



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE**

**IMPACTO DEL BLOQUEO ANDROGÉNICO TOTAL EN
LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON
CANCER DE PRÓSTATA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. SERGIO JULIÁN GARCÍA
No. Registro de Tesis: 302.2014**

**TUTOR DE TESIS:
DR. FERNANDO CARREÑO DE LA ROSA**



ISSSTE

México, D.F. NOVIEMBRE 2014.



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.

HOJA DE DECLARATORIA DE ORIGINALIDAD

“El presente trabajo no ha sido aceptado o empleado para el otorgamiento de título o grado diferente o adicional al actual. La tesis es resultado de las investigaciones del autor, excepto donde se indican las fuentes de información consultadas. El autor otorga su consentimiento a la UADY para la reproducción del documento con el fin del intercambio bibliotecario siempre y cuando se indique la fuente”.

AGRADECIMIENTOS

A mi papá por ser mi verdadero maestro en la vida y en la medicina.

A mi familia por ser parte de este logro y que sin ayuda y apoyo no lo hubiera conseguido.

Al Dr. Roberto Cortez Betancourt, al Dr. Alejandro Alias Melgar, al Dr. Fernando Carreño de la Rosa por ser parte de mi enseñanza y mostrarme su pasión laboral.

A mis compañeros de residencia por estar ahí conmigo, compartirme sus conocimientos y su ayuda en todo momento.

Gracias a todos ustedes, por creer en mí, por su cariño y por ser cómplices de mi andar.

INDICE GENERAL

Introducción	5-6
Marco teórico	7-11
Justificación	12-13
Hipótesis	14
Objetivos	15
Diseño, material y método	16-19
Resultados	20-22
Discusión	23
Conclusión	24
Referencias	25-26

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es uno de los tumores malignos más frecuentes tanto en incidencia como en prevalencia, es la neoplasia más común en hombres mayores de 50 años en el mundo occidental (3). El cáncer de próstata es un problema mayor de Salud Pública.

Históricamente el hueso ha sido objeto de un gran interés por parte de los urólogos, debido a que las células malignas del cáncer de próstata tienen un especial osteotropismo, es por ello que el hueso constituye la localización metastásica más frecuente de este tumor. Este osteotropismo se debe a factores anatómicos, como el plexo paravertebral de Batson que conecta la próstata con el esqueleto axial, a factores biológicos, como la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) y el *Transforming Growth Factor* (TGF-). Estos factores establecen un bucle de retroalimentación entre las células del cáncer de próstata y el microambiente óseo (8). Una vez que han aparecido metástasis el cáncer de próstata se considera incurable y el tratamiento de elección de primera línea es la terapia de deprivación androgénica (TDA) (1). También las indicaciones de la TDA se han expandido e incluyen neoadyuvancia o adyuvancia en algunos pacientes con tumores no metastásicos al diagnóstico (4). La TDA incluye hipogonadismo inducido por orquiectomía, compuestos antiandrógenos, (esteroideos y no esteroideos), análogos de GnRH como monoterapia o combinado con anti – andrógenos (BAT). Estos grupos farmacológicos poseen ventajas y desventajas en cuanto a sus efectos, eficacia, reacciones adversas medicamentosas a corto y a largo plazo (3) (4).

El efecto favorable del bloqueo androgénico total (BAT) en pacientes con cáncer de próstata es conocido desde hace más de 50 años, considerándose, en general, un tratamiento bien tolerado, sin embargo, no está exento de efectos adversos que pueden llegar a ser graves para el paciente, entre estos cabe destacar la pérdida de densidad mineral ósea (DMO), que puede conducir a osteoporosis y elevación del riesgo de fractura con un posible impacto en la supervivencia del paciente (6). La DMO disminuye de 4 a 13% anual en pacientes con BAT(1) (2). El descenso acumulado en la DMO se asocia con un mayor riesgo de fractura que puede dar lugar a una mayor morbilidad y mortalidad (2). El empleo más extenso de la terapia de ablación androgénica en una población cada vez más añosa y, por tanto, con una mayor predisposición a la pérdida de densidad mineral ósea, ha creado una epidemia de osteopenia y de osteoporosis (5).

