

TESIS DOCTORAL

Alteraciones del metabolismo fosfocálcico y óseo en cáncer de próstata bajo supresión androgénica: Utilidad de los marcadores de recambio óseo para diagnóstico de osteoporosis

Autor: Esther Martínez Cuenca

Directores: Juan Morote Robles

Manuel Armengol Carrasco

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2012

A mi abuelo Juan,
que siempre confió en mi

A mis padres y mi hermana, mi
referente y mi apoyo en la vida

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Morote Robles por su estímulo científico constante durante la residencia y para la realización de esta tesis, así como el tiempo invertido.

Al Dr. Manuel Armengol por las facilidades que me ha dado para llevar a buen término esta tesis.

A mis compañeros de residencia en el Vall d'Hebron, por lo que me han enseñado y ayudado, y por formar parte de uno de los mejores periodos de mi vida.

A los amigos que me han apoyado incondicionalmente en todo momento, Marta, Toño y Eduardo.

Finalmente al Dr. Salvador Arlandis, por los cambios introducidos en la tesis y en mi vida. Las palabras no pueden reflejar mis sentimientos.

ABREVIATURAS

- CTX: C-telopéptido
- DE: desviación estándar
- DMO: densidad mineral ósea
- DPIR ó UPIR: deoxipiridolina en orina
- FACT: fosfatasa ácida tartrato resistente
- FAO: fosfatasa alcalina ósea
- FAT: fosfatasa alcalina total
- HBP: hiperplasia benigna de próstata
- IC 95%: intervalo de confianza de la media al 95%
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- ISCD: International Society for Clinical densitometry
- LHRH: factor de liberación hormona luteínica
- NOF: National Osteoporosis Foundation
- NTX ó UNTX: telopéptido N-terminal en orina
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: odds ratio
- PICP: propéptido carboxiterminal del procolágeno I
- PINP: propéptido aminoterminal del procolágeno I
- PRR: prostatectomía radical
- PSA 0: PSA previo a hincar tratamiento
- PSA 1: PSA en el momento de iniciar estudio
- PTH: paratohormona
- PYD: piridolina
- SA: supresión androgénica
- SCa: calcio sérico
- SP: fósforo sérico
- TC: tomografía computadorizada
- UCa: calcio urinario

- UP: fósforo urinario
- vit. D3: vitamina D3
- VPP: valor predictivo positivo
- VPN: valor predictivo negativo

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. Introducción al cáncer de próstata	15
1.2. Metabolismo fosfocálcico.....	18
1.2.1. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico.....	20
1.2.2. Metabolismo fosfocálcico en edad avanzada	20
1.2.3. Metabolismo fosfocálcico en cáncer de próstata.....	21
1.3. Metabolismo óseo	24
1.3.1. Metabolismo óseo y cáncer de próstata	26
1.4. Osteoporosis en varones	28
1.4.1. Deficiencias vitamínicas en la osteoporosis	29
1.4.2. Osteoporosis por la edad	30
1.4.3. Osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata	32
1.4.4. Osteoporosis en cáncer de próstata sometido a supresión androgénica.....	33
1.5. Marcadores de recambio óseo.....	35
1.5.1. Marcadores de formación ósea.....	36
1.5.2. Marcadores de reabsorción ósea.....	37
1.5.3. Características y usos de los marcadores de recambio óseo.....	39
1.5.4. Marcadores en metástasis óseas por cáncer de próstata	40
1.5.5. Marcadores de recambio óseo en el diagnóstico de osteoporosis....	43
1.6. Fracturas óseas	47
1.6.1. Fisiopatología ósea general.....	47
1.6.2. Fracturas óseas en varones	47
1.6.3. Fracturas osteoporóticas en varones por supresión androgénica	48

1.6.4. Prevención y tratamiento del riesgo de fractura por supresión androgénica	51
1.7. Consideraciones específicas sobre los marcadores de recambio óseo y el cáncer de próstata	56
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	61
3. MATERIAL Y MÉTODOS	67
3.1. Pacientes	69
3.2. Métodos	72
3.2.1. Cuantificación de la densidad mineral ósea.....	72
3.2.2. Determinaciones analíticas	74
3.2.3. Análisis estadístico	80
4. RESULTADOS.....	83
4.1. Análisis de la pérdida de masa ósea	85
4.1.1. Osteoporosis en función de supresión androgénica	85
4.1.2. Evolución de la prevalencia de osteoporosis y osteopenia con el tiempo	86
4.2. Metabolismo fosfocálcico en cáncer de próstata	87
4.2.1. Metabolismo fosfocálcico y supresión androgénica	87
4.2.2. Metabolismo fosfocálcico y diagnóstico densitométrico	92
4.2.3. Metabolismo fosfocálcico y Osteoporosis.....	96
4.2.4. Metabolismo fosfocálcico y densitometría anormal	100
4.3. Marcadores de recambio óseo y cáncer de próstata	104
4.3.1. Marcadores de recambio óseo y supresión androgénica.....	105
4.3.2. Marcadores de recambio óseo y diagnóstico densitométrico	108
4.3.3. Marcadores de recambio óseo y Osteoporosis.....	112
4.3.4. Marcadores de recambio óseo y densitometría anormal.....	116

4.4. Eficacia de los marcadores de recambio óseo en el diagnóstico de baja densidad mineral ósea y osteoporosis.....	119
4.4.1. Eficacia para diagnóstico de densitometría anormal	120
4.4.2. Eficacia para diagnóstico de osteoporosis	122
4.5. Análisis del valor predictivo de los marcadores de recambio óseo	125
4.5.1. Marcadores de recambio óseo como factores predictores de densitometría anormal.....	126
4.5.2. Marcadores de recambio óseo como factores predictores de osteoporosis.....	127
4.5.3. Fosfatasa alcalina ósea como predictor de alteraciones de densitometría mineral ósea	127
4.5.4. Fosfatasa alcalina ósea como predictor de densitometría mineral ósea anormal	129
4.5.5. Fosfatasa alcalina ósea como predictor de osteoporosis	130
5. DISCUSIÓN.....	131
6. CONCLUSIONES.....	159
7. BIBLIOGRAFÍA	163

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción al cáncer de próstata

El carcinoma de próstata pertenece, en los países desarrollados, a uno de los tres cánceres más frecuentes en incidencia y causa de mortalidad (1). En Estados Unidos en 2012 será el primer cáncer en aparición de casos nuevos, aproximadamente el 29%, y el 2º como causa de muerte. En Europa supone aproximadamente el 11% de los cánceres desarrollados en varones, donde la tasa de mortalidad se aproxima al 10% del total de muertes por cáncer (2). Del 75% al 90% de los casos se diagnostican en varones mayores de 65 años (2,3). Cuando nos circunscribimos a España en particular, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), el cáncer de próstata es el 2º tipo de cáncer en importancia de los hombres (4).

El tratamiento hormonal en el cáncer de próstata se ha utilizado para disminuir la actividad de los andrógenos (5), consiguiendo una reducción de los síntomas en alrededor del 70-80% de los pacientes afectados de cáncer de próstata (6). También se ha observado una disminución de las metástasis en pacientes con neoplasia en estadio avanzado (7). Sin embargo, la mayoría de estos tumores progresan en un periodo de 2 años a pesar del tratamiento hormonal, pasando a ser considerados hormonorresistentes (6).

Los andrógenos desempeñan un papel esencial en la salud de los varones. La testosterona es necesaria para el normal desarrollo masculino, mineralización ósea, función sexual, etc. De ahí que la supresión androgénica no sólo provoque supresión del crecimiento tumoral, sino también efectos secundarios no deseados. A corto plazo, cabe destacar sofocos y disminución de libido, que afectan negativamente a la calidad de vida (5). A largo plazo, la supresión androgénica provoca pérdida de masa muscular y disminución de la densidad mineral ósea (DMO), siendo estas alteraciones más difíciles de detectar (8).

Como hemos comentado, una de las funciones de los andrógenos es participar en el metabolismo óseo, tal y como se recoge en varios estudios realizados al respecto (8,9-16). En un estudio, Moyad (11) observó que la supresión androgénica tendía a reducir la DMO del 3-10% por año, pudiendo causar osteoporosis. Además del riesgo de sufrir osteoporosis debido a la supresión androgénica, también el cáncer de próstata por sí mismo es un factor de riesgo significativo para la disminución de la DMO, y por tanto para poder sufrir osteoporosis (17). Se ha observado que un número significativo de varones diagnosticados de cáncer de próstata avanzado, tienen osteoporosis y osteopenia antes de iniciar la supresión androgénica (17,18,19-22).

El efecto del cáncer de próstata sobre el tejido óseo es complejo (23). Por una parte, el carcinoma prostático metastásico tiene como órgano diana específico el hueso (12), lo que conlleva una alteración anatomofuncional por la ruptura de la remodelación fisiológica ósea que las células cancerígenas provocan; el hueso carecerá de la estructura fisiológica y fuerza normales, al mismo tiempo que puede aparecer dolor severo hasta en dos tercios de los pacientes (24). Por otra parte, el cáncer de próstata provoca alteraciones en el metabolismo fosfocálcico, causando pseudohiperparatiroidismo, que a su vez interfiere en el remodelamiento óseo fisiológico (17,25).

Así pues, el cáncer de próstata en sí mismo y su tratamiento provocan alteraciones del metabolismo óseo que pueden acabar en osteoporosis clínicamente significativa. De ahí la importancia del diagnóstico precoz de osteoporosis mediante métodos mínimamente invasivos, como podría ser la utilización de marcadores bioquímicos de recambio óseo.

Los marcadores bioquímicos de formación ósea más frecuentemente utilizados son fosfatasa alcalina (incluye la isoenzima ósea), osteocalcina y péptidos del procolágeno I. Los de reabsorción son calcio urinario, fosfatasa ácida (incluye la isoenzima tartrato resistente), hidroxiprolina, fragmento N-terminal del colágeno I, fragmento C-terminal del colágeno I, piridolina, y

deoxipiridolina. Estos marcadores, que se mantienen estables tras la tercera década de la vida (8), proporcionan una nueva y potencialmente importante herramienta clínica para la valoración y monitorización del metabolismo óseo (26).

La importancia de la osteoporosis radica en el aumento del riesgo de fracturas óseas que conlleva (27), siendo las fracturas de cadera la complicación más grave de la osteoporosis, con enormes consecuencias para la salud pública (28) debido a la importante morbilidad y mortalidad que provocan en la población anciana. Además el incremento de la población anciana ha generado un aumento de la prevalencia de osteoporosis (27). También hay que tener en cuenta que la morbilidad tras fracturas por osteoporosis es más grave y la mortalidad más común en hombres que mujeres (12,19,29,20,30).

Debido a la importancia y aumento en el número de complicaciones derivadas de la osteoporosis, sería deseable disponer de algún método accesible en la práctica clínica diaria que permitiera poder diagnosticar aquellos pacientes con riesgo de sufrir osteoporosis, y en consecuencia, con riesgo elevado de sufrir fracturas. Para ello se han estudiado las sustancias implicadas en el proceso de remodelación ósea con el fin de conocer su evolución en los procesos patológicos que implican al esqueleto.

1.2. Metabolismo fosfocálcico

El calcio y el fósforo son minerales presentes en el plasma y que forman parte de la matriz mineral sólida ósea (31). Su concentración influye en la tasa de formación de la fase mineral del hueso, por lo que es importante conocer su metabolismo.

Calcio

Más del 98% del calcio del organismo se localiza en el hueso, pero sólo el 0.5% del mismo es intercambiable, por lo que a nivel óseo es un elemento bastante estable. El resto del calcio (2%) se localiza a nivel plasmático en diferentes formas:

- Como calcio libre: supone aproximadamente la mitad del calcio plasmático, al no estar unido a proteínas será el calcio intercambiable, (es decir el único fisiopatologicamente activo).
- En forma de calcio unido a proteínas.
- Como complejos difusibles: representación escasa, 5-15%, forman complejos de sustancias como citrato o fosfato.

A nivel glomerular se filtra el calcio plasmático no fijado a las proteínas (que será el calcio libre y el de los complejos difusibles). Esto supone el 60% de todo el calcio plasmático, reabsorbiéndose posteriormente el 96-98% de la carga filtrada. Debido a esta alta tasa de reabsorción, la eliminación urinaria de calcio es escasa, permaneciendo la cantidad del mismo en plasma bastante estable (al igual que en el hueso). La paratohormona (PTH), inhibe la reabsorción del calcio a nivel del túbulo proximal (32), y ante deficiencias del mismo, lo moviliza de otros depósitos.

Los niveles plasmáticos de calcio se mantienen relativamente estables por el mecanismo de reabsorción renal, pero también contribuyen a mantener esta estabilidad el intestino y el hueso, mediante los siguientes mecanismos:

- Absorción de calcio a nivel intestinal, la cual se ha visto que disminuye con la edad (31).
- Aumento de la reabsorción ósea, mecanismo que se activa cuando se produce una depleción de calcio en el líquido extracelular.

En conclusión, en condiciones normales, los niveles de calcio son bastante estables en plasma debido a la reabsorción renal, y cuando se necesita regular su rango ante cualquier eventualidad intervienen los mecanismos compensadores, la absorción intestinal y la reabsorción ósea, los cuales pueden ver alterada su función por otras causas. El intestino ve mermada su capacidad de absorción con la edad, y recordemos que el 90% de los cánceres de próstata se diagnostica en varones mayores de 65 años (3), por lo que en este grupo de población será el hueso el mecanismo más importante de regulación de los niveles plasmáticos de calcio.

Fósforo

El 85% del fósforo total se localiza en el hueso, del fósforo plasmático sólo un 12% está unido a proteínas, por tanto el resto será filtrable (31).

El fosfato inorgánico del plasma se filtra en un 80-90% a nivel glomerular, y de la carga filtrada un 80-97% es reabsorbido (32). Esta elevada reabsorción consigue mantener niveles estables en plasma, y del mismo modo que ocurría con el calcio, la PTH inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal.

En el caso del fósforo, el riñón es el órgano que ejerce el control principal sobre su economía, y será el que actúe ante cualquier eventualidad que altere sus niveles plasmáticos.

1.2.1. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico

En condiciones normales el equilibrio del metabolismo fosfocálcico se mantiene en parte debido a la alta tasa de reabsorción tubular renal de calcio y fósforo, y en parte a la absorción intestinal y reabsorción ósea, que son los otros mecanismos encargados de mantener dicho equilibrio. Esta estabilidad puede verse alterada por determinadas circunstancias, de todas ellas, nos interesa el efecto del cáncer de próstata en dicho metabolismo y la edad, por cuanto el cáncer de próstata aparece a edades avanzadas (3).

1.2.2. Metabolismo fosfocálcico en edad avanzada

En las décadas extremas de la vida se ha observado una disminución del calcio sérico, lo que conlleva un hiperparatiroidismo secundario (aumento de PTH secundario a hipocalcemia). Ya hemos apuntado anteriormente que la PTH se encarga de movilizar el calcio de otros depósitos cuando hay una deficiencia del mismo; por tanto esta elevación de PTH provoca un aumento de la reabsorción ósea, mecanismo que permite obtener calcio de sus depósitos óseos pero a costa de producir una pérdida de masa ósea que puede desembocar en una osteopenia severa (33).

Esta hipocalcemia a edad avanzada es debida en parte a que la absorción intestinal de calcio disminuye con la edad (31). Además de una disminución de la absorción del calcio con la edad, otra causa que acrecienta este problema es la alteración en la dieta proteica, es común en personas mayores una dieta hipoproteica que predispone a la hipocalcemia, empeorando la ya deficitaria absorción intestinal de calcio, pues éste precisa estar unido a proteínas para su absorción. Kerstetter et al (34), observaron que los pacientes cuya ingesta proteica estaba por debajo de 0.8 g/Kg. presentaban también una reducción en

la absorción intestinal de calcio, una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y aumento de la tasa de pérdida ósea.

1.2.3. Metabolismo fosfocálcico en cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el tumor que más comúnmente produce metástasis osteoblásticas. El hueso se encarga del equilibrio del metabolismo fosfocálcico (31), por lo que metástasis a dicho nivel podrían alterar el mecanismo encargado de dicho equilibrio.

También se ha observado que ciertas sustancias producidas por el cáncer de próstata influyen en el metabolismo fosfocálcico. Existen factores que influyen en el transporte renal del fósforo, y que han sido detectados en las células del cáncer de próstata (35):

- Factor de crecimiento insulina tipo I (IGF-I)
- Factor de crecimiento y transformación beta (TGF-beta)
- Proteína relacionada con PTH

Casado et al. (36), en un trabajo que buscaba factores relacionados con la formación de lesiones osteoblásticas o que actuaran como mediadores de las mismas, hallaron que las células del cáncer de próstata producen varias sustancias implicadas tanto en la formación de dichas lesiones, como en el transporte renal del fósforo, entre ellas estaban las anteriormente mencionadas y también estos otros factores:

- Factor de crecimiento y transformación beta (TGF-beta)
- Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)
- PSA
- Endotelina-1
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

Por tanto existen una serie de sustancias producidas por el tumor prostático que además de su función mediadora en el cáncer, también actúan regulando el fósforo a nivel renal, y que pueden producir alteraciones del fósforo.

Hipofosfatemia:

El cáncer de próstata puede provocar síndrome de osteomalacia hipofosfatémica inducida por tumor (37,38), también aparece hipofosfatemia en el síndrome de hambre del hueso, donde se produce disminución del calcio sérico corregido con albúmina y disminución del fósforo sérico (39).

Como hemos comentado, el cáncer de próstata por sí mismo provoca alteraciones del calcio y fósforo a nivel sérico, lo más frecuente hipocalcemia e hipofosfatemia; cabe suponer que las alteraciones plasmáticas de calcio y fósforo podrían verse reflejadas a nivel óseo, debido a que estos iones son elementos constituyentes de la matriz mineral ósea. También hay que recordar que todas estas alteraciones se ven exacerbadas con la deprivación de hormonas sexuales, pues esta situación aumenta la sensibilidad del esqueleto a las propiedades de reabsorción ósea de la PTH (8,14), que tal y como hemos comentado, suele verse aumentada en el cáncer de próstata.

A continuación explicaremos los mecanismos implicados en las alteraciones del calcio. Según la literatura existente lo más frecuente es hallar hipocalcemia.

Hipocalcemia:

Es la alteración metabólica típica del carcinoma prostático (13). En el cáncer de próstata hay atrapamiento de calcio en el hueso con lo que

disminuye su nivel plasmático. Esto provoca un aumento de la PTH para movilizarlo de otros depósitos, conociéndose este fenómeno como “síndrome de hambre ósea” (12,13,17,40).

Se ha observado que los niveles de calcio plasmático bajan más en pacientes con metástasis óseas por el desbalance del recambio óseo (41). Este desbalance provoca un peor mecanismo de regulación del equilibrio del calcio sérico (recordemos que el hueso era uno de los mecanismos encargados de su equilibrio). Muestra de ello es un estudio de Murray et al. (25) que comprobó que el calcio era más bajo en pacientes con metástasis óseas que sin ellas. Se considera que la metástasis en el cáncer de próstata es el fenómeno primario que induce hipocalcemia, al atrapar calcio en el hueso, y secundariamente hiperparatiroidismo compensatorio, con la consiguiente cascada de alteraciones descritas anteriormente. Esto explica que la hipocalcemia se observe con más frecuencia en pacientes con cáncer de próstata avanzado (25,42).

Como la PTH también disminuye la reabsorción tubular del calcio, su aumento en el síndrome de hambre ósea conlleva una disminución del calcio sérico. Por otra parte el aumento de PTH produce una disminución de la eliminación de calcio en orina para compensar, que se demuestra en el descenso de la relación Ca/Cr en orina (U Ca/Cr). Estos dos mecanismos, mediados por PTH pero contrapuestos, provocan que a veces encontremos niveles normales de calcio.

Hipercalcemia:

Según algunos estudios la hipercalcemia sintomática sólo aparece en <1% de los pacientes con cáncer de próstata (13,40). No obstante hay trabajos que han hallado una predominancia de la hipercalcemia, y aumento también de la relación en orina Ca/Cr (43,44). Al observar tumores que provocan hipercalcemia, se descubrió la proteína relacionada con PTH, un péptido

producido por el tejido tumoral que es el principal factor patogénico implicado en la hipercalcemia asociada a neoplasias, incluido el carcinoma de próstata (45).

