialmente el bloqueo periférico). (18).

Se encontró una asociación limítrofe entre la presencia de hipocalcemia y el tratamiento con dietilestilbestrol. El dietilestilbestrol es un estrógeno potente cuya acción en el hueso disminuye el número y la actividad de los osteoclastos (induciendo su apoptosis e incrementando los niveles de osteoprotegerina) y por lo tanto la resorción ósea. La disminución

de la resorción ósea en un paciente con metástasis óseas incrementa el riesgo de hipocalcemia.

El uso de suplementos de calcio oral y vitamina D oral mostró una tendencia a incrementar el riesgo de hipocalcemia (no significativo) debido a que estos tratamientos fueron prescritos a los pacientes que ya habían presentado hipocalcemia. Así mismo, el uso de bifosfonatos se asoció, aunque en forma no significativa, a riesgo de hipocalcemia debido a que disminuye la resorción ósea; siendo esta asociación no significativa en esta muestra, la hipocalcemia se atribuye a la actividad tumoral.

En el año 2008, en la Revista Mexicana de Urología se publicó una guía práctica para el control de la enfermedad ósea en el paciente con cáncer de próstata. En esta guía no se contempla a los trastornos del calcio como parte de las enfermedades óseas en el paciente con cáncer de próstata. En los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata y en forma más urgente en aquellos con dolor debe realizarse una valoración ósea la cual incluye densitometría ósea, N-telopéptidos y fosfatasa alcalina óseo específica. Se recomienda uso de suplementos de calcio y vitamina D, así como el uso de bifosfonatos en aquellos pacientes con osteoporosis y/o fractura (19), Si bien no se especifica cómo debe realizarse el suplemento de calcio y vitamina D, es recomendable en estos pacientes realizar medición de calcio, fósforo, albúmina y magnesio séricos, calcio urinario, sodio urinario, y niveles de 25 (OH) vitamina D, a fin de dar los requerimientos adecuados en cada paciente. Dado que en estos pacientes se utilizan los bifosfonatos como un fármaco para disminuir la actividad tumoral y para el tratamiento de la osteoporosis, se hace énfasis en la medición de 25 (OH) vitamina D con el fin de evitar el riesgo de hipocalcemia severa en pacientes con deficiencia de la misma y dar tratamiento oportuno.

En este estudio sí hubo una mayor prevalencia de hipocalcemia que de hipocalcemia, mas no se han encontrado las asociaciones esperadas según la literatura lo cual se atribuye al tamaño de muestra, ya que el INCMNSZ no es un centro de referencia oncológico. Se requiere un estudio prospectivo con mayor cantidad de pacientes en el que se incluyan los valores de la densitometría, PTH, 25 (OH) vitamina D, N-telopéptidos y fosfatasa alcalina óseo específica para determinar su utilidad pronóstica en pacientes mexicanos.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de alteraciones de calcio en pacientes con cáncer de próstata avanzado hormono-refractario del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo de 2000-2009 fue de 16.3% para hipocalcemia y 0% para hipercalcemia.
- La hipocalcemia sintomática tuvo una prevalencia de 4.08% en pacientes con cáncer de próstata avanzado hormono-refractario del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo de 2000-2009.
- El riesgo de hipocalcemia se incrementó con el uso de tratamiento hormonal en general (razón de momios 6.85, IC: 3.45-13.59), especialmente con el uso de bloqueo periférico (razón de momios 1.216, IC: 1.062-1.393)
- Se encontró una tendencia de mayor riesgo de hipocalcemia en pacientes con uso de bifosfonatos (razón de momios 2.88; IC: 0.603-13.83) y el uso de dietilestilbestrol (razón de momios 4.54, IC: 0.928-22.27).
- Se requiere un estudio prospectivo con mayor cantidad de pacientes en el que se incluyan además de los parámetros estudiados los valores de densitometría ósea, PTH, 25 (OH) vitamina D, N-telopéptidos y fosfatasa alcalina óseo específica para determinar su utilidad pronóstica en pacientes mexicanos.