MARCO TEÓRICO

Durante toda la vida adulta el hueso esta sometido a un continuo proceso de remodelación, basado en creación y resorción ósea coordinadas, así la DMO es el resultado final de una compleja sucesión de equilibrios a nivel celular (osteoblasto – osteoclasto) - molecular (RANKL– osteoprotegenrina (OPG)) (1).

La osteoporosis es un trastorno metabólico caracterizado por la pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. La densitometría ósea es el método de elección para la cuantificación de la pérdida de masa ósea (1). El porcentaje de pacientes con osteoporosis, antes de iniciar el tratamiento, es de aproximadamente 42%, es un porcentaje significativo de pacientes con cáncer de próstata que son candidatos a iniciar TDA (7). Más de la mitad de los pacientes cumple el criterio de densidad mineral ósea para osteopenia u osteoporosis, definido como más de 2.5 el desvío estándar por debajo del valor medio de referencia específico para la edad antes del inicio de TDA (TABLA 1) (5).

Tabla 1 Definición de osteopenia y osteoporosis en función del T-score de OMS

ESTADIO	VALOR T-SCORE
NORMAL	> -1
OSTEOPENIA	-1, -2.5
OSTEOPOROSIS	< -2.5
OSTEOPOROSIS GRAVE	< -2.5 + FRACTURA FRAGILIDAD

Es importante tener en cuenta que en pacientes con cáncer de próstata, la localización donde se realiza la medición de masa ósea debe estar libre de afectación metastásica (9). La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica ha recomendado que se que se mida la masa ósea en el cuello femoral y vértebras lumbares, así como, solo en casos seleccionados en radio distal. Sin embargo, esta última fue la localización más sensible para diagnosticar osteoporosis en un reciente estudio realizado en pacientes con cáncer de próstata (10).

Recientemente la OMS ha generado un nuevo instrumento para la evaluación del riesgo de fractura. Se trata de la herramienta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – OMS) que ofrece el riesgo de fractura osteoporótica en un paciente en base a una serie de características clínico – epidemiológicas (edad, sexo, IMC, tabaquismo y otras). La herramienta FRAX se ha aplicado para estimar el riesgo de fractura en pacientes con cáncer de próstata tratados con TDA (11).

La fisiología del proceso de remodelación ósea, mediado por múltiples citoquinas y hormonas, explica por que los pacientes en curso de TDA pueden padecer disminución de masa mineral ósea. Los estrógenos inhiben la resorción ósea, mientras que los andrógenos promueven la formación ósea. La alteración del equilibrio entre estos mecanismos por estatus menopáusico, por tratamiento con inhibidores de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama o con TDA en pacientes con cáncer de próstata conduce a una elevación del riesgo de pérdida de masa ósea (1).

La ocurrencia de una fractura ósea representa para los pacientes oncológicos una situación de estrés que puede condicionar dolor, requerimiento de intervención quirúrgica o de radioterapia, encamamiento y, en general, una disminución clara de la calidad de vida de inicio brusco. No todas las fracturas tienen el mismo impacto, ya que éste depende de la localización. Mientras que fracturas en el esqueleto distal tienen un impacto relativo y un bajo riesgo de mortalidad asociado, las fracturas vertebrales, si son múltiples, pueden dar lugar a cifosis severa e insuficiencia respiratoria restrictiva. La fractura de cadera está asociada a un significativo riesgo de mortalidad en pacientes varones de más de 60 años, con o sin cáncer de próstata. Por otra parte, la ocurrencia de una fractura ósea de cualquier localización en pacientes afectados de cáncer de próstata en curso de TDA está asociada a una disminución de la supervivencia global estadísticamente significativa (12). Así, la prevención de fracturas óseas en estos pacientes es importante porque tiene un impacto en la supervivencia global. El riesgo de nuevas fracturas osteoporóticas en pacientes en curso de TDA se incrementa con la duración del tratamiento (12).

Frente a este robusto cuerpo de evidencia que pone de manifiesto una relación directa entre la TDA y la disminución de la densidad mineral ósea, con un incremento en el riesgo de fracturas osteoporóticas, existen una serie de recomendaciones para la prevención de la disminución de la densidad mineral ósea, la existencia de una serie de factores evitables debe ser remarcada a los pacientes en curso de TDA. Se les debe recomendar abstención del consumo de tabaco, moderación en el consumo de alcohol y cafeína, ingesta de más de 1.500 mg diarios de calcio y 800 UI de vitamina D, por la dieta o con suplementos (13).