Las diferencias encontradas en los niveles plasmáticos de calcio en los diversos estudios puede deberse a los distintos métodos de medición. Recordemos que había 3 tipos de calcio plasmático, uno de ellos unido a proteínas. De hecho, el porcentaje de hipocalcemias se reduce si en lugar del calcio total se mide sólo el calcio ionizado (calcio libre) (46).

1.3. Metabolismo óseo

El hueso es un tejido dinámico sometido a modificación continua a lo largo de la vida. La remodelación ósea es un proceso que supone la reposición del tejido óseo, regulado principalmente por factores generados a nivel local, y su propósito consiste en reparar el hueso dañado, eliminar el hueso viejo y facilitar las respuestas del esqueleto a los cambios en sus necesidades.

El metabolismo óseo o remodelación ocurre en la superficie del hueso, en lugares específicos llamados unidad de metabolismo óseo. Los osteoblastos controlan la formación ósea y a su vez la actividad de los osteoclastos, siendo éstos los responsables de iniciar el proceso. La remodelación ósea se produce como sigue: los osteoclastos erosionan el hueso formando una depresión llamada laguna de Howship, al mismo tiempo producen unas sustancias, entre ellas la osteoprotegerina (13), las cuales estimulan la llegada posterior de osteoblastos, estos osteoblastos recién llegados se depositan en las zonas erosionadas y reponen la matriz ósea. Este tejido formado que aún no es hueso, se denomina osteoide; algunos de los osteoblastos depositados quedan atrapados en dicha matriz ósea, formando los osteocitos (26). El acoplamiento de estos 2 procesos es esencial para el equilibrio óseo.

La estructura ósea está formada por 2 componentes, uno orgánico y otro mineral (31):

a) matriz orgánica, cuyos integrantes son:

- colágeno tipo I, forma el 90-95% de la matriz orgánica
- proteínas, entre ellas la proteína ósea Gla u osteocalcina.

b) matriz mineral sólida, formada por:

- calcio
- fósforo
- otros iones

El colágeno tipo I contiene terminaciones amino y carboxi que se unen a una porción helicoidal mediante los enlaces piridinium. Las terminaciones amino y carboxi también se denominan N-telopéptido (NTX) y C-telopéptido (CTX), respectivamente. La degradación del hueso por los osteoclastos, durante la fase denominada reabsorción, libera fragmentos NTX y CTX todavía unidos a porciones helicoidales por los enlaces piridinium. Posteriormente, una degradación adicional consigue que estos fragmentos se rompan finalmente en sus constituyentes. A continuación, mostramos en la figura 1 la estructura de las fibras de colágeno, según Christenson (26).

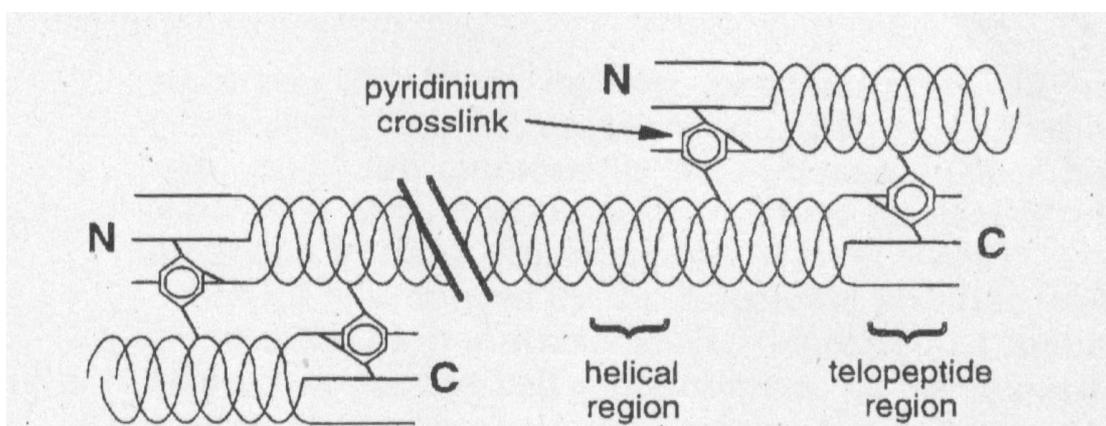


Figura 1. Fibras de colágeno con la disposición anteriormente descrita, tomado de Christenson RH.1997.

El ciclo óseo está formado por la fase de síntesis o formación ósea, en la que se deposita material inorgánico en la matriz orgánica, y la fase de reabsorción ósea, que determina la salida de iones calcio y fósforo hacia el espacio extracelular, reabsorbiéndose posteriormente la matriz orgánica; este proceso se inicia con los osteoclastos como hemos descrito anteriormente. Este ciclo tarda en completarse entre 60-120 días, de los cuales, la fase de reabsorción tarda de 7-10 días, y la formación ósea de 2-3 meses (47).

Hay 2 tipos de hueso (26):

- hueso cortical: supone el 80% del esqueleto, calcificado en un 80-90%, por tanto denso, y con relativa baja actividad metabólica.
- hueso trabecular: supone el 20% del esqueleto, sólo el 5-20% está calcificado.

1.3.1. Metabolismo óseo y cáncer de próstata

La actividad del cáncer de próstata a nivel del hueso es compleja (12,23). Por un lado las células del cáncer prostático provocan ruptura de la remodelación fisiológica ósea, con aumento de la reabsorción y formación ósea. Esto supone un exceso de hueso desorganizado (48) que conlleva una disminución de la fuerza o resistencia ósea, y por consiguiente es más proclive a sufrir eventos óseos, entre ellos las fracturas y dolor, con la consiguiente disminución en la calidad de vida. Se ha intentado establecer alguna relación entre la reabsorción ósea y el dolor óseo, ya que se ha observado que la administración de inhibidores de los osteoclastos mejora la sintomatología (12,24). La interferencia en el remodelamiento óseo fisiológico se traduce en un pseudohiperparatiroidismo (17), ya que el atrapamiento cálcico en los huesos y la subsiguiente hipocalcemia provocan como respuesta un aumento de PTH, como ya habíamos observado en el capítulo de metabolismo fosfocálcico.

Por otro lado las metástasis del cáncer de próstata tienen como órgano diana específico el hueso (12). Esto va a provocar una alteración de la fisiología del mismo, ya que además de existir formación y reabsorción ósea en el lugar de las metástasis, también se produce en el hueso alrededor de las mismas, y en el esqueleto libre de tumor (23). Estos hallazgos sugieren la existencia de otros factores actuantes y responsables de estas alteraciones a distancia, a parte de la lesión específicamente provocada por las metástasis.

Se cree que las metástasis del cáncer de próstata son el fenómeno primario que induce hipocalcemia e hiperparatiroidismo compensatorio, estableciéndose un círculo vicioso. La hipocalcemia provocada por el atrapamiento de calcio en el hueso por las metástasis hace que aumente la PTH, ésta genera degradación de la matriz ósea y liberación de sustancias estimulantes de la proliferación celular. Dichas sustancias a su vez, provocan estimulación y progresión del cáncer de próstata, con lo que se producen nuevos depósitos de calcio en las metástasis escleróticas (25), perpetuándose el proceso descrito.

A pesar del predominio de la formación ósea que se traduce en imágenes escleróticas en la radiografía, en las metástasis del carcinoma de próstata también hay aumento de la reabsorción ósea. La mayoría de las lesiones escleróticas son mixtas, ya que el exceso de actividad osteoblástica se acompaña a su vez de aumento de la actividad osteoclástica. Otro dato a tener en cuenta es que el exceso de hueso nuevo formado por la actividad osteoblástica se deposita lejos de los sitios de reabsorción ósea, formando imágenes de mayor densidad ósea, pero que no contribuyen a la fortaleza del esqueleto (13,48).

Hasta ahora sólo hemos hablado del síndrome de hambre ósea que se inicia con el atrapamiento de calcio en el hueso, como mecanismo responsable del aumento de la actividad osteoclástica, pero también existe otro mecanismo responsable de la misma, y es la pérdida ósea debida al supresión androgénica al que están sometidos algunos pacientes con cáncer de próstata.

En resumen, debido al cáncer de próstata o a su tratamiento, el esqueleto puede presentar por una parte metástasis (siendo lo típico una lesión osteoblástica), y por otra parte reducción de la masa ósea por unidad de volumen, la cual puede desembocar en baja densidad ósea e incluso en osteoporosis (30), que se traduce en una pérdida de la resistencia ósea.

Más adelante veremos que la pérdida ósea también aparece asociada al cáncer de próstata sin supresión androgénica.

1.4. Osteoporosis en varones

El diagnóstico de osteoporosis se establece a través de la medición de la densidad mineral ósea (DMO). En contraste a los extensos estudios existentes en mujeres, hasta hace pocos años no estaba claro cómo la DMO definía osteoporosis en varones, o su utilidad para predecir fracturas (15). Durante la conferencia celebrada por “The International Society for Clinical Densitometry” (ISCD) en 2005 en Vancouver se llegó a un consenso para diagnóstico de osteoporosis en varones, aceptándose también para varones, la definición existente de osteoporosis, hasta ese momento sólo para mujeres, establecida por la OMS en 1994.

Para la definición de osteoporosis se utiliza el “T-score”, que es el número de desviaciones estándar, por encima o por debajo, de la DMO de adultos jóvenes sanos. Se ha realizado una clasificación en función del “T-score” de las alteraciones de la DMO (49).

- DMO normal: cuando el “T-score” del paciente se sitúa entre +2.5 y -1 DE, con respecto a la media de varones jóvenes del mismo sexo y raza.
- Baja masa ósea o baja densidad ósea (actualmente se prefiere este término a osteopenia): cuando el “T-score” de la DMO se sitúa entre -1 y -2.5 DE, inclusive.

- Osteoporosis: “T-score” menor de -2.5 DE. Por tanto osteoporosis se define como 2.5 desviaciones estándar por debajo de la masa ósea de un adulto joven del mismo sexo.

Según la reunión de la ISCD en 2005, para el diagnóstico de osteoporosis en varones de 50 años o más, se utilizan las siguientes localizaciones de la DMO:

- Columna lumbar (se suelen medir L2-L4).
- Cadera total.
- Cuello femoral

El diagnóstico se establece utilizando la medición más baja encontrada en cualquiera de los anteriores lugares de medición mencionados, y es suficiente con que exista osteoporosis en una única localización para establecer el diagnóstico.

Se ha observado que la pérdida ósea es menor en el varón que en la mujer, quizá por ello no ha sido suficientemente valorada y existen menos estudios sobre osteoporosis en varones.

1.4.1. Deficiencias vitamínicas en la osteoporosis

En recientes estudios (26,33,37) se ha observado que existe un déficit de vitamina D3 en la población en general, y en particular, en pacientes con osteoporosis.

Ya se había observado que la deficiencia de vitamina D3 era un factor contribuyente para ciertas enfermedades metabólicas óseas y para ciertos cánceres, entre ellos, el cáncer de próstata. Así mismo, se ha observado que la depleción de vitamina D3 es uno de los factores contribuyentes para ser “no respondedor” a la terapia antiresortiva en pacientes con osteoporosis. Es

conocida la importancia de la vitamina D3 para la osteoporosis. El problema surge, al igual que inicialmente ocurría para el diagnóstico de osteoporosis en varones, al no existir consenso en la definición de deficiencia de vitamina D3.

Para llegar a un acuerdo respecto a los niveles de vitamina D3, un grupo de investigadores adscritos a la "National Osteoporosis Foundation" (NOF), realizaron un estudio en 2924 pacientes con osteoporosis, el 10% de ellos hombres (50). Hallaron que la media de vitamina D3 fue 24.6 ng/mL. Realizaron varios niveles de corte para la vitamina D3 para obtener el diagnóstico de deficiencia de vitamina D3, observando que el 15% de los pacientes tenía un nivel de vitamina D3 <15 ng/mL y hasta un 72% un nivel de vitamina D3 <30 ng/mL. Así mismo se observó, tal y como se esperaba, que existe una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D3 y de PTH. También se observó que no existían diferencias en los niveles de vitamina D3 entre hombres y mujeres.

Por tanto, estos autores proponen definir como deficiencia de vitamina D, niveles séricos de vitamina D3 <15 ng/mL, e inadecuada nutrición de vitamina D, niveles de vitamina D3 < 30 ng/mL. También sostienen que unos adecuados aportes de vitamina D3 previenen la pérdida de hueso, aumentan la densidad mineral ósea, y disminuyen las fracturas.

Actualmente se aconseja que todos los varones mayores, y en especial los sometidos a supresión androgénica deberían tener un nivel de vitamina D3 >30 ng/mL (51).

1.4.2. Osteoporosis por la edad

La osteoporosis consiste en reducción en la cantidad de hueso mineralizado en el esqueleto, con un T-score menor de -2.5. Este hueso así formado, que es de menor calidad, conlleva un aumento de la fragilidad del mismo y por tanto mayor riesgo de fracturas.

Se ha visto que hay un descenso en la formación ósea y un aumento en la reabsorción con la edad. Esta alteración es la que se produce en mujeres postmenopáusicas. Dentro de la osteoporosis involucional, es decir la que se da por una formación ósea deficitaria, existen 2 tipos (26).

- Tipo I: en mujeres en la postmenopausia.
- Tipo II: relacionada con la edad, en mujeres y hombres mayores de 70 años.

El gradual descenso en la reposición ósea asociado a la edad observado en varones es debido a una menor actividad osteoblástica. Los osteoclastos continúan realizando la laguna (Howship), es decir el proceso de reabsorción se mantiene, pero los osteoblastos no rellenan por completo las áreas erosionadas (16,26), existiendo por tanto un defecto de formación ósea.

Existe osteoporosis en varones sanos debido a los cambios que el hueso experimenta con la edad. Hasta ahora se creía que la causa más importante de pérdida ósea asociada a la edad en los hombres sanos era el déficit de formación ósea (16,26), pero en una reciente revisión de la osteoporosis en varones, Szulc et al. (52) observó que la reabsorción ósea aumenta, lenta pero progresivamente, a partir de los 60 años. Christenson (26) ha observado osteoporosis en una cuarta parte de los varones mayores de 50 años. Así pues, la edad es uno de los factores de riesgo para osteoporosis. En un estudio, Moyad (11) determinó que los varones deberían someterse a un cribado especial para osteoporosis después de los 65 años, a pesar de no tener otros factores de riesgo excepto edad avanzada. En la actualidad este tipo de estudios de criba sólo se realizan en mujeres, por lo que quizás se esté infravalorando el nivel de osteoporosis en varones.

La osteoporosis relacionada con la edad no afecta por igual a toda la masa ósea. Los hombres mayores tienden a perder hueso reticular con una media de 12% por década, y hueso cortical con una tasa de 0.5-1% anual. La pérdida total

de hueso entre el pico de masa ósea y los 80 años, es aproximadamente del 13-18% (15,16).

No obstante lo comentado anteriormente existen otros trabajos que no hallan alteraciones de la DMO en varones relacionadas con la edad. Clarke et al. (16) han observado que sólo la DMO del cuello femoral disminuye con la edad. Taube et al. (38) en un estudio no hallaron cambios en la DMO total con la edad, aunque consideran que éste podría ser un dato erróneo, y en realidad se debería a un aumento de la calcificación distrófica en personas mayores. Por otro lado Nguyen et al. (53) en un reciente estudio en más de 900 varones, observaron que la DMO del cuello femoral en varones mayores se ve menos alterada debido a cambios degenerativos que otras localizaciones.

En un reciente trabajo, Nguyen et al. (53), han seguido a 100 varones durante 6 años, para valorar la osteoporosis y sus posibles causas, y han observado que existe una reducción en la formación ósea y un aumento de la reabsorción ósea con la edad, atribuible a bajos niveles de andrógenos. Estos autores proponen la teoría de que los niveles de andrógenos disminuyen con la edad avanzada, y esta deficiencia androgénica sería la causa de osteoporosis o baja densidad ósea en varones mayores sin ningún tratamiento (53).

Con estos datos se confirma la importancia de valorar en qué lugar medimos la DMO, y cómo lo hacemos, para que sea fiable en el diagnóstico.

1.4.3. Osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata

El cáncer de próstata por sí mismo es un factor de riesgo para osteoporosis (17). Se ha observado baja densidad mineral ósea y osteoporosis en varones con cáncer de próstata antes de iniciar terapia de supresión androgénica (12,17,22,54). En los estudios que han documentado baja DMO en varones con cáncer de próstata antes de recibir supresión androgénica, se ha formulado una hipótesis para explicar dicha disminución de la densidad ósea, en la que la

osteoporosis se podría deber a la liberación de citoquinas desde el mismo cáncer, como la IL-6, la cual aumenta la reabsorción ósea.

Sin embargo, otros estudios como los de Stoch et al. (8) y Mittan et al. (15), concluyen que el cáncer de próstata sin tratamiento de supresión androgénica no se asocia con exceso de pérdida ósea, y que por tanto el cáncer de próstata no sería un factor contribuyente para sufrir pérdida de la densidad ósea.

1.4.4. Osteoporosis en cáncer de próstata sometido a supresión androgénica

Existen numerosos procesos óseos en los que los andrógenos están implicados. Son mediadores en el desarrollo y crecimiento de los osteoblastos, que ya hemos visto disminuyen su función con la edad, y en el aumento de la producción de la matriz ósea y secreción de osteocalcina (10). En varios estudios se ha postulado que el mayor factor contribuyente de osteoporosis secundaria en varones es la deficiencia relativa o absoluta de esteroides sexuales gonadales (11,15,16).

La supresión androgénica disminuye los niveles circulantes de estrógenos y testosterona, los cuales se encargan de mantener la masa ósea mediante la supresión de la reabsorción ósea y la promoción de la formación ósea (55). Por tanto teniendo en cuenta el papel de los andrógenos en el metabolismo óseo, la supresión androgénica provocará pérdida de masa ósea. También se ha visto que la deprivación de hormonas sexuales aumenta la sensibilidad del esqueleto a las propiedades de reabsorción ósea de la PTH en varones mayores con cáncer de próstata (14), quizá esto explicaría que los osteoclastos sigan realizando su función de reabsorción, al contrario que los osteoblastos que la disminuyen con la edad, todo ello como consecuencia directa de la disminución de las hormonas sexuales asociada a la edad (16). Desde hace tiempo se sabía que los hombres con hipogonadismo tenían menor densidad ósea (56,57), pero la tasa de pérdida y las localizaciones donde se producía dicha pérdida ósea no eran conocidas. Actualmente sabemos que el tiempo requerido para observar una

pérdida de masa ósea de forma evidente, son 12 meses tras el inicio de la supresión androgénica (11,15).

En la actualidad numerosas publicaciones parecen demostrar que la supresión androgénica completa temprana puede mejorar la supervivencia en el cáncer de próstata localmente avanzado. Al mejorar la supervivencia tendremos pacientes con supresión androgénica prolongado, con lo que va a ser más probable que aparezcan efectos secundarios del mismo, como son un aumento del recambio óseo, una disminución de la DMO e incremento del riesgo de fractura (58,59). En resumen, se consideran factores predictores para el desarrollo de osteoporosis, la terapia de supresión androgénica continuo, y la duración de la misma (60).

En la literatura la prevalencia de osteoporosis en el cáncer de próstata con supresión androgénica varía entre 23-49% (17,22,54,55,60-62). Esta disparidad se debe a que hay estudios donde es difícil dilucidar la tasa de osteoporosis, pues se ha englobado toda la densitometría ósea anormal (osteopenia y osteoporosis), obteniendo una prevalencia tan elevada como el 63% que aparece en un trabajo de Oefelein (12), y hasta el 80% tras 10 años de supresión androgénica en un trabajo de Morote et al. (54).

Para intentar minimizar los efectos secundarios de la supresión androgénica se planteó la terapia de supresión androgénica de forma intermitente. Malone et al. (61), en un trabajo de revisión de 95 pacientes con cáncer de próstata metastásico o con recaída local que recibieron supresión androgénica de forma intermitente, observaron que mientras la anemia y la función sexual se podían recuperar en casi el 50% de los pacientes, no había cambios significativos en el índice de masa corporal (IMC), y la tasa de osteoporosis se mantenía en los mismos niveles que los descritos en la literatura para la supresión androgénica completo, que en este caso fue del 37%.

Estos estudios referentes a osteoporosis en cáncer de próstata, nos plantean la necesidad de una monitorización de la DMO en pacientes sometidos a supresión androgénica continuo (17,55,63,64), ya que puede haber un aumento de supervivencia con este tratamiento pero con mala calidad de vida por los problemas concomitantes que provoca la pérdida ósea.