**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
ALTERACIONES DEL CALCIO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
AVANZADO**



Registro: _____
Nombre: _____
Fecha nacimiento: _____
Edad al diagnóstico de cáncer de próstata hormono-refractario: _____

Cirugía

Fecha: _____ Tipo cirugía: _____
Reporte histopatológico: _____

Tratamiento hormonal SI NO

Nombre	Inicio	Dosis	Duración

Radioterapia SI NO No. sesiones radioterapia: _____

Quimioterapia SI NO

Nombre	Inicio	Dosis	Duración

Parámetros bioquímicos

Valores en suero al dx. de cáncer de próstata hormono-refractario:				
Ca (C, N)	Fósforo (C, N)	Mg (C, N)	Albúmina	Hb.
Ca corregido	APE	FA	FAOE	PTH
	Ca ionizado	25 (OH)D	DHL	Ostasa
Valores en orina al diagnóstico de hormonorrefractariedad				
CaU	NaU	CreatU	FosfU	NTx
Síntomas:	SI	NO		

Administración de bifosfonatos: SI NO

Nombre	Inicio	Dosis	Duración

Densitometría ósea SI NO

Fecha		Valor absoluto	T-score	Z-score
	Cadera			
	Cuello femoral			
	Columna			
Fecha	Cadera			
	Cuello femoral			
	Columna			

BIBLIOGRAFÍA

1. Heindereich A, Boila M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2009.
http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf
2. Vogelzang N, Scardino PT, Shipley WU, et al. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Editorial Lippincott Williams and Wilkins, 3a edición, 2006. Páginas 39-46.
3. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Epidemiología. Vol. 26, No 39, Semana 39, del 27 de septiembre al 3 de octubre 2009.
4. Álvarez-Blanco MA, Escudero-de los Ríos PM, Hernández Toriz N. Cáncer de próstata. Rev Mex Urol 2008; 68 (4): 250-259.
5. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of Skeletal Complications in Patients with Bone Metastatic Prostate Cancer and Hormone Refractory Disease: Predictive Role of Bone Resorption and Formation Markers evaluated at Baseline. J Urol 2000; 164: 1268-1253.
6. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, et al. Metabolic bone disease induced by Prostate Cancer: Rationale for the use of Biphosphonates. J Urol 2001; 166: 2023-2031
7. Clarke NW, McClure J, George JR. Morphometric Evidence for Bone Resorption and Replacement in Prostate Cancer. Br J Urol 1991; 68: 74-80.
8. Iwamura M, Wu G, Abrahamsson PA, et al. Parathyroid Hormone-Related Protein is Expressed by Prostatic Neuroendocrine Cells. Urology 1994; 43 (5): 667-674.
9. Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate Specific Antigen Cleaves Parathyroid Hormone-Related Protein in the PTH-like Domain: Inactivation of PTHrp-Stimulated cAMP Accumulation in Mouse Osteoblasts. J Urol 1996; 156: 526-531.
10. Murray RML; Grill N, Crinis P, et al. Hypocalcemic and Normocalcemic Hyperparathyroidism in Patients with Advanced Prostatic Cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (9): 4133-4138.

11. Mahadevia P, Ramaswamy A, Greenwald ES, et al. Hypercalcemia in Prostatic Carcinoma. Report of Eight Cases. Arch Intern Med 1983; 143: 1339-1342. Am J Med 1981; 71: 184-188.
12. Smith DC, Tucker JA, Trump D. Hypercalcemia and Neuroendocrine Carcinoma of the Prostate: A Report of Three Cases and a Review of the Literature. J Clin Oncol 1992; 10 (3): 499-505.
13. Tucci M, Mosca A, Lamanna G, et al. Prognostic Significance of Disordered Calcium Metabolism in Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients with Metastatic Bone Disease. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2009; 12: 94-99.
14. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, et al. Hyperparathyroidism Due to So-Called Bone Hunger Syndrome in Prostate Cancer Patients. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (4): 1907-1912.
15. Smallridge RC, Linton Wray H, Schaaf M. Hypocalcemia with Osteoblastic Metastases in a Patient with Prostate Carcinoma. A Cause of Secondary Hyperparathyroidism. Am J Med 1981: 71- 184-188.
16. Corey E, Brown LG, Quinn JE et al. Zoledronic Acid Exhibits Effects on Osteoblastic and Osteolytic Metastases of Prostate Cancer. Clin Cancer Res 2003; 9: 295-306.
17. Rosen CJ, Brown S. Severe Hypocalcemia after Intravenous Biphosphonate Therapy in Occult Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2003; 348 (15): 1503-1504.
18. Couchourel D, Lecler M, Filep J, et al. Testosterone enhances calcium reabsorption by the kidney. Mol Cell Endocrinol 2004; 222:71-81.
19. Jiménez-Ríos MA, Cortés Betancourt CR, Murphy Sánchez C, et al. Guía práctica para el control de la enfermedad ósea en el paciente con cáncer de próstata. Rev Mex Urol 2008; 68 (1): 44-48.