Los bisfosfonatos (alendronato y zoledronato) y el anticuerpo anti-RANKL denosumab son los fármacos que han evidenciado eficacia, en ensayos aleatorizados frente a placebo, en términos de preservación de la masa ósea en pacientes en curso de TDA.

Los bisfosfonatos son fármacos inhibidores de la actividad osteoclástica al igual que denosumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une específicamente al RANKL, un mediador de la actividad osteoclástica, inhibiendo la formación, supervivencia y activación de los osteoclastos (14) (15).

La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) ha editado recientemente una serie de recomendaciones para pacientes con osteoporosis (tabla 2).

Tabla 2 Recomendaciones para cribado y tratamiento de la osteoporosis de la Fundación Nacional para Osteoporosis en Estados Unidos (NOF)

La NOF recomienda evaluar la densidad mineral ósea en:

- Hombres con edad superior o igual a 70 años.
- Adultos con una condición, (por ejemplo artritis reumatoide) o en curso de un tratamiento asociado con disminución de masa mineral ósea.
- Cualquier paciente considerado para tratamiento farmacológico de la osteoporosis.

La NOF recomienda tratamiento en:

- hombres de edad superior o igual a 50 años que cumplan cualquiera de los siguientes criterios:
 - una fractura vertebral o de cadera
 - T-score menor o igual a -2.5 en cuello femoral o vértebra lumbar tras descartar otras causas.
 - Pérdida de masa ósea (T-score -1, -2.5 en cuello femoral o vértebra lumbar) y un riesgo de fractura de cadera a 10 años mayor o igual al 3%, o un riesgo de fractura mayor osteoporótica a 10 años mayor o igual al 20% estimado con FRAX.

En resumen, la NOF recomienda realizar cribado de osteoporosis a todos los pacientes que tengan algún factor de riesgo. Hay que destacar que en este grupo se incluyen todos los hombres de más de 70 años. Por lo que respecta al tratamiento, recomienda una ingesta adecuada, por dieta o con suplementos, de calcio y vitamina D. Finalmente recomienda medidas terapéuticas para la osteoporosis en pacientes de más de 50 años con resultados de DXA y/o FRAX sugerentes de que la pérdida de masa ósea pueda representar un problema clínicamente significativo en el futuro. Del mismo modo, las guías clínicas de la Sociedad Europea de Urología también incluyen la recomendación de realizar estudio de la densidad mineral ósea con DXA en los pacientes tratados con TDA (16).

Nos parece recomendable realizar una evaluación del estado de la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura con DXA previa al inicio de la TDA, otra a los 6 meses, otra al año y, posteriormente, realizar una monitorización periódica de la misma. El intervalo de repetición la DXA durante la TDA no está definitivamente establecido en la literatura, pero una buena opción es la realización de la misma con periodicidad anual, a partir del primer año en general, y acortarlo de forma individual según las necesidades del paciente, en el caso de que se aprecie una disminución significativa en la densidad mineral ósea.

JUSTIFICACIÓN

Los estrógenos inhiben la resorción ósea, mientras que los andrógenos promueven la formación ósea. La alteración en el equilibrio entre estos mecanismos por el BAT en pacientes con cáncer de próstata conduce a una elevación del riesgo de pérdida de DMO. Los pacientes con un estado hipogonadal severo secundario al tratamiento con BAT presentan disminución importante de la DMO y deterioro severo de la arquitectura ósea, esto se explica por el aumento de resorción ósea, pero no la formación de hueso, medido por los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

El riesgo de nuevas fracturas osteoporóticas en pacientes con TDA se incrementa con la duración del tratamiento. La incidencia acumulada de fractura es de casi 50% a los 9 años después de orquiectomía. También existe un incremento del riesgo de fractura en pacientes con TDA y su relación con el número de dosis de análogos recibidos durante los primeros doce meses de tratamiento.

Las fracturas óseas pueden ocurrir en distintos sitios y de cierta manera depende del tiempo de tratamiento. Después de un año de tratamiento la densidad mineral ósea (DMO) disminuye 1.8 a 3.9% en la cadera y 5.3 a 10% en el radio. Después de 18 meses de tratamiento la DMO disminuye 7.1% en la columna lumbar y 6.6% en cuello femoral.