Al mismo tiempo que hay autores que aconsejan controles periódicos de la DMO (11,15,17,20,30,49,54,65,66), hay otros que afirman que la medida de la densidad ósea es una técnica limitada, ya que se necesitan al menos de 2 a 3 años, antes de que la eficacia de cualquier intervención sobre el hueso pueda ser medida de forma fiable (26). Esta teoría podría explicar porqué hay estudios en los que no se ha encontrado evidencia convincente del detrimento en la DMO y en el metabolismo fosfocálcico, en pacientes con cáncer de próstata avanzado sin metástasis óseas (67).

Con todo lo comentado nos surge un problema: la supresión androgénica para el cáncer de próstata se aconseja iniciarlo cada vez de forma más temprana, por tanto existe mayor probabilidad de aparición de efectos secundarios, entre ellos la pérdida de masa ósea. Para el diagnóstico de alteraciones en la DMO, actualmente es necesario efectuar una densitometría ósea, la cual no deja de ser una prueba invasiva. Por todo ello, se buscan alternativas menos invasivas, como pueden ser determinaciones analíticas de sustancias implicadas en el ciclo óseo que pudieran ayudar al diagnóstico de pérdida de masa ósea, y sobre todo de osteoporosis, o bien a localizar los grupos en riesgo de sufrirla, y a estos sería a los que sí se les realizaría densitometría ósea para medición de la densidad ósea.

1.5. Marcadores de recambio óseo

Son sustancias que aparecen en sangre u orina y que forman parte de la matriz ósea. Según la fase del ciclo óseo en que aparecen los marcadores del

metabolismo óseo pueden ser clasificados en indicadores de la formación ósea, de reabsorción ósea, o de recambio óseo en general.

1.5.1. Marcadores de formación ósea

Los osteoblastos, tal y como hemos visto en el apartado de metabolismo óseo, controlan la formación ósea mediante la síntesis de una serie de proteínas que pueden medirse en suero como marcadores de su actividad, y se correlacionan positivamente con los parámetros histomorfométricos de formación ósea (26,52).

Fosfatasa alcalina ósea:

Hay cuatro isoenzimas, una de ellas es marcadora de tejidos no específicos, esta isoenzima, a su vez, puede separarse en marcadora de tejido óseo y de hígado. La fosfatasa alcalina ósea se correlaciona con la tasa de mineralización ósea, y es un excelente indicador de la formación ósea global (26,47). Es una proteína localizada en el plasma de la membrana de los osteoblastos.

Osteocalcina:

Es una proteína no colágena, también conocida como proteína Gla, forma parte de la matriz ósea ya que es producida por los osteoblastos durante las últimas fases de la formación ósea, la mineralización (36,52). Su función exacta es desconocida, aunque se asume que se encarga de ligar calcio; es un sensible marcador de formación ósea, y se correlaciona con los índices histomorfométricos de formación ósea (26,47).

Péptidos del procolágeno I:

El colágeno tipo I, componente de la matriz orgánica del hueso, es sintetizado por los osteoblastos como un precursor mayor, el procolágeno I. Este péptido contiene unos terminales carboxi y amino llamados propéptido aminoterminal del procolágeno I (PINP), y propéptido carboxiterminal del procolágeno I (PICP). La cantidad de estos propéptidos provenientes del procesamiento del colágeno tipo I de otros órganos no es significativa, por tanto, PINP y PICP reflejan la formación ósea (26,36), aunque no son sensibles para detectar pequeños cambios en el recambio óseo (47).

1.5.2. Marcadores de reabsorción ósea

Reflejan la degradación de la matriz ósea, y pueden ser medidos en suero y orina. La mayoría de ellos son productos del catabolismo del colágeno tipo I, principalmente péptidos y pequeñas moléculas que no se reutilizan en la síntesis del nuevo colágeno (52).

Calcio urinario:

Tiene escasa sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, ya que se ve influenciado por múltiples factores como pueden ser dieta y función renal entre otros (26,36). Se sabe que bajos valores de calcio urinario (<0.15 mg/mg Cr) no suelen aparecer en pacientes con alto recambio óseo.

Fosfatasa ácida:

La isoenzima ósea deriva de los osteoclastos; la caracterización de la fosfatasa ácida como marcador de metabolismo óseo es incompleta, probablemente porque esta enzima es liberada al interior de los osteoclastos, más que directamente a la circulación.

Hidroxirolina:

Es el aminoácido predominante en el colágeno, por lo que la mayoría de la hidroxiprolina presente en la orina (lugar preferente de realización de las mediciones), y el suero deriva de la rotura del colágeno. Se correlaciona pobremente con la tasa de reabsorción ósea (47), pero al igual que con la eliminación urinaria de calcio, una hidroxiprolina disminuida excluye un recambio óseo elevado (26).

Moléculas de unión del colágeno:

Los enlaces piridinium que veíamos en la morfología del colágeno tipo I y que son, Piridolina (PYD) y Deoxipiridolina (DPIR), sirven de unión entre las terminaciones aminoterminal y carboxiterminal, y las porciones helicoidales, por tanto una elevada cantidad de dichas moléculas será el resultado de la rotura del colágeno óseo (68). La Deoxipiridolina es un buen marcador de reabsorción ósea, y su excreción en orina está elevada en osteoporosis y en situaciones en que hay aumento de reabsorción (47). También está elevada en el cáncer de próstata (36), aunque los resultados deben ser interpretados en combinación con otros marcadores (26).

Telopéptidos de unión del colágeno I:

- N-telopéptido (NTX): cuando el colágeno tipo I es degradado por los osteoclastos, el telopéptido amino terminal (NTX) es liberado, y a través del glomérulo pasa a la orina. Su medición se usa para valorar la respuesta de la DMO al tratamiento antiresortivo (26, 47).
- C-telopéptido (CTX): es el fragmento carboxi terminal resultante de la degradación del colágeno tipo I por los osteoclastos. Altamente específico de hueso, igual que NTX, pues los osteoclastos no son activos en la degradación del colágeno tipo I existente en otros tejidos. En suero se utiliza como marcador de recambio óseo (26,47).

1.5.3. Características y usos de los marcadores de recambio óseo

Actualmente las alteraciones óseas y del metabolismo mineral se encuentran entre las patologías más frecuentes. Para el diagnóstico y seguimiento de estos procesos se ha producido un rápido desarrollo de varias técnicas, entre ellas, algunos marcadores bioquímicos del metabolismo óseo.

Varios estudios experimentales han demostrado que estos marcadores del metabolismo óseo pueden utilizarse para investigar la remodelación del esqueleto en ciertas condiciones, como pueden ser deficiencias hormonales, enfermedades sistémicas, o procesos malignos (8,26,47,53).

A nivel clínico, los marcadores del metabolismo óseo se han utilizado como herramientas no invasivas para el diagnóstico y manejo de enfermedades óseas metabólicas, como la osteoporosis, la enfermedad de Paget o el hiperparatiroidismo. Los marcadores son heterogéneos, y aunque se clasifiquen en formación y reabsorción, existen varios que reflejan ambas fases del ciclo óseo. También hay que recordar que estas sustancias están presentes en otros tejidos, y pueden verse influenciadas por procesos no óseos. Por último, los cambios en los marcadores óseos no son específicos de la enfermedad que los provoca (69,70).

Hay que tener en cuenta que estas sustancias, como marcadores del recambio óseo que son, presentan modificaciones a lo largo del crecimiento. En la pubertad se acelera el crecimiento, y se asocia con aumento de los niveles de los marcadores de recambio óseo, llegándose a un pico a los 20-25 años en varones. A partir de ahí, los marcadores van disminuyendo su concentración hasta estabilizarse alrededor de la tercera década, y sus niveles permanecen más o menos sin cambios hasta los 70 años, época en que se produce un leve aumento de los marcadores de formación y reabsorción (52,71).

Se considera que los marcadores más sensibles de formación ósea son la fosfatasa alcalina ósea y los propéptidos del colágeno tipo I (PINP y PICP) (72).

Los mejores índices de reabsorción ósea son los enlaces piridinium (piridolina y deoxipiridolina), y los telopéptidos del colágeno I (NTX y CTX) (72,73).

Aunque los marcadores reflejen el metabolismo óseo, presentan una serie de inconvenientes, uno de ellos es su inespecificidad como hemos comentado anteriormente. Otro de los inconvenientes que se plantean para interpretar el resultado de los marcadores es su ritmo circadiano. La mayoría de los marcadores de recambio óseo aumentan durante la noche, y alcanzan los mayores niveles entre las 4-6h de la mañana. Las variaciones circadianas son mayores para los marcadores de reabsorción ósea que para los de formación (52).

A nivel práctico sólo se ha observado que la tasa de pérdida ósea se correlaciona con: fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y deoxipiridolina (11,47). Y para la deoxipiridolina se plantea valorar el resultado en orina de 24h porque su eliminación se ve afectada en relación a la función renal.

Un hallazgo que sí resulta importante desde un punto de vista clínico, es el hecho de que los marcadores de reabsorción ósea se correlacionan con el dolor óseo de las metástasis del cáncer de próstata (24,43).

1.5.4. Marcadores en metástasis óseas por cáncer de próstata

Hemos visto que los marcadores nos informan de la actividad ósea, y que varios estudios experimentales han demostrado su utilidad en procesos malignos que implican el esqueleto (69,70), por tanto es lícito pensar que podrían servir en el estudio de las alteraciones óseas que pueden aparecer en el cáncer de próstata, por si mismo o por su tratamiento (12).

Hay trabajos que muestran elevación de los niveles de los marcadores de formación y reabsorción ósea en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas. Así, Francini et al. (41), en un trabajo en 126 pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente con metástasis, observaron que los pacientes con metástasis presentaban valores más elevados de marcadores de recambio óseo. Resultados similares comentan Ryan et al. (59), aunque ellos sólo realizan mediciones de NTX y FAO. Igualmente Garnero et al. (74) realizan mediciones de marcadores de recambio óseo en pacientes divididos por grupos, pacientes con cáncer de próstata y metástasis, cáncer de próstata sin metástasis, pacientes con hiperplasia benigna de próstata e individuos sanos, observando que tanto marcadores de formación como de reabsorción ósea estaban más elevados en el grupo con cáncer de próstata y metástasis que en el resto.

En los anteriores trabajos hemos observado que hay aumento de los marcadores de formación y reabsorción ósea en los pacientes con metástasis óseas, pero también hay estudios donde se aprecia que los niveles se correlacionan con la extensión de la implicación ósea (72-78), y que de todos los marcadores, la fosfatasa alcalina ósea y la deoxipiridolina urinaria son los mejores predictores de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata.

Así Berruti et al. (24) observaron que la fosfatasa alcalina era paralela al número de depósitos osteoblásticos observados en la radiografía. Resultado similar al que presenta Oremek et al. (75) en un trabajo realizado en 200 pacientes con neoplasias malignas. Del mismo modo, para Tamada et al. (76), en un estudio sobre 95 pacientes con cáncer de próstata, la FAO fue el marcador más sensible y específico para diferenciar entre metástasis o no, resultado comparable al obtenido por Wymenga et al. (77) en su trabajo. Akimoto et al. (78), en un estudio realizado en 49 pacientes con cáncer de próstata metastásico, y 70 pacientes con cáncer de próstata sin metástasis, obtuvieron que la fosfatasa alcalina ósea era el mejor marcador para evaluar metástasis en cáncer de próstata, y especialmente, para estratificar el grado de las metástasis óseas.

Existen, sin embargo, otros trabajos donde obtienen como mejor predictor de metástasis ósea al telopéptido aminoterminal (NTX), y así lo comenta Christenson (26) en un artículo de revisión. Hay que destacar que Ryan et al. (59), en un trabajo realizado en pacientes sometidos a supresión androgénica por cáncer de próstata y metástasis que reciben tratamiento con bifosfonatos, observan una disminución significativa de la fosfatasa alcalina ósea y del telopéptido aminoterminal (NTX) en aquellos pacientes que responden al tratamiento con bifosfonatos.

Otros trabajos obtienen mejores resultados para predecir las metástasis óseas con los marcadores de reabsorción, en detrimento de los de formación, grupo este último al que pertenece la FAO. Así Berruti et al. (43), en un trabajo en 35 pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente y metástasis óseas en tratamiento con bifosfonatos, observan que los marcadores de reabsorción ósea están por encima de lo normal en el 60% de los pacientes. Sin embargo, éste podría ser un dato erróneo, pues se ha visto que la terapia hormonal altera los marcadores, en especial afecta mucho al procolágeno tipo I, C-telopéptido y deoxipiridolina, lo cual se ha de tener en cuenta en su uso (76). Quizá a esto se deba que unos autores consideren más específica la fosfatasa alcalina ósea, y otros al NTX en la predicción de metástasis óseas.

Al analizar los trabajos anteriormente citados hemos visto que los marcadores de formación y reabsorción ósea aumentan en pacientes con metástasis óseas, y que los niveles se correlacionan con la extensión de la afectación ósea, pero hasta ahora en ningún estudio los marcadores bioquímicos han podido usarse como sustitutos de la gammagrafía ósea (72). A nivel práctico podemos concluir que la medida seriada de los marcadores de recambio óseo puede ser útil para monitorizar la actividad del hueso en el cáncer de próstata, y detectar la progresión de las metástasis óseas. Noguchi et al. (79), en un trabajo realizado sobre 84 pacientes con cáncer de próstata y metástasis, realizaron mediciones de los enlaces piridinium y el C-telopéptido, antes y después del tratamiento de supresión androgénica, mostrándose

eficaces para valorar la progresión de las metástasis ósea, pero de momento no parece que puedan sustituir a la gammagrafía ósea.

1.5.5. Marcadores de recambio óseo en el diagnóstico de osteoporosis

La pérdida ósea es el resultado de un desbalance entre reabsorción y formación ósea, el cual podría ser medido por los marcadores de recambio óseo (53). Esto es lo que ha llevado a intentar averiguar si estos marcadores nos servirían para predecir la osteoporosis, ya que muestran variaciones en diversas situaciones de alteración del recambio óseo (80).

La osteoporosis es una enfermedad heterogénea, por lo que el recambio óseo de estos pacientes se sitúa en un amplio rango, con sobre posición de los valores entre población sana y enferma, por ello encontramos tantas divergencias en los estudios de investigación (71).

Existen varios trabajos que muestran alteraciones de algunos marcadores de recambio óseo en pacientes sometidos a supresión androgénica por cáncer de próstata. El telopéptido aminoterminal urinario (NTX), marcador de reabsorción ósea, está elevado en pacientes con cáncer de próstata que reciben terapia hormonal. Así, vemos que Stoch et al. (8), en un estudio sobre 60 pacientes con cáncer de próstata y metástasis, realizan medición de varios marcadores de recambio óseo antes y después de iniciar la supresión androgénica, observando niveles elevados de NTX en pacientes con supresión androgénica, al igual que ocurre con los niveles de la FAO. También Mittan et al. (15), en un trabajo realizado sobre 50 pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con análogos hormonales, hallan niveles elevados de NTX en los pacientes tratados con análogos, sin embargo no ocurre lo mismo con los niveles de la FAO. Bassaria et al. (81), en un estudio transversal en 3 grupos de pacientes, con cáncer de próstata en supresión androgénica, con cáncer de próstata sin supresión androgénica, e individuos sanos, observan niveles de telopéptidos elevados en los pacientes con supresión androgénica. Smith et al.

(82), en un estudio sobre 3 grupos de pacientes con cáncer de próstata, grupo sin supresión androgénica, grupo sólo con análogos hormonales y grupo sólo con bicalutamida, obtienen niveles en orina de NTX y deoxipiridolina más elevados en los pacientes con supresión androgénica con análogos, y no hallan variaciones en la FAO.

De estos trabajos se puede deducir que la supresión androgénica provoca algún tipo de alteración ósea que se muestra mediante la elevación de algunos marcadores de recambio óseo. A nosotros nos interesa la posibilidad de diagnosticar la osteoporosis mediante alguno de los marcadores de recambio óseo.

Recientemente Nguyen et al. (53), en un trabajo prospectivo de osteoporosis para hombres y mujeres que forma parte del estudio Dubbo de epidemiología de la osteoporosis (DOES), han observado que varones mayores sin tratamiento tienen aumento de la reabsorción ósea que se observa con la medición del C-terminal, disminución de la formación ósea que se correlaciona con un descenso del PINP, y observan también disminución de la DMO del cuello femoral. Pero los marcadores no pudieron predecir la osteoporosis ya establecida, su contribución pues, resultó mínima.

Piridolina y deoxipiridolina (enlaces de unión del colágeno), reflejan el proceso de degradación ósea, Behre et al. (83), en un estudio sobre 370 pacientes con osteoporosis miden PYD y DPIP, obteniendo una especificidad en torno al 76-81%, pero una baja sensibilidad del 32-43%, tras comprobarlo mediante la realización de densitometría ósea, por lo que concluyen que la utilización de estos marcadores no estará indicada para propósitos de cribado, pero podría ser útil para confirmar la presencia o extensión de la osteoporosis.

Hemos visto anteriormente en el estudio de Stoch et al. (8) que la fosfatasa alcalina ósea estaba elevada en pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica con respecto al resto de marcadores. Sin embargo otros estudios

concluyen que la FAO no puede ser considerada un buen marcador para el diagnóstico de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata, y no puede reemplazar a la densitometría ósea como herramienta diagnóstica (45,84). Así, Morote et al. (84) realizan un estudio en 110 pacientes con cáncer de próstata, 58 de ellos sometidos a supresión androgénica, y aunque los niveles de FAO eran más elevados en el grupo con baja densidad mineral ósea, los valores predictivos positivos y negativos carecían de utilidad clínica.

Autores como Majkic-Singh et al. (85), observaron que el propéptido C-terminal del procolágeno y la osteocalcina tenían mayor poder de discriminación para el diagnóstico de osteoporosis que la deoxipiridolina, pero al tratarse de un estudio realizado en mujeres los resultados no se pueden aplicar al trabajo que nos ocupa.

Actualmente se ha visto que los cambios en los marcadores óseos no se relacionan con los cambios de la DMO, y si lo hacen su correlación es débil (52,86), por lo que ningún marcador por sí solo ha demostrado su utilidad para el diagnóstico de osteoporosis (69,71). Teniendo en cuenta lo observado hasta ahora, los marcadores sólo nos indican el estado del recambio óseo, el cual hace referencia a la DMO total pero no a un sitio específico por lo que su valor para predecir osteoporosis en varones es muy limitado (80,84,87).

También se ha intentado probar su utilidad para diferenciar los tipos de osteoporosis. Mehl et al. (88) realizaron un estudio en 175 pacientes con osteoporosis a los que se les realizó biopsia y observaron que los marcadores óseos no permitían diferenciar entre la osteoporosis de alto y bajo recambio. Para ello es necesario recurrir a la histopatología.

En resumen, hasta ahora, ningún estudio ha demostrado la utilidad de los marcadores de recambio óseo para diagnosticar osteoporosis (45,53,70,71,80,83,84). No obstante, no hay que pensar que se deba a falta de interés en la osteoporosis masculina y a que no haya suficientes trabajos. De

hecho, en un estudio prospectivo que se está realizando en Japón con casi 2000 mujeres, no han conseguido obtener un marcador bioquímico de recambio óseo y progresión a osteoporosis en cadera, y hay que tener en cuenta que la prevención de fracturas de cadera es el objetivo más importante en el manejo de la osteoporosis en este grupo poblacional (89).

Algunos estudios sí han observado que la disminución de los marcadores de recambio óseo de pacientes en tratamiento con fármacos para evitar la reabsorción como los bifosfonatos, se asociaba con disminución en el riesgo de fracturas, y de ellos, el que resultaba buen predictor de fracturas era el C-terminal (53,90). Bonnick et al. (90) en un trabajo de revisión, observaron que la reducción en el riesgo de fractura podía ocurrir antes de que los cambios en la DMO se hicieran presentes, por lo que la disminución de los marcadores, después de 3 meses de tratamiento con bifosfonatos, estaba asociada con disminución del riesgo de fracturas.

Actualmente, el único uso aceptado de los marcadores óseos en la osteoporosis es para monitorizar los efectos del tratamiento con bifosfonatos, observándose una rápida disminución de los marcadores de reabsorción (17,69,72,74,80), correlacionándose con la eficacia del tratamiento. De entre todos, el telopéptido N-terminal o N-telopéptido es el marcador de elección para evaluar la respuesta ósea a los bifosfonatos, aunque en general los marcadores de reabsorción ósea son menos útiles de lo esperado (43,89). De hecho todavía no queda claro si la variación entre el recambio óseo basal y el recambio óseo tras la respuesta al tratamiento antiresortivo tiene relevancia clínica.