La edad, en los hombres, está relacionada con un descenso en los niveles de testosterona y estradiol, que resulta en un descenso anual de la masa ósea alrededor del 1%. Aproximadamente del 15 al 30% de los hombres tiene

osteopenia y osteoporosis antes de iniciar el tratamiento con TDA. Una vez iniciada la TDA, el riesgo de fractura de cadera va aumentando de forma progresiva desde el primer año.

Como ya hemos comentado, la pérdida de masa ósea durante el curso de la TDA se inicia desde el primer año, periodo en el cual esta pérdida es más intensa y posteriormente se mantiene con un ritmo menor. Se ha demostrado una disminución progresiva de masa ósea durante toda la duración del tratamiento, hasta el punto que tras 10 años de tratamiento la tasa de osteoporosis es de aproximadamente 80%.

HIPOTESIS

- 1.- El bloqueo androgénico total (BAT) disminuye la densidad mineral ósea (DMO).
- 2.- El riesgo de fractura ósea no metastásica en pacientes con BAT aumenta con la duración del tratamiento.
- 3.- El grado histológico del cáncer de próstata se relaciona con el riesgo de fractura no metastásica en pacientes con BAT.
- 4.- El índice de masa corporal se relaciona con el riesgo de fractura no metastásica en pacientes con BAT.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar de manera retrospectiva el impacto que tiene el bloqueo androgénico total (BAT) en la salud ósea de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Objetivos específicos.

- 1.- Determinar la afectación de la salud ósea mediante densitometría ósea en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en tratamiento con bloqueo androgénico total (BAT).
- 2.- Determinar el riesgo de fractura a 10 años mediante la herramienta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – OMS).
- 3.- Determinar el riesgo específico de fractura de cadera y fractura mayor.
- 4.- Determinar la relación del índice de masa corporal (IMC) y del grado histopatológico del cáncer de próstata con el riesgo de fractura.
- 5.- Buscar en diferentes bibliografías el impacto de afectación de la salud ósea en la supervivencia específica de pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con BAT.

DISEÑO, MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de 42 pacientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con diagnóstico de cáncer de próstata en tratamiento con bloqueo androgénico total. Todos los pacientes se valorarán con densitometría ósea de control y con la herramienta FRAX para determinar el riesgo de fractura ósea no metastásica.

Muestreo

Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado en tratamiento con bloqueo androgénico total por recurrencia bioquímica de la enfermedad o como neoadyuvancia.

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata.
- 2.- Pacientes con más de 6 meses de tratamiento con bloqueo androgénico total (BAT).
- 3.- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado.
- 4.- Densitometría ósea dentro de parámetros normales al momento de iniciar el tratamiento con BAT.
- 5.- Pacientes con adecuado cumplimiento del tratamiento con BAT.

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes con menos de 6 meses de tratamiento con bloqueo androgénico total (BAT).
- 2.- Pacientes con evidencia de enfermedad metastásica.
- 3.- Pacientes con densitometría ósea fuera de parámetros normales (osteopenia u osteoporosis).
- 4.- Pacientes con factores predisponentes de osteoporosis secundaria tales como alcoholismo, tabaquismo, enfermedad osteoarticular inflamatoria, ingesta de glucocorticoides, antecedente de fractura mayor, entre los mas importantes.
- 5.- Pacientes con inadecuado apego al tratamiento con BAT.

Criterios de eliminación

Ninguno.

Metodología

Recolección de datos de expedientes de pacientes del servicio de Urología en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Se valorará la salud ósea de los pacientes con la Densitometría Ósea, considerado como el método de elección para la cuantificación de la pérdida de masa ósea, recomendada en 1994 por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, como el mejor método para realizar esta determinación.

Se utilizará la herramienta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – OMS) generada recientemente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que

ofrece el riesgo de fractura osteoporótica de un paciente en base a una serie de características clínico – epidemiológicas.

Variables

1.- Riesgo de fractura ósea (%): Porcentaje del riesgo que presenta un paciente de presentar pérdida de la continuidad normal de la sustancia ósea.

2.- Densidad mineral ósea (kg/m³): Medida de la cantidad de minerales (por lo general calcio y fósforo) que contiene cierto volumen de hueso.