1.6. Fracturas óseas

1.6.1. Fisiopatología ósea general

El esqueleto se encuentra sometido a exigencias mecánicas que en cierta medida condicionan la orientación de su estructura, su desarrollo, y el mantenimiento de su composición mineral. Sin embargo, cuando dichas exigencias exceden a la resistencia ósea, el hueso sufre sus efectos y se rompe.

Fractura es toda solución de continuidad desarrollada en el hueso por acción de un traumatismo mecánico, que puede ser mínimo en determinadas circunstancias (81).

La sustancia fundamental calcificada da consistencia al hueso cortical, mientras que su estructura y disposición fibrilar, a expensas del colágeno, es la responsable de sus propiedades mecánicas. Por ello, el esqueleto es más frágil cuando disminuye su masa ósea (osteoporosis).

1.6.2. Fracturas óseas en varones

Tanto en mujeres como en varones se ha visto que existe una relación directa de la presencia de fractura con la disminución en la calidad de vida y un aumento de la mortalidad. No obstante esta afectación de la calidad de vida es más acusada en hombres.

En un estudio, Gilbert y col. (19) observaron que las fracturas de cadera en varones se asociaban con un 32% de aumento de mortalidad en el año siguiente a la fractura.

Diamond et al. (91) observaron que la morbilidad y mortalidad de las fracturas de cadera era mayor en varones que mujeres, con un 20.7% de varones mayores de 75 años que morían tras una fractura de cadera.

Entre un 20-25% de todas las personas que sufren una fractura de cadera no sobreviven más de un año tras la misma, pero si tenemos en cuenta sólo los varones este porcentaje aumenta, y entre un 50-60% de los hombres mueren dentro del primer año tras la fractura.

1.6.3. Fracturas osteoporóticas en varones por supresión androgénica

Cuando las fracturas sobrevienen sobre un tejido óseo previamente modificado por un proceso patológico se denominan fracturas patológicas. Pueden acaecer de forma espontánea, tras un traumatismo mínimo, o como resultado de un traumatismo importante.

En el adulto, y especialmente en el anciano, la osteoporosis representa la causa más frecuente de fracturas patológicas. Los tres sitios de fractura más frecuentes en los varones son: antebrazo, vértebras y cadera (92). Diamond et al. (91) estudiaron varones con cáncer de próstata y supresión androgénica, observando que los pacientes con fracturas vertebrales tenían una DMO significativamente menor que la de los varones sin fracturas.

Saylor et al. (93) en un ensayo clínico realizado en 1244 varones con cáncer de próstata y supresión androgénica observaron que la raza blanca y la osteoporosis en cualquier localización eran factores de riesgo significativos para sufrir fractura vertebral.

Uno de los factores de riesgo en varones para sufrir pérdida ósea es el hipogonadismo. Leifke et al. (94) evaluaron los niveles hormonales en pacientes varones con fractura de cadera por un traumatismo mínimo (fracturas patológicas), observando que cerca del 90% tenían niveles de testosterona dos desviaciones estándar por debajo de la media obtenida en controles jóvenes. Esta proporción se reducía al 30% si se comparaba con los niveles séricos de varones sanos de entre 60-80 años. Este estudio apoya la relevancia del bajo nivel sérico de testosterona en la aparición de fracturas patológicas en varones.

Si el hipogonadismo, como hemos observado anteriormente, es un factor de riesgo para fracturas patológicas, es lógico pensar que los varones con cáncer de próstata que reciban terapia de supresión androgénica tengan un recambio óseo que conlleve pérdida ósea (91), y por ello un elevado riesgo de fracturas. En el estudio de Diamond et al. (91) comentado anteriormente, se observó que los varones con fracturas vertebrales recibían terapia de supresión androgénica durante un periodo de tiempo más largo, y también tenían menores niveles en suero de 25-hidroxivitamina D. En otro estudio, Oefelein et al. (18) observaron que los pacientes con cáncer de próstata tratados con supresión androgénica presentaban riesgo de fractura esquelética, y este riesgo aumentaba con la duración de la terapia. De hecho tenían 5 veces más posibilidad de presentar una fractura esquelética que los controles de la misma edad sin cáncer próstata. Malcolm et al. (60), observaron en pacientes con cáncer de próstata tratados con supresión androgénica, que eran factores predictores para el desarrollo de osteoporosis la supresión androgénica completa y mantenida, y la duración del tratamiento, siendo la osteoporosis un factor predictor independiente del desarrollo de fracturas.

Taylor et al. (95) en un artículo de revisión, observó que los varones con cáncer de próstata en tratamiento con supresión androgénica tenían un elevado riesgo de fractura (hasta del 23%), en comparación a los pacientes con cáncer de próstata pero sin supresión androgénica. Así mismo Higano (96) afirma que la supresión androgénica en pacientes con cáncer de próstata ha demostrado un aumento del riesgo de fracturas que oscila entre 21 al 37%. Ahlborg et al. (97) en un estudio prospectivo sobre osteoporosis (Dubbo), observaron que el aumento del riesgo de fractura entre los pacientes con cáncer de próstata estaba asociado con baja densidad ósea del cuello femoral, y con aumento de la tasa de pérdida ósea. Por tanto, los hombres con cáncer de próstata y particularmente los tratados con supresión androgénica, tienen un riesgo aumentado de fracturas.

Existe un trabajo de revisión realizado por Shahinian et al. (98), que utiliza la base de datos del servicio de epidemiología y vigilancia médica en

más de 50000 varones diagnosticados de cáncer de próstata. Este autor observó que de los pacientes que sobrevivieron al menos 5 años tras el diagnóstico de cáncer de próstata, el 19.4% de los pacientes en tratamiento con supresión androgénica presentaron una fractura durante el periodo de tiempo del estudio, en comparación al 12.6% de los pacientes con cáncer de próstata sin supresión androgénica. También observó que el riesgo de fractura estaba relacionado con el número de dosis de agonistas recibidas durante los 12 meses tras el diagnóstico.

Morote et al. (99) remarcan que la fractura ósea en cualquier localización en pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica está asociado a disminución de la supervivencia estadísticamente significativa, y muestran que el riesgo de fractura osteoporótica en estos pacientes está relacionado con el número de dosis de análogos recibidos en los primeros doce meses de tratamiento.

Estos estudios han demostrado que la pérdida ósea significativa ocurre con supresión androgénica, y que la duración del mismo impacta significativamente en la DMO. Por tanto, el riesgo de sufrir problemas esqueléticos aumenta con la duración de la terapia de supresión androgénica.

No obstante, Oefelein et al. (18) apuntan la posibilidad de que exista un mecanismo adicional al de la supresión androgénica, y que también tenga un papel importante en la patogénesis de la pérdida de densidad mineral ósea y en su asociación con fracturas esqueléticas en pacientes con cáncer de próstata. Este mecanismo actuaría por sí mismo provocando disrupción de la remodelación ósea fisiológica. De hecho la baja densidad ósea y la osteoporosis están presentes, una u otra, en el 10-25% de los varones con cáncer de próstata antes de iniciar la supresión androgénica (19,20). Así, Morote et al. (54), en un estudio sobre pacientes con cáncer de próstata antes de la supresión androgénica y durante la misma, observaron que la prevalencia de osteoporosis

era alta en pacientes antes de iniciar la supresión androgénica, pero aumentaba a más del 80% tras 10 años de supresión androgénica.

Actualmente se ha observado que el riesgo de fracturas es independiente de las variaciones de la densidad mineral ósea (100). De hecho Saylor et al. en un artículo de revisión comentan que la mayoría de varones que sufren fracturas óseas tienen una densidad mineral ósea que no está en el rango de osteoporosis (101).

1.6.4. Prevención y tratamiento del riesgo de fractura por supresión androgénica

Hemos visto que la supresión androgénica administrada en el cáncer de próstata produce osteoporosis y por tanto aumenta el riesgo de fracturas, con la morbi-mortalidad que ello provoca en varones (18,19,30,91,94). Feldstein et al. (102), al estudiar a más de 1100 varones han observado que estos pacientes recibían escaso tratamiento para la osteoporosis.

Krupski et al. (103), en una revisión retrospectiva sobre 8577 pacientes con cáncer de próstata compararon los costes sanitarios entre los pacientes que recibían supresión androgénica y los que no, y hallaron que al inicio del bloqueo no había diferencias entre ambos grupos con respecto a la tasa de fractura, pero tras 3 años el grupo con supresión androgénica presentaba más fracturas y la terapia de supresión androgénica suponía un coste del doble con respecto a los que no recibían supresión androgénica.

Con el aumento de la supervivencia por la terapia de supresión androgénica en el cáncer de próstata hay muchos pacientes portadores de dicho tratamiento durante años, con lo que presentan mayor riesgo de padecer osteoporosis. A pesar de estos datos, es prematuro recomendar bifosfonatos como tratamiento estándar para todos los varones con supresión androgénica (20). Parece prudente realizar una evaluación basal de DMO antes de iniciar el

tratamiento, y si no hay osteoporosis aconsejar una serie de hábitos que consistirían en realizar ejercicio de forma regular, ingesta adecuada de calcio y vitamina D, y evitar el tabaco y alcohol (20,30,63,65).

Dentro de las estrategias de prevención de la osteoporosis se incluye una ingesta diaria de calcio adecuada, que se sitúa por encima de 1000 mg. Planas et al. (62) en un estudio realizado en 372 pacientes con cáncer de próstata sin metástasis óseas, obtiene que la ingesta diaria de calcio parece relacionarse con la densidad mineral ósea, mientras que una baja ingesta diaria de calcio fue un factor de riesgo independiente para osteoporosis en varones con cáncer de próstata. Además también se observó que los pacientes del estudio tenían una ingesta de calcio inferior a la recomendada.

Ante la dificultad que pueda suponer el estudio de la DMO de forma rutinaria, se han intentado buscar factores de riesgo o protección frente a la osteoporosis y sus fracturas asociadas.

Oefelein et al. (18) observaron que la duración de la supresión androgénica, el índice de masa corporal, y el peso de los pacientes, eran las variables significativamente asociadas con fracturas esqueléticas. Observaron que varones negros, y aquellos con índice de masa corporal mayor de 25 kg/m², eran los que presentaban menor riesgo a pesar de la duración prolongada de la supresión androgénica. También Gilbert et al. (19) observaron que los factores protectores para evitar disminución en la DMO eran raza negra, índice de masa corporal elevado, ejercicio para ganar peso, y evitar alcohol y tabaco.

Como hemos visto, un bajo índice de masa corporal se asocia con un incremento del riesgo de fractura, por ello el uso del índice de masa corporal bajo como factor de riesgo puede servir para identificar poblaciones con DMO disminuida y con alto riesgo de sufrir fracturas (104).

Una vez que tenemos el diagnóstico hemos de buscar el tratamiento. En un estudio, Smith et al. (105) hallan que la media de DMO de la columna lumbar en varones con cáncer de próstata aumenta un 5.6% en el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico (bifosfonato), frente a una disminución del 2.2% en el grupo tratado con placebo. Michaelson et al. (58), en un ensayo prospectivo observaron que los pacientes con ácido zoledrónico aumentan su DMO en un 2.6% al año a nivel de cadera total, y un 4.4% a nivel de cuello femoral. Ryan et al. (59) en otro ensayo prospectivo, observaron que los pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica que recibían ácido zoledrónico, aumentaban su DMO en un 4.2% por año a nivel de cuello femoral, y un 7.1% en columna lumbar.

Se ha observado que los pacientes que más se benefician del tratamiento son aquellos que parten con baja DMO basal (106). Quizá influya el mecanismo de acción de los bifosfonatos que provocan inhibición de la reabsorción ósea mediante la inducción de apoptosis de los osteoclastos. Hay que tener también en cuenta que al provocar una reducción inmediata de la reabsorción ósea producen una disminución del calcio sérico que conlleva un aumento de PTH (86).

En resumen, ¿cuál sería la actitud a seguir? Una posible estrategia sería la monitorización de la DMO, tratando con bifosfonatos a aquellos varones con osteoporosis (preferentemente con ácido zoledrónico de forma intermitente), y repitiendo la DMO a los 12 meses para evaluar la respuesta al tratamiento (20). Sin embargo hay que recordar que el ácido zoledrónico sólo está aprobado para el tratamiento de varones con cáncer de próstata hormono refractario con metástasis óseas (58).

Hacia lo que se tiende actualmente es a identificar a los pacientes con cáncer de próstata y riesgo elevado de osteoporosis que van a iniciar supresión androgénica, y si van a requerir terapia de supresión androgénica por un largo periodo de tiempo, tratarlos con bifosfonatos (20,91), independientemente del

uso aprobado. Para un intento de identificar los grupos de riesgo se planteo el estudio de los marcadores de recambio óseo.

Debido a que el riesgo de fractura parece independiente de las variaciones de la densidad mineral ósea (100), la OMS desarrolló en 2008 un algoritmo basado en ordenador, para atención primaria, que calcula el riesgo de fractura osteoporótica a 10 años denominado FRAX, calibrado para diferentes países entre ellos España.

El problema con este algoritmo llamado FRAX es que está realizado con las bases de datos de fracturas de cadera de varios países, y puede que no sea tan fiable para predecir el riesgo de las otras tres localizaciones típicas de fractura osteoporótica (107). Otra de las limitaciones es que existen otros factores de riesgo que no se tienen en consideración, como la supresión androgénica, excepto en la categoría de osteoporosis secundaria. No sabemos si los varones con bloqueo tienen los mismos riesgos comparados con otros hombres (108). No obstante las guías recomiendan el uso del algoritmo FRAX para valorar el riesgo de fractura y guiar la toma de decisiones del tratamiento (101,109,110).

Actualmente también se ha demostrado la eficacia del tratamiento oral con bifosfonatos para la osteoporosis, en particular con alendronato. Planas et al. (111) realiza un estudio con alendronato en pacientes con cáncer de próstata y "T-score" ≥ 2 en la densitometría, y comparando los que reciben alendronato con los que no lo reciben, demuestra un aumento de la densidad mineral ósea en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, en el grupo de alendronato. Así mismo Greenspan et al. (112) en un estudio prospectivo en pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica, demostró que el alendronato también es efectivo para el tratamiento de la osteoporosis en varones, y concluye que discontinuar el tratamiento con bifosfonatos parece conllevar un detrimento de la salud ósea.

Los bifosfonatos han demostrado mejoría de la densidad mineral ósea pero no demuestran diferencia en la tasa de fractura (101).

En la actualidad hay estudios con una nueva sustancia, el denosumab, un anticuerpo humano monoclonal contra el receptor que activa el ligando del factor nuclear Kappa B (RANKL), el cual es un mediador importante para la activación, diferenciación y supervivencia de los osteoclastos (105,113,114). Smith et al. (113) en un estudio multicéntrico realizado en pacientes con supresión androgénica por cáncer de próstata sin metástasis óseas, concluyó que el tratamiento con denosumab se asoció con aumento de la DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, y reducción de la incidencia de nuevas fracturas. Burkiewicz et al. (115) en un estudio de revisión sobre el denosumab resume sus aplicaciones. Estudios respecto a su papel en la prevención y tratamiento de la osteoporosis han demostrado un aumento significativo de la densidad mineral ósea y una reducción en los niveles de los marcadores de recambio óseo. Estudios de denosumab versus placebo en el tratamiento de la osteoporosis han demostrado reducción en la tasa de fracturas vertebrales, en cadera y de fracturas de localización no vertebral. Ensayos clínicos en pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica han demostrado disminución de la tasa de pérdida ósea y de efectos secundarios óseos. Denosumab parece, como mínimo, tan efectivo como los bifosfonatos intravenosos en la reducción de los niveles de los marcadores de recambio óseo en los pacientes oncológicos.

Smith (105) en su trabajo comentaba que estaban en marcha 3 estudios, con más de 4500 pacientes para evaluar el papel del Denosumab en la prevención y tratamiento de las fracturas y metástasis óseas relacionadas con el cáncer de próstata en varones. Estos estudios ya realizados han demostrado que Denosumab reduce la incidencia de fracturas vertebrales en pacientes con supresión androgénica (101,116). Denosumab ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, aunque no por la FDA, para la prevención de fracturas óseas en pacientes con supresión androgénica.

Toramifeno que es un modulador del receptor de estrógenos, también reduce el riesgo de fractura vertebral, pero aumenta el riesgo de trombosis venosa, por lo que no ha sido aprobado su uso (101,116).

1.7. Consideraciones específicas sobre los marcadores de recambio óseo y el cáncer de próstata

El cáncer de próstata por sí mismo es un factor de riesgo significativo para osteoporosis. Múltiples trabajos han demostrado que pacientes con cáncer de próstata avanzado tienen una elevada incidencia de osteoporosis antes del tratamiento hormonal (17,19,20,22,54,117). Además del riesgo que supone el cáncer de próstata hay que añadir que la supresión androgénica tiende a reducir la DMO del 3-10% por año (11,118).

La densitometría ósea es considerada como el método de elección para el diagnóstico de osteoporosis (117,119), y actualmente se acepta que la densitometría ósea de cadera es el “gold standard” para el diagnóstico de osteoporosis en varones (65,97), al igual que ocurre en mujeres. A pesar de ser considerada el método de elección para diagnóstico de osteoporosis presenta también una serie de limitaciones: aporta una proyección bidimensional de una estructura tridimensional, en ocasiones la densidad ósea se confunde con el tamaño óseo y por último aporta información estática (107).

La densitometría ósea, como método que establece el diagnóstico de osteoporosis, se considera que podría ser una buena herramienta para predecir el riesgo de fractura (11). De hecho, la densitometría ha demostrado que existe una incidencia de fracturas del 16-19% (55) en pacientes sometidos a tratamiento con análogos de LHRH, siendo la incidencia general de fracturas por osteoporosis del 5-7% (27,60).

La tendencia actual en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado es iniciar la supresión androgénica completo de forma temprana, lo que podría

mejorar la supervivencia de estos pacientes, pero al mismo tiempo podría suponer una disminución de la masa ósea y un aumento de la fragilidad ósea (17,20). Para poder detectar la pérdida de masa ósea se recomienda realizar analíticas y estudio de la DMO, previo y posterior al tratamiento de forma periódica, como un estándar de vigilancia (20,57,119,120), sobre todo en aquellos pacientes en los que se prevé larga duración de la supresión androgénica. Otra de las pautas de actuación que se propone es iniciar tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, aconsejar ejercicio regular, y si existe osteoporosis, iniciar tratamiento con bifosfonatos (62,63,65).

Existe algún trabajo donde no se ha observado que aumente la tasa de osteoporosis con la administración temprana de la supresión androgénica. La crítica que se le realiza es que son pacientes con PSA bajo, lo que supone poca carga tumoral, y también se desechan para el estudio pacientes con osteoporosis, que son los que presentan en realidad un riesgo aumentado con la supresión androgénica (17).

Como hemos comentado, una de las recomendaciones actuales es el estudio de la DMO de forma seriada, como evaluación al inicio y durante la terapia de supresión androgénica, ya que nos permitiría la detección de pacientes con osteopenia u osteoporosis, que son los que están en situación de riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas (30,66,104).

Una alternativa al estudio periódico de la DMO sería la administración profiláctica de bifosfonatos (17) desde el inicio de la supresión androgénica. Por un lado por su capacidad para prevenir la pérdida ósea (91). Por otro lado por la existencia de estudios experimentales que sugieren que los bifosfonatos pueden afectar el hábito invasivo de las células metastásicas en hueso (13). Parece que pueden inducir la muerte de la célula del cáncer de próstata (121) a través de su acción sobre la Interleukina-6 (43), a la que se le atribuye un papel importante en la osteoporosis por cáncer de próstata al ser liberada por la célula cancerosa y provocar aumento de la reabsorción ósea. No obstante parece

prematureo recomendar bifosfonatos como tratamiento estándar para todos los varones que inician una supresión androgénica por cáncer de próstata (20).

Al no recomendarse tratamiento de forma preventiva, el riesgo de que aparezcan fracturas osteoporóticas plantea la necesidad de realizar densitometría ósea de forma regular en el seguimiento de los pacientes con tratamiento hormonal de larga duración por cáncer de próstata (122). Otra opción interesante sería buscar otro método diagnóstico menos invasivo que nos permitiera conocer la existencia de osteoporosis. La búsqueda de otro método diagnóstico menos invasivo ha llevado a estudiar la posible utilidad de los marcadores en el diagnóstico de osteoporosis, e incluso de la existencia de metástasis.