3.- Densitometría ósea: Es una prueba para determinar la densidad mineral ósea. Se expresan en dos medidas: T – score y Z – score, que indican la cantidad de densidad mineral del hueso variando el promedio.

4.- Estadio clínico (TNM): Sistema de clasificación para evaluación del grado extensión tumoral, presencia de ganglios linfáticos positivos y presencia de metástasis a distancia por el tumor.

5.- Cáncer de próstata localmente avanzado: Presencia de adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular o de vesículas seminales, sin invasión linfática y sin metástasis. cT3, Nx – N0, Mx – M0.

6.- Cáncer de próstata localizado: Presencia de adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática, sin invasión linfática y sin metástasis. cT1 – T2, Nx – N0, Mx – M0.

Consideraciones éticas

El proyecto se ajusta a las normas éticas institucionales y los Comités de Ética pertinentes, en acuerdo con la Ley General de Salud en materia de Investigación, considerándose un estudio de riesgo mayor al mínimo. El

estudio también esta en acuerdo con los Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki.

Recursos Materiales

Expedientes clínicos de pacientes del servicio de Urología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, reportes de resultados de estudios realizados.

RESULTADOS

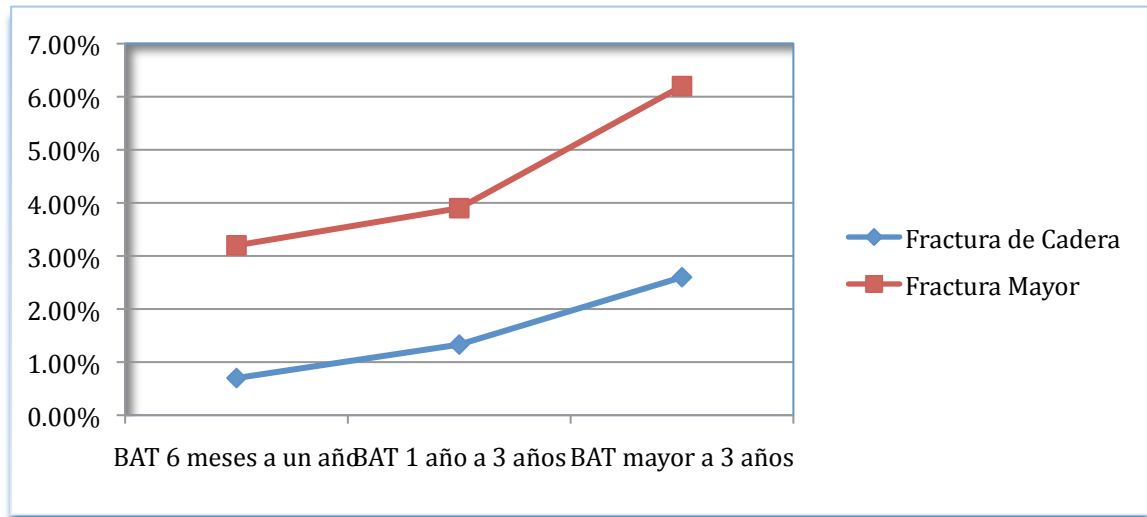
Se evalúan 42 pacientes (n=42) con diagnóstico de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado en tratamiento con bloqueo androgénico total por recurrencia bioquímica de la enfermedad o como neoadyuvancia, con una media de edad de 70 años (55-83).

Los pacientes se encontraban en las siguientes etapas clínicas: EC I a IIB (n=12) y EC III (n=30).

Los pacientes se dividieron en tres grupos dependiendo del tiempo en el cual estuvieron sometidos a BAT, de 6 meses a un año (n=8), 1 año a 3 años (n=26) y mayor a 3 años (n=8) con un riesgo de fractura a 10 años de cadera de 0.7%, 1.3%, 2.6% y fractura mayor 3.2%, 3.9%, 6.2% respectivamente utilizando la herramienta FRAX y se encontró correlación lineal y asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de BAT con el riesgo de fractura a 10 años.

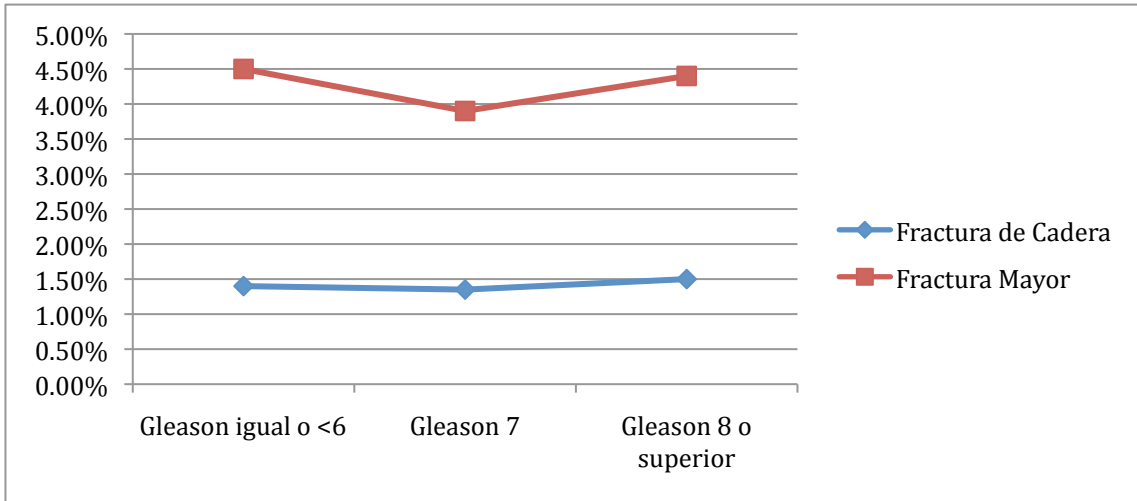
Tempo BAT	Fractura de cadera	Fractura mayor
6 meses – 1 año (n = 8)	0.7%	3.2%
1 año – 3 años (n = 26)	1.33%	3.9%
≥ 3 años (n = 8)	2.6%	6.2%

Análisis estadístico: p=0.0036 (Correlación de Pearson → r=0.8832) - **Estadísticamente significativa.**

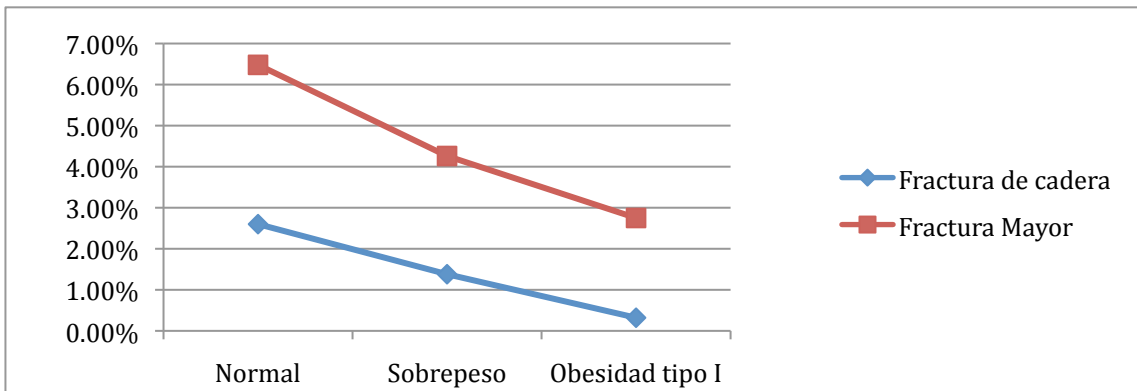


También se observaron otros dos subgrupos dependiendo del grado histopatológico de la enfermedad dividiéndolos por Gleason, menor o igual a 6 (n=14), 7 (n=8), mayor o igual a 8 (n=22) con riesgo de fractura a 10 años de cadera de 1.4%, 1.35%, 1.5% y de fractura mayor 4.5%, 3.9%, 4.4% respectivamente utilizando la herramienta FRAX y dependiendo del índice de masa corporal (IMC) normal (n=14), sobrepeso (n=20), obesidad tipo I (n=8) con riesgo de fractura a 10 años de cadera de 2.6%, 1.38%, 0.32% y fractura mayor 6.48%, 4.26%, 2,75% respectivamente también con herramienta FRAX.