Hay estudios que han demostrado que los marcadores bioquímicos no pueden usarse en sustitución de la gammagrafía ósea en el diagnóstico de metástasis óseas (72). También se ha demostrado que la contribución de los marcadores de recambio óseo para predecir el cambio de la densidad mineral ósea es mínima (53). Los marcadores de recambio óseo, sí pueden usarse para indicar la necesidad de repetir una nueva evaluación radiográfica (68).

Actualmente el uso aceptado de los marcadores óseos es para monitorizar los efectos del tratamiento con bifosfonatos (59,122). La densitometría mineral ósea requiere de 2-3 años para mostrar una respuesta significativa con la terapia, en cambio los marcadores de reabsorción muestran cambios a los 3 meses, y los de formación algo más tarde (26).

Aunque ya se ha demostrado la utilidad de los marcadores bioquímicos de recambio óseo para monitorizar la respuesta de la densidad ósea al tratamiento con bifosfonatos, en la mayoría de estudios se sigue comprobando su capacidad para detectar los cambios que se producen en la densidad ósea tras el tratamiento antiresortivo (58,59,106). Hay autores que opinan que son de interés en investigación y que generalmente no se recomiendan como parte de

la evaluación de osteoporosis (11). Otros estudios han planteado que la medición de la DMO debe realizarse sólo si ello afectará a decisiones sobre el tratamiento (49). Actualmente la morbilidad que provoca la osteoporosis indica que hay que tratarla siempre (19,20,30).

La mejoría de la supervivencia con el tratamiento hormonal, la morbimortalidad que genera dicho tratamiento, el aumento de la población anciana en riesgo de sufrir cáncer de próstata, y el gasto sanitario que las fracturas óseas originan en la población anciana, son suficientes datos a favor para entender la gran utilidad que aportaría un método relativamente inocuo, como los marcadores, que nos informara de los pacientes con alto riesgo, para optimizar el estudio de la DMO, o incluso, plantearnos el inicio del tratamiento (21,30,54,91). Por todo ello, aunque no se ha conseguido un marcador útil, los estudios continúan. De hecho Lein et al. (120), en un estudio sobre pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas, observaron que los marcadores de recambio óseo eran una herramienta útil en el manejo de este tipo de pacientes, ya que su medición podía ayudar a estratificar pacientes en riesgo de sufrir un evento óseo o identificar pacientes que ya lo tienen.

En un artículo de revisión Vasikaran et al. (123) refieren que los cambios en la DMO con el tratamiento no están estrictamente relacionados con el riesgo de fractura. El aumento de la fuerza ósea tras tratamiento antiresortivo puede ser detectado con la medición de marcadores, de hecho ya hay estudios que demuestran que cuanto más disminuyen los niveles de marcadores, mayor es la disminución del riesgo de fractura.

Otra utilidad de los marcadores podría ser para escoger el tratamiento indicado en cada osteoporosis, en función de si los marcadores indican alta resorción o baja formación.

Los usos potenciales de los marcadores serian monitorizar el tratamiento, predicción del riesgo de fractura y seleccionar los pacientes para tratamiento (107).

No existe el marcador perfecto como comentan Vasikaran et al. en su artículo de revisión, pero sería de utilidad a la hora de encontrar marcadores útiles en la practica clínica, si en los ensayos se adoptaran unos niveles analíticos de referencia y se estandarizara el método de medición de los marcadores, en un intento de obtener datos comparables (123).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En la actualidad la supresión androgénica basada en la administración periódica de análogos de la LH-RH es una modalidad terapéutica frecuente en los pacientes con cáncer de próstata. La supresión androgénica es el tratamiento de elección del cáncer de próstata diseminado, también se utiliza como tratamiento adyuvante en la radioterapia y es la alternativa terapéutica más frecuentemente utilizada después del fracaso bioquímico de los tratamientos con intención curativa. En los casos de fracaso bioquímico después de tratamientos con intención curativa, suele tratarse de pacientes con baja carga tumoral y una expectativa larga de supervivencia, por lo que es altamente probable el desarrollo de efectos colaterales derivados del hipogonadismo secundario mantenido.

Durante los últimos años, varios estudios han puesto de manifiesto algunos efectos secundarios de la supresión androgénica continua. La pérdida de masa ósea y como consecuencia el incremento del riesgo de fracturas y eventos relacionados con el esqueleto, son algunos de los efectos colaterales más relevantes de la supresión androgénica. Estudios recientes, han demostrado además que una historia de fracturas óseas es un factor predictor de menor supervivencia en pacientes con cáncer de próstata.

En este contexto nos planteamos la siguiente hipótesis de trabajo: “La supresión androgénica produce una pérdida de masa ósea constante y un incremento continuo en la prevalencia de osteoporosis. Esta pérdida de masa ósea produce cambios en el metabolismo fosfocálcico y en los mecanismos de la homeostasis cálcica. Como consecuencia de las alteraciones en el proceso de reabsorción y formación ósea se produce la liberación de sustancias que reflejan estas actividades (marcadores de formación y reabsorción ósea). Estos marcadores de recambio óseo pueden ser útiles en el diagnóstico de los distintos grados de pérdida de masa ósea. Por tanto, sería posible racionalizar el

empleo de densitometrías óseas en función de los resultados de la determinación de alguno o algunos marcadores de recambio óseo”.

Los objetivos que planteamos en este estudio son:

1. Determinar la prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata antes y durante la supresión androgénica.
2. Analizar el metabolismo fosfocálcico en pacientes con cáncer de próstata antes y durante la supresión androgénica. Este análisis se llevará a cabo estudiando el comportamiento de las concentraciones séricas de calcio, fósforo, vitamina D3 y PTH, y concentraciones urinarias de calcio y fósforo.
3. Analizar el metabolismo fosfocálcico en pacientes con cáncer de próstata en función de los hallazgos observados en la densitometría ósea. Utilizaremos también como parámetros analíticos las concentraciones séricas de calcio, fósforo, vitamina D3 y PTH, y concentraciones urinarias de calcio y fósforo.
4. Analizar el comportamiento de los marcadores de recambio óseo en pacientes con cáncer de próstata antes y durante la supresión androgénica. Como marcadores de formación ósea se analizarán en sangre periférica: FAT (fosfatasa alcalina total), FAO (fosfatasa alcalina ósea) y FACT (fosfatasa ácida tartrato-resistente). Como marcadores de reabsorción ósea se analizarán en orina: DPIP (deoxipiridolina) y NTX (n-telopéptido).
5. Analizar el comportamiento de los marcadores de recambio óseo en pacientes con cáncer de próstata en función de los hallazgos observados en la densitometría ósea. Usaremos como marcadores de formación ósea que se analizarán en sangre periférica: FAT (fosfatasa alcalina total), FAO

(fosfatasa alcalina ósea) y FACT (fosfatasa ácida tartrato-resistente) y como marcadores de reabsorción ósea que se analizarán en orina: DPIP (deoxipiridolina) y NTX (n-telopéptido).

6. Determinar la eficacia de los marcadores de recambio óseo en el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata.

7. Determinar si a través de la cuantificación de los marcadores de recambio óseo se podría racionalizar el empleo de la densitometría ósea en pacientes con cáncer de próstata.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Pacientes

Se trata de un estudio transversal que incluye 548 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de próstata controlados en el servicio de Urología del Hospital Vall d'Hebrón. El diagnóstico de cáncer de próstata se realizó mediante biopsia transrectal guiada por ecografía. Se incluyeron pacientes sometidos a prostatectomía radical sin supresión androgénica que formaban el grupo control, como grupo a estudio se incluyeron pacientes con supresión androgénica por recidiva bioquímica tras prostatectomía radical o tras radioterapia, o pacientes con supresión androgénica por diagnóstico de inicio de cáncer de próstata metastásico.

En la población estudiada la media de edad fue 70 años, oscilando entre 53 y 89 años. El PSA en el momento del diagnóstico de cáncer de próstata presentó una media de 129.8 ng/mL, y el rango osciló entre 1.8 y 6096 ng/mL. En el momento del estudio la media de PSA fue 28.7 ng/mL, el rango osciló entre 0 y 4426 ng/mL. El tiempo de duración de la supresión androgénica (SA) en el momento del estudio, presentó una media de 39.3 meses y el rango varió entre 1 y 251 meses. La suma de Gleason que mostró la biopsia fue: Gleason 4-6 un 38.7% de los pacientes, Gleason 7 un 30.8% de los pacientes y Gleason 8-10 un 48% de los pacientes. El estadiaje clínico se realizó mediante gammagrafía ósea cuando PSA>10 ng/mL, y tomografía computadorizada (TC) cuando PSA>20 ng/mL. En el momento del diagnóstico de cáncer de próstata, 263 pacientes (48%), presentaban el tumor en estadio localizado, T1-2N0M0, 210 pacientes (38.3%) tenían un estadio localmente avanzado, T3-4N0M0, y 75 pacientes (13.7%) tenían la enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, T1-4N0-1M1. El riesgo de recidiva bioquímica, según la clasificación de D'Amico, fue: bajo riesgo en 212 pacientes (38.7%), riesgo intermedio en 169 pacientes (30.8%) y riesgo alto en 167 pacientes (30.5%).

El tratamiento primario al que fueron sometidos los pacientes consistió en prostatectomía radical (PRR) en 219 pacientes (40%), radioterapia en 18 pacientes (3.3%), 256 pacientes (46.7%) iniciaron tratamiento de supresión androgénica y en 55 pacientes (10%) se decidió actitud expectante. En el momento de iniciar el estudio, 145 pacientes (26.5%) no presentaban supresión androgénica y los 403 restantes (73.5%) presentaban alguna modalidad de supresión androgénica, análogos de LHRH únicamente en 240 pacientes (43.8% del total), y bloqueo máximo (análogos y antiandrógenos) en los 163 restantes (29.7% del total). La supresión androgénica que no se inició de entrada con el diagnóstico de cáncer de próstata, se introdujo ante recidiva bioquímica tras tratamiento con intención curativa.

En la figura 2 se pueden ver los años de supresión androgénica de la población estudiada.

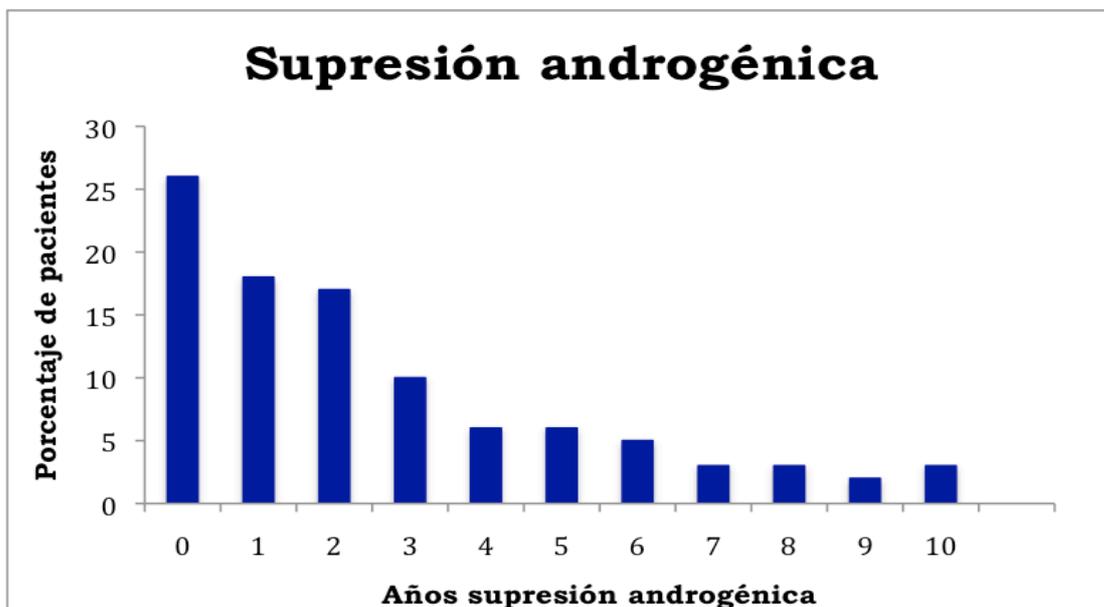


Figura 2: Distribución de los años de supresión androgénica en la población estudiada

El resumen de todos los datos comentados anteriormente y que hacen referencia a las características de la población a estudio se muestran en la tabla 1.

Variable	Características
Edad (años)	69.8±7.2 (53-89)
PSA (ng/mL)	28.7±224.9 (0-4426)
Duración de SA (meses)	39.3±39.3 (1-251)
Suma de Gleason	
• 4-6	212 (38.7%)
• 7	169 (30.8%)
• 8-10	167 (30.5%)
Estadio clínico	
• Localizado	263 (48%)
• Localmente avanzado	210 (38.3%)
• Diseminado	75 (13.7%)
Riesgo recidiva bioquímica	
• Bajo riesgo	212 (38.7%)
• Riesgo intermedio	169 (30.8%)
• Alto riesgo	167 (30.5%)
Tratamiento primario	
• PRR	21 (40%)
• Radioterapia	8 (3.3%)
• Supresión androgénica	56 (46.7%)
Supresión androgénica estudio	
• No	145 (26.5%)
• Sí	403 (73.5%)

Tabla 1. Características de la población estudiada

3.2. Métodos

3.2.1. Cuantificación de la densidad mineral ósea

Medimos la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría dual de rayos-X usando un densitómetro Lunar DXP IQ-4977 (Lunar, Madison, Wis).



Figura 3. Densitómetro Lunar

La cantidad mínima de densitometrías realizada fue una densitometría en el 42.3% de los pacientes, y la máxima cantidad fue 8 densitometrías en el 0.4% de los pacientes (2 pacientes en total).

En la siguiente tabla se muestra el número de densitometrías realizadas a los pacientes.

Número densitometrías	Número pacientes (%)
1	232 (42.3%)
2	114 (20.8%)
3	79 (14.4%)
4	61 (11.1%)
5	37 (6.8%)
6	16 (2.9%)
7	7 (1.3%)
8	2 (0.4%)

Tabla 2: Número de densitometrías en la población de estudio

El área de la DMO se mide en gramos por centímetro cuadrado (g/cm²). Las medidas se realizaron en la columna lumbar (L2-L4), cuello femoral, triángulo de Ward, trocánter y cadera total, ya que el estudio se realizó antes de la reunión de consenso de la ISCD en 2005. En función del resultado de la densitometría, dividimos a los pacientes en 3 grupos:

- densitometría normal cuando en todas las localizaciones (las 3 recomendadas) el "T-score" de la densitometría estaba entre +2.5 y -1.
- baja densidad ósea u osteopenia cuando había una de las localizaciones con "T-score" entre -1 y -2.5.
- osteoporosis cuando había una de las localizaciones con "T-score" < -2.5.

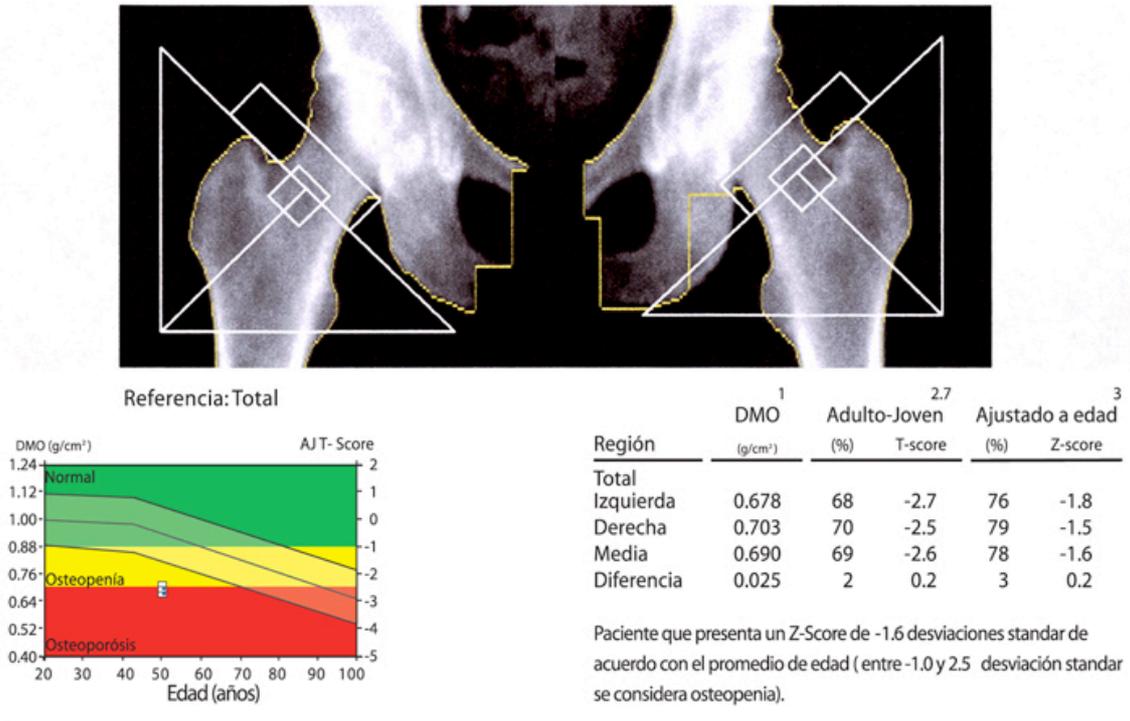


Figura 4. Informe de densitometría ósea

3.2.2. Determinaciones analíticas

Medimos el Calcio sérico (SCa), Fósforo sérico (SP), Fosfatasa alcalina total (FAT), Fosfatasa alcalina ósea (FAO), Fosfatasa ácida tartrato-resistente (FACT); Vitamina D3, PTH, Fósforo urinario (UP), Calcio urinario (UCa), Deoxipiridolina en orina (UPIR), N-telopéptido en orina (UNTX) en todos los pacientes.

Calcio:

Los iones de calcio reaccionan con o-Cresoltaleina-complexone(o-CPC) en medio alcalino para producir un complejo de color púrpura. Con este método, la absorbencia del complejo Ca-o-CPC se cuantifica bicromáticamente a 570/660 nm. El aumento de la absorbencia resultante de la mezcla de la reacción es directamente proporcional a la concentración de calcio en la muestra. Utilizamos el calibrador Olympus System Calibrator Cat. No. 66300

para el análisis de suero y Olympus System Calibrator, Cat. No. ODC0025 para análisis de orina.

Sensibilidad: se ha calculado que en un analizador AU640, el mínimo nivel de suero detectable es 0.03 mmol/L. Se ha calculado que en el AU2700, el mínimo nivel de orina detectable es 0.10 mmol/L.

Sustancias interferentes:

- Ictericia: interferencia inferior al 3% hasta 40 mg/dL de bilirrubina
- Hemólisis: interferencia inferior al 3% hasta 5.0 g/L de hemoglobina
- Lipemia: interferencia inferior al 10% hasta 1000 mg/ de Intralipid®
- Ascorbato: interferencia inferior al 3% en orina hasta 50 mg/dL de Ascorbato
- Magnesio. Interferencia inferior al 3% en orina hasta 40 mg/dL de magnesio.

Valores normales: oscilan entre 8.4 y 10.2 mg/dL

Fósforo:

El fosfato inorgánico reacciona con el molibdato, para formar un complejo heteropoliácido. La absorbancia de 340/380 nm es directamente proporcional a la concentración de fósforo inorgánico de la muestra. Utilizamos un calibrador Olympus System N° de Cat. 66300 para el análisis de suero y calibrador Olympus Urine N° de Cat. ODC0025 para el análisis de orina.

Sensibilidad: Se ha calculado que en un analizador AU600 configurado para suero, el mínimo nivel detectable es 0.10 mmol/l. Se ha calculado que en el AU2700 configurado para orina, el mínimo nivel detectable es 0.48 mmol/l.

Sustancias interferentes:

- Ictericia: interferencia inferior al 3% hasta 40 mg/dL de bilirrubina en suero e inferior al 5% hasta 40 mg/dL de bilirrubina en orina.

- Hemólisis: interferencia inferior al 10% hasta 3.5 g/l de hemoglobina en suero e inferior al 5% hasta 5 g/l de hemoglobina en orina.
- Lipemia: interferencia inferior al 10% hasta 800 mg/dL de Intralipid® en suero.

Valores normales: oscilan entre 2.3 y 4 mg/dL.