Gleason	Fractura de cadera	Fractura mayor
≤ 6 (n =14)	1.4%	4.5%
7 (n = 8)	1.35%	3.9%
≥ 8 (n = 22)	1.5%	4.4%



IMC	Fractura de cadera	Fractura mayor
Normal (n = 14)	2.6%	6.48%
Sobrepeso (n = 20)	1.38%	4.26%
Obesidad tipo I (n = 8)	0.32%	2.75%



DISCUSIÓN

En nuestro estudio podemos observar la relación que existe entre el tiempo de tratamiento con Bloqueo androgénico total y la pérdida de la densidad mineral ósea, aumentando así el riesgo de fractura a 10 años utilizando la herramienta FRAX y observando una correlación lineal y asociación estadísticamente significativa. En los subgrupos en los que se evalúa el grado histopatológico con la escala de Gleason y el índice de masa corporal (IMC) en relación a riesgo de fractura observamos que no existió correlación estadística, además de que el riesgo de fractura fue inversamente proporcional a un mayor IMC.

La implementación de cambios en el estilo de vida podría ayudar a prevenir la pérdida de densidad mineral ósea en todos los pacientes con cáncer de próstata que recibían ADT. Los bisfosfonatos han demostrado tener un beneficio clínico. Estos agentes difieren en sus perfiles de eficacia y toxicidad entendiéndose los bisfosfonatos disminuyen o previenen la pérdida de la densidad mineral ósea y el ácido zoledrónico también puede aumentarla disminuyendo también las fracturas en hombres con enfermedad metastásica.

CONCLUSIÓN

La osteoporosis es un problema clínico muy frecuente y puede generar morbi-mortalidad significativa en los pacientes que la padecen. La terapia de deprivación androgénica, tratamiento de elección en muchos pacientes afectos de cáncer de próstata, está relacionada con una pérdida progresiva de masa ósea que puede conducir a osteoporosis. Así los urólogos, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas de la European Association of Urology, debemos llevar a cabo una cuidadosa vigilancia de la salud ósea de nuestros pacientes en curso de TDA, para poder obtener un diagnóstico precoz e instaurar las medidas generales y/o terapéuticas apropiadas, en caso necesario.

REFERENCIAS

- 1.- *Pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a privación androgénica.* J. Morote, J. Planas. *Actas Urológicas Españolas.* 1 de de 2011; 35 (4):232-239.
- 2.- *Bone Health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.* James A. Eastham. From the department of urology, Memorial Sloan – Katerring Cancer Center, New York, New York. *Review Articles.*
- 3.- *Guía clínica sobre el cáncer de próstata.* A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason. *European Association of Urology* 2010.
- 4.- *Bloqueo androgénico total en cáncer de próstata: revisión de la literatura.* Arroyo-kuribeña Juan Carlos, Soto-Vega Elena, Muñoz-Pérez Elena, Contreras Jose Manuel, Varela-Cabrera Jose Alejandro. *Rev Mex Urol* 2012;72(4):182-196.
- 5.- *Complicaciones generales de la ablación androgénica, Tratamiento hormonal del cáncer de próstata.* Tomo3. Págs 3089-3090. *Campbell – Walsh Urologia.*
- 6.- *Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham Jr SD, Bone fractures associated with luteinizing hormone – relasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma.* *Cancer.* 1997;79: 545 – 50.
- 7.- *Hussain SA, Weston R, Stepheson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy X-Ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation.* *BJU int.* 2003;92:69– 4.
- 8.- *Yoneda T, Hiraga T. Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis.* *Biochem Res Commun.* 2005;328:679 – 87.
- 9.- *Assesment of fracture risk and its aplication to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group.* *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
- 10.- *Morote J. Planas J. Raventós C, Placer J, Encabo G. Axial versus peripheral DXA scan to asses osteoporosis in prostate cancer patients.* *J Urol.* 2010; 183(4) Suppl 335. (*Annual Meeting Proceedings: Abstract 858*).
- 11.- *Saylor PJ, Kaufman DS, Michaelson MD, Lee RJ, Smith MR. Application of a fracture risk algoritm to men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer.* *J Urol* 2010; 183:2200 – 5.

12.- Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol*. 2002;168:1005—7.

13.- Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology*. 2004;64:1182—6.

14.- Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003;169: 2008—12.

15.- Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1038—42.

16.- Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. 2010. Guidelines on prostate cancer. Disponible en: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>.