Fosfatasa alcalina total (FAT):

Método basado en las recomendaciones de la Federación Internacional de Bioquímica Clínica (IFCC), automatizado en un analizador Olympus. La actividad de la fosfatasa alcalina se calcula mediante la cuantificación de la velocidad de transformación del p-nitrofenilfosfato en p-nitrofenol en presencia de iones magnesio y zinc y de amino-2-metil-1-propanol como aceptor de fosfato a pH 10,4. Sensibilidad: se ha calculado que la sensibilidad es de 5 U/L.

Sustancias interferentes:

- Teofilina, Sales berilio, Penicilamina, citrato, oxalato, EDTA: disminuyen niveles de FAT
- Acido valproico, Doxepina, Sales magnesio: aumentan niveles de FAT.

Valores normales: oscilan entre 35-110 U/L

Fosfatasa alcalina ósea (FAO):

Para la determinación de fosfatasa alcalina ósea (FAO) se utiliza un ensayo inmunoradiométrico (Tandem®- R Ostase®, Beckman Coulter, Inc). Se trata de una técnica sándwich que forma un complejo fase sólida/ FAO / anticuerpo marcado. La radioactividad unida a la fase sólida es medida en una gamma cámara. La cantidad de radioactividad medida es directamente proporcional a la concentración de FAO presente en la muestra, la cual es determinada de una curva estándar, basada en los calibradores Tandem-R

Ostase, que contiene de 0 a 120 μg de FAO/L. Se aconseja utilizar suero, no deben usarse muestras de plasma.

Sensibilidad: se ha calculado que detecta valores entre 0 $\mu\text{g/L}$ y 120 $\mu\text{g/L}$

Sustancias interferentes:

- Anticuerpos para proteína de ratón (HAMA), que poseen algunos individuos
- Fosfatasa alcalina hepática: puede suponer hasta el 15% de la inmunorreactividad

Valores normales: son inferiores a 20 $\mu\text{g/L}$

Fosfatasa ácida tartrato resistente (FACT):

Para la determinación de la FACT se utiliza una técnica manual. La fosfatasa ácida FAC hidroliza el 4-nitrofenil-fosfato a pH ácido liberando 4-nitrofenol. La reacción se detiene añadiendo NaOH hasta un pH aproximado de 11, en el que el 4-nitrofenolato tiene un máximo de absorbancia a 405 nm. La FACT es la actividad residual de fosfatasa ácida en presencia de D-(+)-Tartrato. La muestra ha de ser sangre total con heparina lítica, sangre total con EDTA.

Sensibilidad: se detectan valores entre 0.13 y 150 U/L.

Sustancias interferentes: La hemólisis da interferencia positiva.

Valores normales: son inferiores a 12 U/L.

25 Hidroxi-vitamina D3:

Se cuantifica por el autoanalizador LIAISON (DiaSorin) que utiliza una tecnología de quimioluminiscencia directa. La radiación luminosa emitida se cuantifica en un lumonómetro traduciéndose en unidades de medida luminosas llamadas RLU. La reacción inmunoquímica es del tipo competitiva, utiliza anticuerpos policlonales específicos contra la vitamina D3, la vitamina D se disocia de su proteína transportadora y compite por los sitios de unión del anticuerpo con la vitamina D marcada. Se añaden los reactivos starter (peróxido de hidrógeno y sosa) que inducen a una reacción de quimioluminiscencia

instantánea. La señal luminosa se mide en unidades de luz RLU, estas medidas expresadas en unidades de luz son inversamente proporcionales a la concentración de 25 Hidroxi vitamina D3 presente en los calibradores, los controles y las muestras, es decir a más unidades RLU medidas, menos concentración de vitamina D3 y a menor medida de unidades RLU más concentración de vitamina D3.

Sensibilidad:

- El intervalo de medida es de 7 ng/mL a 150 ng/mL, siendo la sensibilidad funcional de 7 ng/mL (valor mínimo detectable).
- El intervalo de referencia es de 7 ng/mL a 46.4 ng/mL

Sustancias interferentes: se adjunta en que porcentaje realizan interferencia con la vitamina D3

- | | |
|-------------------------------------|------|
| • Vitamina D2 | 1.4% |
| • Vitamina D3 | 1.3% |
| • 1,25(OH) ₂ Vitamina D2 | 37% |
| • 1,25(OH) ₂ Vitamina D3 | 15% |
| • 25 OH Vitamina D2 | 100% |
| • 25 OH Vitamina D3 | 100% |

Valores normales: oscilan entre 8 y 38 ng/mL

Hormona paratiroidea humana (PTH):

La determinación cuantitativa de la PTH se realizó mediante tecnología de inmunoensayo quimioluminiscente directo, (ensayo LIAISON® N-tact™ PTH (310910), DiaSorin Inc, USA). Es un inmunoensayo quimioluminiscente directo, tipo sándwich, con dos sitios de unión. A continuación, se añaden los reactivos Starter que inducen una reacción de quimioluminiscencia instantánea. La señal luminosa, que un fotomultiplicador mide en unidades relativas de luz (RLU), es proporcional a la cantidad de PTH existente en los calibradores, los controles o las muestras.

Sensibilidad analítica: dosis mínima detectable distinta de cero con 2 desviaciones estándar, es de 1 pg/mL.

Sustancias interferentes: las siguientes sustancias afectan a los valores en un 10-15%

- Alto contenido en bilirrubina (15 mg/dL)
- Triglicéridos (800 mg/dL)
- Colesterol (250 mg/dL)

Valores normales: oscilan entre 13 y 67 mg/dL.

Deoxipiridolina:

Se procesa por el autoanalizador IMMULITE 2500 (DPC, SIEMENS Medical Solutions Diagnostic) mediante una técnica en fase sólida de quimioluminiscencia indirecta. La radiación de luz quimioluminiscente que emite se amplifica y se mide en un luminómetro. La reacción antígeno anticuerpo es de tipo competitiva y tanto el analito marcado como la muestra compiten por los lugares de unión específicos del anticuerpo. La señal luminosa amplificada es traducida a unidades RLU o unidades de luz que serán inversamente proporcionales a la concentración de deoxipiridolina presente en la muestra, calibradores y controles. El analizador dispone de una curva de calibración interna. La muestra utilizada es orina de 2 horas después de la segunda micción de primera hora de la mañana. Para corregir en función de las variaciones del flujo urinario, los resultados se expresan en función de la concentración urinaria de creatinina.

Sensibilidad: el intervalo de calibración es de 7 a 300 nM y la sensibilidad analítica de 6 nM.

Sustancias interferentes: con el anticuerpo que se utiliza en el ensayo no se ha hallado actividad cruzada, por tanto la detección de deoxipiridolina es el 100%.

Valores normales: el rango de referencia para hombres adultos mayores de 25 años oscila entre 2.3 y 5.4 nM/mM creatinina.

N-telopéptido entrecruzado del colágeno tipo 1 (NTX):

Para la determinación de NTX se utiliza el Kit de Reactivos Vitros y los calibradores Vitros. Se utiliza una técnica de inmunoensayo competitivo, consiste en una competición entre el NTX presente en la muestra y un péptido NTX sintético, para unirse a un conjugado de anticuerpo monoclonal anti-NTX. El conjugado se mide por una reacción luminiscente. Las señales lumínicas son leídas por el Sistema Vitros. La cantidad de conjugado HRP fijado es indirectamente proporcional a la concentración de NTX presente.

Sensibilidad: el intervalo de calibración es de 20-3000 nM.

Sustancias interferentes: las siguientes sustancias interfieren menos 10%

- Trioleína (3.9 mmol/L)
- Bilirrubina (0.21 mmol/L)
- Glucosa (13.9 mmol/L)
- Vitamina C (1.14 mmol/L)
- Albúmina (5 g/L)
- Niveles de Hemoglobina de 50 mg/L suponen que la concentración de NTX en orina sea un 17% mayor

Valores normales: Los valores normales en varones adultos oscilan entre 21 y 83 nM/nM de creatinina.

3.2.3. Análisis estadístico

Todos los datos de los pacientes así como los del estudio, fueron recogidos en una base de datos creada en el programa Microsoft® Acces. Posteriormente estos datos se exportaron a el programa estadístico SPSS (Statistical Program of Social Sciences) versión 12.

Definición de las variables:

- Variables cuantitativas: se ha utilizado como medidas de tendencia central, la media y la mediana. Como medidas de dispersión, la desviación estándar (DE), la amplitud intercuartil, el rango y el intervalo de confianza para la media al 95%.

- Variables cualitativas: se ha utilizado el número total de pacientes que presentaban esa cualidad y se ha expresado en forma de número y porcentaje.

Pruebas estadísticas:

Hemos utilizado el análisis univariante para comparar el metabolismo fosfocálcico y los marcadores de recambio óseo con la supresión androgénica y los distintos diagnósticos densitométricos. Dentro del análisis univariante se incluyen la prueba de la U de Mann-Whitney, el análisis de la varianza y las tablas de contingencia. A continuación se comentan todas las pruebas estadísticas utilizadas.

- Prueba de la U de Mann-Whitney: prueba no paramétrica para comparar variables cuantitativas distribuidas en dos grupos independientes.
- Análisis de la varianza (Prueba de Kruskal-Wallis): prueba no paramétrica para comparar variables cuantitativas distribuidas en más de dos grupos. Compara medias al igual que el anterior.
- Tablas de contingencia: relación entre 2 variables cualitativas, utilizan la prueba de Chi cuadrado con o sin el test de Fisher.
- Regresión logística binaria: pertenece al análisis multivariante, modelo usado para explorar la relación de una variable dependiente categórica dicotómica o binaria. De utilidad clínica, se utiliza cuando se desea conocer cómo una serie de factores influyen en la variable, es decir para analizar variables predictoras. Un apartado importante es la “odds ratio”, traducción discutida en castellano, podría ser razón de oportunidades o razón de riesgos.
- Curvas ROC (“Receiver operating characteristic curve”): también llamadas curvas de rendimiento diagnóstico, son técnicas de diagnóstico que intentan estudiar el comportamiento de una

prueba diagnóstica cuantitativa en relación a si pronostica bien o mal, en un sujeto, la presencia o ausencia de una enfermedad. Es una curva representada en un diagrama de 2 ejes, donde el eje X es el complementario de la especificidad (1-especificidad) y el eje Y es la sensibilidad. La manera de cuantificar el poder discriminatorio del modelo es a través de la determinación del área bajo la curva (AUC). El poder discriminatorio es la capacidad de clasificar correctamente a los sujetos según su evento, equivale a la capacidad de conseguir que los sanos sean clasificados como sanos , y los enfermos sean clasificados como enfermos.

4. RESULTADOS

4.1. Análisis de la pérdida de masa ósea

De nuestros 548 pacientes, en el momento del estudio 213 presentaban osteoporosis, lo que supone una prevalencia global del 38.9%, 231 (42.2%) presentaban baja densidad mineral ósea (término que reemplaza a osteopenia) y sólo 104 pacientes (19%) presentaban una DMO normal que se tradujo en una densitometría normal. Los datos se resumen en la tabla que sigue.

Densitometría	Nº pacientes (%)
Normal	104 (19%)
Osteopenia	231 (42.2%)
Osteoporosis	213 (38.9%)
Total	548 (100%)

Tabla 3. Diagnóstico densitométrico

4.1.1. Osteoporosis en función de supresión androgénica

Comparamos la aparición de osteoporosis en función de la existencia o no de supresión androgénica, observando que existía mayor osteoporosis en pacientes con supresión androgénica que en aquellos sin ella, 178 pacientes con osteoporosis y supresión androgénica (supone 32.5% del total) frente a los 35 pacientes con osteoporosis sin supresión androgénica (6.4% del total), y estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Los pacientes sin osteoporosis suponen 335 (61.1%) del total de 548 pacientes del estudio. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Supresión androgénica	Osteoporosis		
	Si	No	Total
Si	178 (32.5%)	225 (41%)	403 (73.5%)
No	35 (6.4%)	110 (20.1%)	145 (26.5%)
Total	213 (38.9%)	335 (61.1%)	548 (100%)

valor $p < 0.001$

Tabla 4. Osteoporosis según supresión androgénica

4.1.2. Evolución de la prevalencia de osteoporosis y osteopenia con el tiempo

En el momento del estudio el tiempo medio de supresión androgénica era de 39.3 meses, y su rango variaba entre 1 y 251 meses. A continuación, en la figura 5, mostramos cómo va evolucionando el porcentaje de pacientes diagnosticados de osteoporosis conforme avanzaban los años con supresión androgénica. Se observa que al aumentar el tiempo que los pacientes estaban bloqueados aumentaba la cantidad de los mismos con osteoporosis, según DMO, y en consecuencia disminuían los pacientes con densidad ósea normal. Así vemos que pacientes con menos de 1 año de supresión androgénica presentan osteoporosis sólo el 24% y densitometría normal el 25.5%, mientras que cuando los pacientes llevan 10 años de supresión androgénica, hasta el 86.7% presentan osteoporosis, no hallándose ninguna DMO normal.

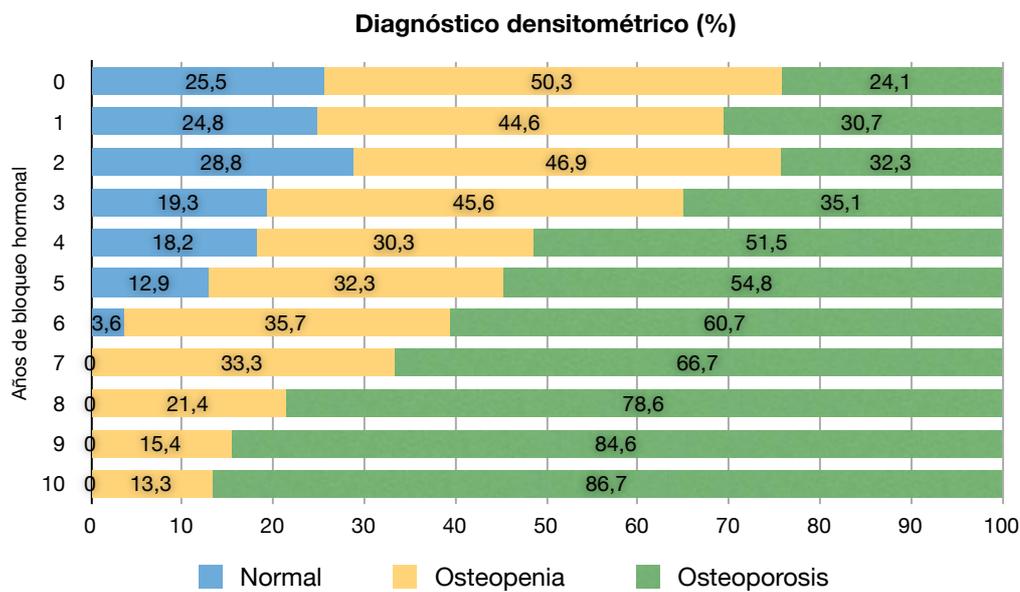


Figura 5. Diagnóstico densitométrico en función de los años de supresión androgénica

4.2. Metabolismo fosfocálcico en cáncer de próstata

Se analizó el metabolismo fosfocálcico en los pacientes afectados de cáncer de próstata antes y durante la supresión androgénica, en función de los hallazgos de la densitometría ósea.

4.2.1. Metabolismo fosfocálcico y supresión androgénica

Calcio sérico (SCa):

Se determinaron las concentraciones séricas de calcio en pacientes sometidos a supresión androgénica y en aquellos sin supresión androgénica. En el grupo de pacientes que no estaba sometido a supresión androgénica la media del calcio sérico fue 9.4 mg/dL, la DE fue de 0.4 mg/dL, el intervalo de

confianza para la media al 95% osciló entre 9.3 y 9.5 mg/dL, la mediana fue 9.3 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.6 mg/dL, y el rango estuvo comprendido entre 8.6 y 11.6 mg/dL. En el grupo que sí estaba con supresión androgénica la media de calcio sérico fue 9.4 mg/dL, la DE fue 0.4 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 9.3 y 9.4 mg/dL, la mediana fue 9.4 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.4 mg/dL, y el rango estaba comprendido entre 6 y 10.8 mg/dL.

Al analizar las concentraciones séricas de calcio en los 2 grupos, se observó que no había diferencias significativas en los niveles de calcio sérico con respecto al grupo sin supresión androgénica del grupo que sí estaba sometido a supresión androgénica ($p = 0.302$).

Fósforo sérico (SP):

Se determinaron las concentraciones séricas de fósforo en el grupo de pacientes sin supresión androgénica y en aquellos que sí estaban sometidos a supresión androgénica. En el grupo de pacientes sin supresión androgénica la media del fósforo sérico fue 3.2 mg/dL, la DE fue de 0.6 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 3.1 y 3.3 mg/dL, la mediana fue 3.2 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.6 mg/dL, el rango estaba comprendido entre 2.1 y 5.7 mg/dL. En el grupo con supresión androgénica la media del fósforo sérico fue de 3.7 mg/dL y la DE fue 0.6 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 3.6 y 3.7 mg/dL, la mediana fue 3.6mg/dL, la amplitud intercuartil fue de 0.8 mg/dL, y el rango estaba comprendido entre 2.1 y 9.5 mg/dL.

Al analizar las concentraciones séricas de fósforo en los 2 grupos, con supresión androgénica y sin ella, observamos que las diferencias existentes entre los dos grupos eran estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Vitamina D3 (Vit.D3):

Se determinaron las concentraciones séricas de vitamina D3 tanto en el grupo sometido a supresión androgénica como en el que no. En el grupo sin supresión androgénica la media de vitamina D3 en suero fue 27.0 ng/mL, la DE fue de 11.7 ng/mL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 24.9 y 29.1 ng/mL, la mediana fue 25.9 ng/mL, la amplitud intercuartil fue 17.8 ng/mL, el rango estaba comprendido entre 3 y 64 ng/mL. En el grupo de pacientes sometidos a supresión androgénica la media sérica de vitamina D3 fue de 21.8 ng/mL, la DE fue 11.7 ng/mL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 20.5 y 23 ng/mL, la mediana fue 19 ng/mL, la amplitud intercuartil fue de 13.5 ng/mL, el rango estaba comprendido entre 5 y 87 ng/mL.

Al analizar las concentraciones séricas de vitamina D3 entre los 2 grupos en función de la supresión androgénica, se observó que las diferencias existentes fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

PTH:

Se determinaron las concentraciones séricas de PTH en ambos grupos, en los pacientes sometidos a supresión androgénica y en los que no. En el grupo de pacientes sin supresión androgénica la media de concentración sérica de PTH fue de 73.9 pg/mL, la DE fue 36.2 pg/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 67.5 y 80.3 pg/mL, la mediana fue 64.7 pg/mL, la amplitud intercuartil fue de 33 pg/mL, el rango estaba comprendido entre 20 y 245 pg/mL. En el grupo de pacientes sometidos a supresión androgénica la media sérica fue de 64.5 pg/mL, la DE fue 29.5 pg/mL, el intervalo de confianza para la media la 95% osciló entre 61.4 y 67.6 pg/mL, la mediana fue

56 pg/mL, la amplitud intercuartil fue de 33.8 pg/mL, el rango estaba comprendido entre 11 y 190 pg/mL.

Al analizar los resultados de las concentraciones séricas de PTH en ambos grupos de pacientes, con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, se observó que las diferencias existentes fueron estadísticamente significativas ($p = 0.001$).

Fósforo urinario (UP):

Se determinan las concentraciones urinarias de fósforo tanto en el grupo de pacientes sometidos a supresión androgénica como en el que no. En el grupo de pacientes sin supresión androgénica la media de la concentración de P en orina fue de 61 mg/dL, la DE fue 28.3 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 54.5 y 67.5 mg/dL, la mediana fue 55.5 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 37.7 mg/dL, el rango estaba comprendido entre 12 y 156 mg/dL. Con respecto al grupo sometido a supresión androgénica la media de P en orina fue de 53.8 mg/dL, la DE fue 24.0 mg/dL, el intervalo de confianza de la media la 95% osciló entre 51 y 56.5 mg/dL, la mediana fue 52 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 32.6 mg/dL, el rango estaba comprendido entre 10 y 140 mg/dL.

Al analizar las concentraciones urinarias de P en ambos grupos, utilizando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, observamos que las diferencias existentes no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.066$).

Calcio urinario (UCa):

Se determinan las concentraciones urinarias en ambos grupos de pacientes. En el grupo no sometido a supresión androgénica la media de las

concentraciones urinarias de calcio fue de 12.7 mg/dL, la DE fue 13.8 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 10 y 15.2 mg/dL, la mediana fue 9 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 10 mg/dL, el rango estaba entre 1 y 105 mg/dL. En el grupo de pacientes sometidos a supresión androgénica, la concentración urinaria media de calcio fue de 14.2 mg/dL, la DE fue 20.3 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 11.9 y 16.4 mg/dL, la mediana fue 11 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 10 mg/dL, el rango estaba comprendido entre 1 y 215 mg/dL.

Al analizar las concentraciones urinarias de calcio de ambos grupos, observamos que las diferencias existentes entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.174$).

El resumen de los datos anteriores se muestra en la tabla 5, donde al analizar el metabolismo fosfocálcico en función de la supresión androgénica, sólo hemos observado diferencias estadísticamente significativas en el P sérico, la vitamina D3 y la PTH.

Variables*	Supresión androgénica		valor p
	No	Si	
SCa (mg/dL)	9.4 ± 0.4 (8.6-11.6)	9.4 ± 0.4 (6-10.8)	0.302
SP (mg/dL)	3.2 ± 0.6 (2.1-5.7)	3.7 ± 0.6 (2.1-9.5)	<0.001
Vit. D3 (ng/mL)	27.0 ± 11.7 (3-64)	21.8 ± 11.7 (5-87)	<0.001
PTH (pg/mL)	73.9 ± 36.2 (20-245)	64.5 ± 29.5 (11-190)	0.001
UP (mg/dL)	61.0 ± 28.3 (12-156)	53.8 ± 24.0 (10-140)	0.066
UCa (mg/dL)	12.7 ± 13.8 (1-105)	14.2 ± 20.3 (1-215)	0.174

* expresadas como media ± DE (rango)

Tabla 5. Análisis de los parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico en función de la supresión androgénica

4.2.2. Metabolismo fosfocálcico y diagnóstico densitométrico

Se analizaron los parámetros del metabolismo fosfocálcico en función del diagnóstico de la DMO que podía ser normal, osteopenia o baja masa ósea, y osteoporosis.

Calcio sérico (SCa):

Se determinaron las concentraciones séricas de calcio en los 3 grupos de pacientes obtenidos de la DMO. En el grupo de pacientes con densitometría normal la media de la concentración sérica de calcio fue 9.3 mg/dL, la DE fue 0.3 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 9.3 y 9.4 mg/dL, la mediana fue 9.3 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.5 mg/dL, el rango estaba entre 8.4 y 10 mg/dL. En el grupo que presentaba osteopenia la concentración sérica de calcio media fue de 9.41 mg/dL, la DE fue 0.43 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 9.35 y 9.46 mg/dL, la mediana fue 9.40 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.6 mg/dL, el rango estaba entre 8 y 11.6 mg/dL. En el grupo que tenía osteoporosis la media de calcio sérico fue de 9.38 mg/dL, la DE fue de 0.48 mg/dL, el intervalo de confianza de la media la 95% osciló entre 9.32 y 9.45 mg/dL, la mediana fue 9.4 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.6 mg/dL, el rango estaba entre 6 y 10.7 mg/dL.

Al analizar las concentraciones séricas de calcio en lo 3 grupos según el diagnóstico de la DMO, observamos que no existían diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.472$).

Fósforo sérico (SP):

Se determinaron las concentraciones séricas de fósforo en los 3 grupos de pacientes resultantes tras el diagnóstico densitométrico. En el grupo de pacientes con DMO normal la media de la concentración sérica de fósforo fue

de 3.6 mg/dL, la DE fue 0.61 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 3.5 y 3.7 mg/dL, la mediana fue 3.6 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.9 mg/dL, el rango estaba entre 2.3 y 5.1 mg/dL. En el grupo de pacientes con osteopenia la concentración sérica media de fósforo fue de 3.5 mg/dL, la DE fue 0.6 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 3.5 y 3.6 mg/dL, la mediana fue 3.5 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.9 mg/dL, el rango estaba entre 2.1 y 5.7 mg/dL. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración sérica media de fósforo fue 3.5 mg/dL, la DE fue 0.7 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 3.4 y 3.6 mg/dL, la mediana fue 3.5 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.7 mg/dL, el rango estaba entre 2.1 y 9.5 mg/dL.

Al analizar los resultados del fósforo sérico en los 3 grupos de pacientes, se observó que las diferencias existentes no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.305$).

Vitamina D3 (Vit. D3):

Se determinaron las concentraciones séricas de vitamina D3 en los 3 grupos de pacientes según la DMO. En el grupo con densitometría normal la concentración sérica media fue de 21.1 ng/mL, la DE fue 9.5 ng/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 19.0 y 23.1 ng/mL, la mediana fue 19 ng/mL, la amplitud intercuartil fue 12.5 ng/mL, el rango estaba entre 5.1 y 51.4 ng/mL. En el grupo con diagnóstico de osteopenia la concentración sérica media fue de 24.7 ng/mL, la DE fue 12.7 ng/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 23.0 y 26.5 ng/mL, la mediana fue 22 ng/mL, la amplitud intercuartil fue 17.1 ng/mL, el rango estaba entre 5.5 y 87 ng/mL. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración sérica media fue 22.3 ng/mL, la DE fue 11.7 ng/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 20.5 y 23.9 ng/mL, la

mediana fue 19.6 ng/mL, la amplitud intercuartil fue 14 ng/mL, el rango estaba entre 3 y 69 ng/mL.

Al analizar las concentraciones séricas de vitamina D3, en los 3 grupos de pacientes, se observó que las diferencias existentes no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.054$).

PTH:

Se determinaron las concentraciones séricas de PTH en los 3 grupos resultantes del diagnóstico densitométrico. En el grupo con DMO normal la concentración sérica media fue 60.9 pg/mL, la DE fue 23.5 pg/mL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 55.8 y 65.9 pg/mL, la mediana fue 56 pg/mL, la amplitud intercuartil fue 25.5 pg/mL, el rango estaba entre 20 y 155 pg/mL. En el grupo con diagnóstico de osteopenia la concentración media fue 65.8 pg/mL, la DE fue 32.1 pg/mL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 61.4 y 70.2 pg/mL, la mediana fue 58 pg/mL, la amplitud intercuartil fue 34 pg/mL, el rango estaba entre 11 y 245 pg/mL. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración media de PTH fue 71.2 pg/mL, la DE fue 33.9 pg/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 66.2 y 76.2 pg/mL, la mediana fue 61 pg/mL, la amplitud intercuartil fue 39 pg/mL, el rango estaba entre 18 y 195 pg/mL.

Al analizar la concentraciones séricas de PTH en lo 3 grupos, se observó que las diferencias existentes no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.097$).

Fósforo urinario (UP):

Se determinaron las concentraciones urinarias de fósforo en los 3 grupos de pacientes resultantes del diagnóstico densitométrico. En el grupo con densitometría normal la concentración urinaria media fue 56.5 mg/dL, la DE

fue 23.4 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 50.6 y 62.3 mg/dL, la mediana fue 53.5 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 22.9 mg/dL, el rango estaba entre 12 y 156 mg/dL. En el grupo con osteopenia la media fue 56.7 mg/dL, la DE fue 23.9 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 53.0 y 60.5 mg/dL, la mediana fue 55.5 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 32.4 mg/dL, el rango estaba entre 10 y 142.7 mg/dL. En el grupo afecto de osteopenia la media fue 53.0 mg/dL, la DE fue 26.9 mg/dL, el intervalo de confianza de la media 95% osciló entre 48.6 y 57.4 mg/dL, la mediana fue 48.8 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 34.4 mg/dL, el rango estaba entre 10 y 140 mg/dL.

Al analizar las concentraciones urinarias de los 3 grupos, se observó que las diferencias existentes entre los 3 grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.123$).

Calcio urinario (UCa):

Se determinaron las concentraciones en orina de calcio en los 3 grupos de pacientes según el diagnóstico de la DMO. En el grupo de densitometría normal la concentración urinaria media fue 12.9 mg/dL, la DE fue 24.5 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 7.4 y 18.6 mg/dL, la mediana fue 9 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 9.8 mg/dL, el rango fue bastante amplio, estaba entre 1 y 215 mg/dL. En el grupo con osteopenia la media fue 14.4 mg/dL, la DE fue 17.1 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 11.9 y 16.8 mg/dL, la mediana fue 11 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 10 mg/dL, el rango estaba entre 1 y 186 mg/dL. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración urinaria media fue 13.4 mg/dL, la DE fue 17.9 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 10.8 y 16.1 mg/dL, la mediana fue 10 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 10 mg/dL, el rango estaba entre 1 y 157 mg/dL.

Al analizar las concentraciones en orina del calcio, se observó que las diferencias existentes en los 3 grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.054$).

El resumen de estos datos se muestra en la tabla 6, donde observamos que ninguno de los parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico presentó diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de pacientes en función del diagnóstico densitométrico, DMO normal, osteopenia u osteoporosis.

Variables*	Diagnóstico densitométrico			valor p
	DMO normal	Osteopenia	Osteoporosis	
SCa (mg/dL)	9.3 ± 0.3 (8.4-10)	9.4 ± 0.4 (8-11.6)	9.4 ± 0.5 (6-10.7)	0.472
SP (mg/dL)	3.6 ± 0.6 (2.3-5.1)	3.5 ± 0.6 (2.1-5.7)	3.5 ± 0.7 (2.1-9.5)	0.305
Vit.D3 (ng/mL)	21.1 ± 9.5 (5.1-51.4)	24.7 ± 12.7 (5.5-87)	22.3 ± 11.7 (3-69)	0.054
PTH (pg/mL)	60.9 ± 23.5 (20-155)	65.8 ± 32.1 (11-245)	71.2 ± 33.9 (18-195)	0.097
UP (mg/dL)	56.5 ± 23.4 (12-156)	56.7 ± 23.8 (10-42.7)	53.0 ± 26.9 (10-140)	0.123
UCa (mg/dL)	12.9 ± 24.5 (1-215)	14.4 ± 17.1 (1-186)	13.4 ± 17.9 (1-157)	0.054

* expresadas en media±DE (rango)

Tabla 6. Análisis de los parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico en función del diagnóstico densitométrico

4.2.3. Metabolismo fosfocálcico y Osteoporosis

Como vimos en el apartado anterior no había diferencias estadísticamente significativas entre los datos analíticos relacionados con el metabolismo fosfocálcico y los distintos grupos de pacientes en función del diagnóstico densitométrico. Después tuvimos en cuenta si los pacientes cumplían criterio para diagnóstico de osteoporosis o no, este último grupo incluía pacientes con densitometría normal y osteopenia.

Calcio sérico (SCa):

Se determinaron las concentraciones séricas de calcio en los dos grupos de pacientes. En el grupo sin osteoporosis, la concentración de calcio media fue de 9.4 mg/dL, la DE fue 0.41 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 9.3 y 9.4 mg/dL, la mediana fue 9.4 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.5 mg/dL, el rango estaba entre 8 y 11.6 mg/dL. En el grupo con osteoporosis la concentración sérica media fue 9.4 mg/dL, la DE fue 0.48 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 9.3 y 9.4 mg/dL, la mediana fue 9.4 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.6 mg/dL, el rango estaba entre 6 y 10.7 mg/dL.

Al analizar los resultados se encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p = 0.591$)

Fósforo sérico (SP):

Se determinaron las concentraciones séricas de fósforo en los 2 grupos de pacientes. En el grupo sin osteoporosis la concentración sérica media fue de 3.6 mg/dL, la DE fue 0.6 mg/dL, el intervalo de confianza para media al 95% osciló entre 3.5 y 3.6 mg/dL, la mediana fue 3.5 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.8 mg/dL, el rango estaba entre 2.1 y 5.7 mg/dL. En el grupo afecto de osteoporosis la media fue de 3.5 mg/dL, la DE fue 0.7 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 3.4 y 3.6 mg/dL, la mediana fue 3.5 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.7 mg/dL, el rango estaba entre 2.1 y 9.5 mg/dL.

Al comparar las medias, se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.307$).

Vitamina D3:

Se determinaron las concentraciones séricas de vitamina D3 en los 2 grupos de pacientes según osteoporosis. En el grupo sin osteoporosis la concentración sérica media fue 23.7 ng/mL, la DE fue 11.9 ng/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 22.3 y 25.1 ng/mL, la mediana fue 21 ng/mL, la amplitud intercuartil fue 15.2 ng/mL, el rango estaba entre 5.1 y 87 ng/mL. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración de vitamina D3 media fue 22.3 ng/mL, la DE fue 11.7 ng/mL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 20.5 y 23.9 ng/mL, la mediana fue 19.6 ng/mL, la amplitud intercuartil fue 114 ng/mL, el rango estaba entre 3 y 69 ng/mL.

Al analizar las concentraciones de vitamina D3 se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.184$).

PTH:

Se determinaron las concentraciones séricas de PTH en ambos grupos de pacientes según la presencia o no de osteoporosis. En el grupo sin osteoporosis la concentración sérica media fue 64.4 pg/mL, la DE fue 29.9 pg/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 60.9 y 67.8 pg/mL, la mediana fue 58 pg/mL, la amplitud intercuartil fue 32 pg/mL, el rango estaba entre 11 y 245 pg/mL. En el grupo con osteoporosis la concentración media fue 71.2 pg/mL, la DE fue 33.9 pg/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 66.2 y 76.2 pg/mL, la mediana fue 61 pg/mL, la amplitud intercuartil fue 39 pg/mL, el rango estaba entre 18 y 195 pg/mL.

Al analizar las concentraciones de vitamina PTH en ambos grupos, se halló que las diferencias existentes entre pacientes con osteoporosis y sin ella

fueron estadísticamente significativas ($p = 0.043$), mostrando el grupo de osteoporosis valores de PTH más altos.

Fósforo urinario (UP):

Se determinaron las concentraciones urinarias de fósforo en ambos grupos de pacientes, con y sin osteoporosis. En el grupo sin osteoporosis la concentración media fue 56.7 mg/dL, la DE fue 23.7 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 53.6 y 59.8 mg/dL, la mediana fue 55.2 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 31.5 mg/dL, el rango estaba entre 10 y 156 mg/dL. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración urinaria media fue 53.0 mg/dL, la DE fue 26.9 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 48.6 y 57.4 mg/dL, la mediana fue 48.8 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 34 mg/dL, el rango estaba entre 10 y 140 mg/dL.

Al analizar las concentraciones urinarias de fósforo, se observó que las diferencias existentes entre los 2 grupos, fueron estadísticamente significativas ($p = 0.041$), siendo más altos los niveles de P en el grupo sin osteoporosis.

Calcio urinario (UCa):

Se determinaron las concentraciones urinarias de calcio en ambos grupos de pacientes. En el grupo sin osteoporosis la concentración urinaria media fue 14 mg/dL, la DE fue 19.5 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 11.7 y 16.3 mg/dL, la mediana fue 10 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 10 mg/dL, el rango, bastante amplio, estaba entre 1 y 215 mg/dL. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración urinaria media fue 13.4 mg/dL, la DE fue 17.9 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95%

osciló entre 10.8 y 16.1 mg/dL, la mediana fue 10 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 10 mg/dL, el rango estaba entre 1 y 157 mg/dL.

Parecía no existir diferencias entre ambos grupos, pero se analizaron las concentraciones urinarias de calcio y se observó que, efectivamente, no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes.

El resumen de estos datos se muestra en la tabla 7, donde observamos que, de los parámetros del metabolismo fosfocálcico, sólo la PTH y fósforo urinario presentaban diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con osteoporosis y sin ella.

Variables*	Osteoporosis		valor p
	No	Si	
SCa (mg/dL)	9.4 ± 0.41 (8-11.6)	9.4 ± 0.48 (6-10.7)	0.591
SP (mg/dL)	3.6 ± 0.6 (2.1-5.7)	3.5 ± 0.68 (2.1-9.5)	0.307
Vit. D3 (ng/mL)	23.7 ± 11.9 (5.1-87)	22.3 ± 11.7 (3-69)	0.184
PTH (pg/mL)	64.4 ± 29.9 (11-245)	71.2 ± 33.9 (18-195)	0.043
UP (mg/dL)	56.7 ± 23.7 (10-156)	53.0 ± 26.9 (10-140)	0.041
UCa (mg/dL)	14.0 ± 19.5 (1-215)	13.4 ± 17.9 (1-157)	0.240

* expresadas en media ± DE (rango)

Tabla 7. Análisis de los parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico en función de la presencia de osteoporosis

4.2.4. Metabolismo fosfocálcico y densitometría anormal

Posteriormente el grupo de pacientes a estudio lo dividimos en 2 poblaciones en función de que la densitometría fuera normal o anormal, este último grupo incluía los pacientes con osteopenia y osteoporosis.

Calcio sérico (SCa):

Se determinaron las concentraciones séricas de calcio en ambos grupos de pacientes. En el grupo con DMO normal la concentración sérica media fue 9.3 mg/dL, la DE fue 0.3 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 9.3 y 9.4 mg/dL, la mediana fue 9.3 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.5 mg/dL, el rango estaba entre 8.4 y 10 mg/dL. En el grupo con densitometría anormal la media fue 9.4 mg/dL, la DE fue 0.5 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 9.3 y 9.4 mg/dL, la mediana fue 9.4 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.6 mg/dL, el rango estaba entre 6 y 11.6 mg/dL.

Al analizar las concentraciones séricas de calcio en ambos grupos, se halló que las diferencias existentes entre ambos grupos de pacientes no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.222$).

Fósforo sérico (SP):

Se determinaron las concentraciones séricas de fósforo en ambos grupos de pacientes. En el grupo con densitometría normal la concentración sérica media fue 3.6 mg/dL, la DE fue 0.6 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 3.5 y 3.7 mg/dL, la mediana fue 3.6 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.9 mg/dL, el rango estaba entre 2.3 y 5.1 mg/dL. En el grupo con DMO anormal la concentración sérica media fue 3.5 mg/dL, la DE fue 0.64 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 3.5 y 3.6 mg/dL, la mediana fue 3.5 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 0.8 mg/dL, el rango estaba entre 2.1 y 9.5 mg/dL.

Al analizar las concentraciones séricas de fósforo en ambos grupos, se halló que las diferencias existentes no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.148$).

Vitamina D3:

Se determinó la concentración sérica de vitamina D3 en ambos grupos de pacientes. En el grupo de DMO normal la concentración sérica media fue 21.1 ng/mL, la DE fue 9.5 ng/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 19.0 y 23.1 ng/mL, la mediana fue 19 ng/mL, la amplitud intercuartil fue 12.5 ng/mL, el rango estaba entre 5.1 y 51.4 ng/mL. En el grupo con densitometría anormal la concentración sérica media fue 23.6 ng/mL, la DE fue 12.3 ng/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 22.4 y 24.8 ng/mL, la mediana fue 21 ng/mL, la amplitud intercuartil fue 15.5 ng/mL, el rango estaba entre 3 y 87 ng/mL.

Al analizar las concentraciones de vitamina D3, se observó que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.162$).

PTH:

Se determinaron las concentraciones séricas de PTH en ambos grupos de pacientes. En el grupo con densitometría normal la concentración media fue 60.8 pg/mL, la DE fue 23.5 pg/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 55.8 y 65.9 pg/mL, la mediana fue 56 pg/mL, la amplitud intercuartil fue 25.5 pg/mL, el rango estaba entre 20 y 155 pg/mL. En el grupo con DMO anormal la concentración media fue 68.3 pg/mL, la DE fue 33.0 pg/mL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 65 y 71.6 pg/mL, la mediana fue 60 pg/mL, la amplitud intercuartil fue 35 pg/mL, el rango estaba entre 11 y 245 pg/mL.

Al analizar las concentraciones de PTH, observamos que las diferencias existentes entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.149$).

Fósforo urinario (UP):

Se determinaron las concentraciones urinarias de fósforo en ambos grupos de pacientes. En el grupo con DMO normal la concentración media fue 56.5 mg/dL, la DE fue 23.4 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 50.6 y 62.3 mg/dL, la mediana fue 53.5 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 22.9 mg/dL, el rango estaba entre 12 y 156 mg/dL. En el grupo con densitometría anormal la concentración media fue 54.9 mg/dL, la DE fue 25.4 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 52.1 y 57.8 mg/dL, la mediana fue 52 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 35 mg/dL, el rango estaba entre 10 y 142.7 mg/dL.

Se analizaron las concentraciones urinarias de fósforo en ambos grupos, se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p = 0.521$).

Calcio urinario (UCa):

Se determinaron las concentraciones urinarias de calcio en ambos grupos de pacientes. En el grupo con densitometría normal la concentración media fue 12.98 mg/dL, la DE fue 24.5 mg/dL, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 7.4 y 18.6 mg/dL, la mediana fue 9 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 9.8 mg/dL, el rango fue bastante amplio, estaba entre 1 y 215 mg/dL. En el grupo con DMO anormal la concentración media fue 13.9 mg/dL, la DE fue 17.5 mg/dL, el intervalo de confianza de la media al 95%

osciló entre 12.1 y 15.7 mg/dL, la mediana fue 10 mg/dL, la amplitud intercuartil fue 10 mg/dL, el rango estaba entre 1 y 186 mg/dL.

Analizamos las concentraciones urinarias de calcio en ambos grupos de pacientes, se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DMO normal y anormal ($p = 0.124$).

El resumen de estos datos se muestra en la tabla 8, donde no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre diagnóstico densitométrico normal y anormal con respecto a los parámetros del metabolismo fosfocálcico.

Variables*	Diagnóstico densitométrico		valor p
	Normal	Anormal	
SCa (mg/dL)	9.3 ± 0.3 (8.4-10)	9.4 ± 0.5 (6-11.6)	0.222
SP (mg/dL)	3.6 ± 0.6 (2.3-5.1)	3.5 ± 0.6 (2.1-9.5)	0.148
Vit. D3 (ng/mL)	21.1 ± 9.5 (5.1-51.4)	23.6 ± 12.3 (3-87)	0.162
PTH (pg/mL)	60.9 ± 23.5 (20-155)	68.3 ± 33.0 (11-245)	0.149
UP (mg/dL)	56.5 ± 23.4 (12-156)	54.9 ± 25.4 (10-142.7)	0.521
UCa (mg/dL)	12.9 ± 24.5 (1-215)	13.9 ± 17.5 (1-186)	0.124

* expresadas en media ± DE (rango)

Tabla 8. Análisis de los parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico en función de la DMO anormal

4.3. Marcadores de recambio óseo y cáncer de próstata

Se analizaron las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina total (FAT), fosfatasa alcalina ósea (FAO) y fosfatasa ácida tartrato resistente (FACT), considerados marcadores de formación ósea, y en orina las concentraciones de

deoxipiridolina (DPIR) y telopéptido N-terminal (NTX) considerados marcadores de reabsorción ósea, en pacientes afectados de cáncer de próstata con supresión androgénica o sin él. Se analizó la evolución de estos marcadores en función del diagnóstico densitométrico.

4.3.1. Marcadores de recambio óseo y supresión androgénica

Fosfatasa alcalina total (FAT):

Se determinaron las concentraciones séricas de FAT en los 2 grupos de pacientes, con supresión androgénica y sin ella. En el grupo sin supresión androgénica la concentración media fue 105.9 UI/L, la DE fue 73.3 UI/L, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 93.3 y 118.7 UI/L, la mediana fue 79 UI/L, la amplitud intercuartil fue 59 UI/L, el rango estaba entre 38 y 492 UI/L. En el grupo sometido a supresión androgénica la media fue 98.2 UI/L, la DE fue 66.8 UI/L, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 91.3 y 105.1 UI/L, la mediana fue 83 UI/L, la amplitud intercuartil fue 37 UI/L, el rango fue muy amplio, estaba entre 10.7 y 647 UI/L.

Al analizar las concentraciones de FAT, observamos que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.564$).

Fosfatasa alcalina ósea (FAO):

Se determinaron las concentraciones séricas de FAO en ambos grupos de pacientes. En el grupo sin supresión androgénica la concentración media fue 14.7 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 16.13 $\mu\text{g/L}$, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 11.9 y 17.5 $\mu\text{g/L}$, la mediana fue 10 $\mu\text{g/L}$, la amplitud intercuartil fue 6.3 $\mu\text{g/L}$, el rango estaba entre 1 y 110 $\mu\text{g/L}$. En el grupo sometido a

supresión androgénica la concentración sérica media fue 15.7 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 9.54 $\mu\text{g/L}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 14.7 y 16.7 $\mu\text{g/L}$, la mediana fue 14 $\mu\text{g/L}$, la amplitud intercuartil fue 8.8 $\mu\text{g/L}$, el rango estaba entre 2 y 80 $\mu\text{g/L}$.

Al analizar los 2 grupos de pacientes, se halló que las diferencias existentes entre ambos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Fosfatasa ácida tartrato resistente (FACT):

Se determinaron las concentraciones séricas de FACT en ambos grupos de pacientes. En el grupo no sometido a supresión androgénica la media fue 8.5 UI/L, la DE fue 5.4 UI/L, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 7.6 y 9.5 UI/L, la mediana fue 7.9 UI/L, la amplitud intercuartil fue 3.2 UI/L, el rango estaba entre 2.4 y 42 UI/L. En el grupo sometido a supresión androgénica la concentración sérica media fue 12.3 UI/L, la DE fue 16.4 UI/L, el intervalo de confianza al 95% osciló entre 10.6 y 14 UI/L, la mediana fue 9.7 UI/L, la amplitud intercuartil fue 4.1 UI/L, el rango estaba entre 2.8 y 208 UI/L.

Al analizar las concentraciones séricas de FACT, se observó que existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p < 0.001$).

Deoxipiridolina urinaria (DPIR):

Se determinaron las concentraciones urinarias de deoxipiridolina en ambos grupos de pacientes, según estuvieran o no sometidos a supresión androgénica. En el grupo sin supresión androgénica la concentración media fue 5.9 nmol/mmol Cr, la DE fue 2.2 nmol/mmol Cr, el intervalo de confianza

para la media al 95% osciló entre 5.5 y 6.3 nmol/mmol Cr, la mediana fue 5.3 nmol/mmol Cr, la amplitud intercuartil fue 2 nmol/mmol Cr, el rango estaba entre 0.1 y 13 nmol/mmol Cr. En el grupo sometido a supresión androgénica la concentración urinaria media fue 7.9 nmol/mmol Cr, la DE fue 3.32 nmol/mmol Cr, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 7.6 y 8.3 nmol/mmol Cr, la mediana fue 7 nmol/mmol Cr, la amplitud intercuartil fue 4.5 nmol/mmol Cr, el rango estaba entre 1.6 y 18.6 nmol/mmol Cr.

Parecía haber diferencias entre ambos grupos, se halló que existían diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos ($p < 0.001$).

Telopéptido urinario N-terminal (NTX):

Se determinaron las concentraciones urinarias de NTX en ambos grupos de pacientes. En el grupo sin supresión androgénica la concentración media fue 45.9 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la DE fue 41.6 $\mu\text{mol/mol Cr}$, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 38.3 y 53.5 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la mediana fue 35.0 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la amplitud intercuartil fue 22.1 $\mu\text{mol/mol Cr}$, el rango estaba entre 12.8 y 323 $\mu\text{mol/mol Cr}$. En el grupo sometido a supresión androgénica la concentración urinaria media fue 64.2 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la DE fue 4.2 $\mu\text{mol/mol Cr}$, el intervalo de confianza de la media la 95% osciló entre 59.1 y 69.2 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la mediana fue 52.3 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la amplitud intercuartil fue 42.6 $\mu\text{mol/mol Cr}$, el rango estaba entre 6.5 y 275 $\mu\text{mol/mol Cr}$.

Al analizar las concentraciones de NTX, se observó que las diferencias existentes entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

El resumen de los datos anteriores se muestra en la tabla 9, donde se observó que excepto para la FAT, el resto de los parámetros de recambio óseo (FAO, FACT, DPIR, NTX) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sometido a supresión androgénica y el que no.

Variables*	Supresión androgénica		valor p
	No	Si	
FAT(UI/L)	105.9 ± 73.3 (38-492)	98.2 ± 66.8 (10.7-647)	0.564
FAO(µg/L)	14.7 ± 16.1 (1-110)	15.7 ± 9.5 (2-80)	<0.001
FACT(UI/L)	8.5 ± 5.4 (2.4-42)	12.3 ± 16.4 (2.8-208)	<0.001
DPIR(nmol/mmol Cr)	5.9 ± 2.2 (0.1-13)	7.9 ± 3.3 (1.6-18.6)	<0.001
NTX(µmol/mol Cr)	45.9 ± 41.6 (12.8-323)	64.2 ± 44.2 (6.5-275)	<0.001

* expresadas en media±DE (rango)

Tabla 9. Análisis de los marcadores de recambio óseo en función de la supresión androgénica

4.3.2. Marcadores de recambio óseo y diagnóstico densitométrico

Posteriormente clasificamos a la población a estudio en función del resultado del diagnóstico densitométrico, por lo que los grupos fueron, diagnóstico densitométrico normal, baja masa ósea u osteopenia, y osteoporosis.

Fosfatasa alcalina total (FAT):

Se determinaron las concentraciones séricas de FAT en los 3 grupos de pacientes. En el grupo con DMO normal la concentración media fue 85.7 UI/L, la DE fue 46.5 UI/L, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 75.8 y 95.6 UI/L, la mediana fue 72.5 UI/L, la amplitud intercuartil fue 37 UI/L, el rango estaba entre 38 y 395 UI/L. En el grupo con osteopenia la media fue 102.6 UI/L, la DE fue 80.9 UI/L, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 91.8 y 113.5 UI/L, la mediana fue 79 UI/L, la amplitud intercuartil fue 51 UI/L, el rango estaba entre 30 y 647 UI/L. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración media fue 104.2 UI/L, la DE fue 60.9 UI/L, el

intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 95.5 y 112.9 UI/L, la mediana fue 89 UI/L, la amplitud intercuartil fue 38 UI/L, el rango estaba entre 10.7 y 492 UI/L.

Al analizar las concentraciones de los 3 grupos, se observó que las diferencias existentes entre los 3 grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Fosfatasa alcalina ósea (FAO):

Se determinaron las concentraciones séricas de FAO en los 3 grupos de pacientes. En el grupo con densitometría normal la concentración media fue 11.5 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 5.2 $\mu\text{g/L}$, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 10.4 y 12.6 $\mu\text{g/L}$, la mediana fue 10.9 $\mu\text{g/L}$, la amplitud intercuartil fue 5.6 $\mu\text{g/L}$, el rango estaba entre 1 y 31 $\mu\text{g/L}$. En el grupo con osteopenia la concentración sérica media fue 15 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 11.7 $\mu\text{g/L}$, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 13.4 y 16.6 $\mu\text{g/L}$, la mediana fue 11.9 $\mu\text{g/L}$, la amplitud intercuartil fue 8.6 $\mu\text{g/L}$, el rango estaba entre 2 y 80.3 $\mu\text{g/L}$. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración de FAO sérica media fue 17.7 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 13.1 $\mu\text{g/L}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 15.8 y 19.5 $\mu\text{g/L}$, la mediana fue 15 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 9.7 $\mu\text{g/L}$, el rango estaba entre 2 y 110 $\mu\text{g/L}$.

Al analizar las concentraciones de los 3 grupos, se observó que las diferencias existentes entre los 3 grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Fosfatasa ácida tartrato resistente (FACT):

Se determinaron las concentraciones séricas de FACT en los 3 grupos de pacientes. En el grupo con DMO normal la concentración sérica media fue 9.4 UI/L, la DE fue 5.5 UI/L, el intervalo de confianza de la media la 95% osciló

entre 8.2 y 10.5 UI/L, la mediana fue 8 UI/L, la amplitud intercuartil fue 4 UI/L, el rango estaba entre 3.4 y 32 UI/L. En el grupo con osteopenia la concentración sérica media fue 10.4 UI/L, la DE fue 8.9 UI/L, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 9.1 y 11.6 UI/L, la mediana fue 9 UI/L, la amplitud intercuartil fue 4 UI/L, el rango estaba entre 2.4 y 88 UI/L. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración media fue 13.3 UI/L, la DE fue 20.8 UI/L, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 10.2 y 16.3 UI/L, la mediana fue 9.9 UI/L, la amplitud intercuartil fue 4.7 UI/L, el rango estaba entre 3.8 y 208 UI/L.

Al analizar las concentraciones séricas de FACT, se observó que las diferencias existentes entre los tres grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Deoxipiridolina urinaria (DPIR):

Se determinaron las concentraciones urinarias de DPIR en los 3 grupos de pacientes. En el grupo con densitometría normal la concentración media fue 6.6 nmol/mmol Cr, la DE fue 2.7 nmol/mmol Cr, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 5.9 y 7.2 nmol/mmol Cr, la mediana fue 5.9 nmol/mmol Cr, la amplitud intercuartil fue 3 nmol/mmol Cr, el rango estaba entre 0.5 y 16.3 nmol/mmol Cr. En el grupo con osteopenia la concentración media fue 6.9 nmol/mmol Cr, la DE fue 2.8 nmol/mmol Cr, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 6.5 y 7.3 nmol/mmol Cr, la mediana fue 6 nmol/mmol Cr, la amplitud intercuartil fue 3.5 nmol/mmol Cr, el rango estaba entre 0.1 y 18.2 nmol/mmol Cr. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración urinaria media fue 8.1 nmol/mmol Cr, la DE fue 3.6 nmol/mmol Cr, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 7.6 y 8.7 nmol/mmol Cr, la mediana fue 7.4 nmol/mmol Cr, la amplitud intercuartil fue 5 nmol/mmol Cr, el rango estaba entre 0.5 y 18.6 nmol/mmol Cr.

Al analizar las concentraciones urinarias de DPIP en los 3 grupos, observamos que existían diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos ($p = 0.001$).

Telopéptido urinario N-terminal (NTX):

Se determinaron las concentraciones urinarias de NTX en los tres grupos de pacientes. En el grupo con DMO normal la concentración urinaria media fue $49.9 \mu\text{mol/mol Cr}$, la DE fue $38.6 \mu\text{mol/mol Cr}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 40.6 y $59.2 \mu\text{mol/mol Cr}$, la mediana fue $41.5 \mu\text{mol/mol Cr}$, la amplitud intercuartil fue $31.3 \mu\text{mol/mol Cr}$, el rango estaba entre 13 y $275 \mu\text{mol/mol Cr}$. En el grupo con osteopenia la concentración urinaria media fue $54.4 \mu\text{mol/mol Cr}$, la DE fue $44.3 \mu\text{mol/mol Cr}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 47.8 y $60.9 \mu\text{mol/mol Cr}$, la mediana fue $41.8 \mu\text{mol/mol Cr}$, la amplitud intercuartil fue $36.8 \mu\text{mol/mol Cr}$, el rango estaba entre 6.5 y $323 \mu\text{mol/mol Cr}$. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración urinaria media fue $67.6 \mu\text{mol/mol Cr}$, la DE fue $44.9 \mu\text{mol/mol Cr}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 60.8 y $74.54 \mu\text{mol/mol Cr}$, la mediana fue $56.5 \mu\text{mol/mol Cr}$, la amplitud intercuartil fue $47.8 \mu\text{mol/mol Cr}$, el rango estaba entre 9.4 y $256.9 \mu\text{mol/mol Cr}$.

Al analizar las concentraciones urinarias de NTX en los 3 grupos, se observó que existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p < 0.001$).

El resumen de los datos anteriores se muestra en la tabla 10, donde observamos que todos los marcadores de recambio óseo presentaban diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de diagnóstico densitométrico.

Variables*	Diagnóstico densitométrico			valor p
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	
FAT(UI/L)	85.7 ± 46.4 (38-395)	102.6 ± 83.9(30-647)	104.2 ± 60.9 (10.7-492)	<0.001
FAO(µg/L)	11.5 ± 5.2 (1-31)	15.0 ± 11.7 (2-80.3)	17.7 ± 13.1 (2-110)	<0.001
FACT(UI/L)	9.4 ± 5.5 (3.4-32)	10.4 ± 8.9 (2.4-88)	13.3 ± 20.8 (3.8-208)	<0.001
DPIR(nmol/mmolCr)	6.6 ± 2.7 (0.5-16.3)	6.9 ± 2.8 (0.1-18.2)	8.1 ± 3.6 (0.5-18.6)	0.001
NTX(µmol/mmolCr)	49.9 ± 38.6 (13-275)	54.4 ± 44.3 (6.5-323)	67.6 ± 44.9 (9.4-256.9)	<0.001

* expresadas en media ± DE (rango)

Tabla 10. Análisis de los marcadores de recambio óseo en función del diagnóstico densitométrico

4.3.3. Marcadores de recambio óseo y Osteoporosis

El siguiente paso fue clasificar a la población a estudio en función de que existiera o no osteoporosis en la DMO, por tanto la población con densitometría normal y la de osteopenia se englobaron en el grupo de no osteoporosis.

Fosfatasa alcalina total (FAT):

Se determinaron las concentraciones séricas de FAT en ambos grupos de pacientes (sin y con osteoporosis). En el grupo sin osteoporosis la concentración sérica media fue 97.8 UI/L, la DE fue 72.9 UI/L, el intervalo de confianza osciló entre 89.5 y 106.0 UI/L, la mediana fue 77 UI/L, la amplitud intercuartil fue 42.3 UI/L, el rango, bastante amplio, estaba entre 30 y 647 UI/L. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración sérica media fue 104.2 UI/L, la DE fue 60.9 UI/L, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 95.5 y 112.9 UI/L, la mediana fue 89 UI/L, la DE fue 38.3 UI/L, el rango estaba entre 10.7 y 492 UI/L.

Al analizar las concentraciones de FAT en los 2 grupos, observamos que las diferencias existentes entre los 2 grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Fosfatasa alcalina ósea (FAO):

Se determinaron las concentraciones séricas de FAO en ambos grupos. En el grupo sin osteoporosis la concentración sérica media fue 13.9 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 10.3 $\mu\text{g/L}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 12.8 y 15.2 $\mu\text{g/L}$, la mediana fue 11.2 $\mu\text{g/L}$, la amplitud intercuartil fue 8 $\mu\text{g/L}$, el rango estaba entre 1 y 80.3 $\mu\text{g/L}$. En el grupo con osteoporosis la concentración sérica media fue 17.7 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 13.1 $\mu\text{g/L}$, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 15.8 y 19.5 $\mu\text{g/L}$, la mediana fue 15 $\mu\text{g/L}$, la amplitud intercuartil fue 9.7 $\mu\text{g/L}$, el rango estaba entre 2 y 110 $\mu\text{g/L}$.

Al analizar las concentraciones séricas de FAO, se observó que las diferencias existentes entre los 2 grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Fosfatasa ácida tartrato resistente (FACT):

Se determinaron las concentraciones séricas de FACT en los 2 grupos de pacientes. En el grupo sin osteoporosis la concentración media fue 10.1 UI/L, la DE fue 8.0 UI/L, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 9.1 y 11 UI/L, la mediana fue 9 UI/L, la amplitud intercuartil fue 4 UI/L, el rango estaba entre 2.4 y 88 UI/L. En el grupo con osteoporosis la concentración sérica media fue 13.3 UI/L, la DE fue 20.8 UI/L, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 10.2 y 16.3 UI/L, la mediana fue 9.9 UI/L, la amplitud intercuartil fue 4.7 UI/L, el rango, bastante amplio, estaba entre 3.8 y 208 UI/L.

Al analizar las concentraciones séricas de FACT en ambos grupos, se observó que las diferencias existentes entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Deoxipiridolina urinaria (DPIR):

Se determinaron las concentraciones urinarias de deoxipiridolina en ambos grupos de pacientes. En el grupo sin osteoporosis la concentración media fue 6.8 nmol/mmol Cr, la DE fue 2.7 nmol/mmol Cr, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 6.5 y 7.2 nmol/mmol Cr, la mediana fue 6 nmol/mmol Cr, la amplitud intercuartil fue 3.4 nmol/mmol Cr, el rango estaba entre 0.1 y 18.2 nmol/mmol Cr. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración urinaria media 8.1 nmol/mmol Cr, la DE fue 3.6 nmol/mmol Cr, el intervalo de confianza para la media la 95% osciló entre 7.6 y 8.7 nmol/mmol Cr, la mediana fue 7.4 nmol/mmol Cr, la amplitud intercuartil fue 5 nmol/mmol Cr, el rango estaba entre 0.5 y 18.6 nmol/mmol Cr.

Al analizar las concentraciones urinarias de DPIR en ambos grupos, se observó que las diferencias existentes entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Telopéptido urinario N-terminal (NTX):

Se determinaron las concentraciones urinarias de NTX en los 2 grupos de pacientes. En el grupo sin osteoporosis la concentración urinaria media fue 53.1 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la DE fue 42.8 $\mu\text{mol/mol Cr}$, el intervalo de confianza para la media al 95% osciló entre 47.8 y 58.5 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la mediana fue 41.7

$\mu\text{mol/mol Cr}$, la amplitud intercuartil fue $34.3 \mu\text{mol/mol Cr}$, el rango estaba entre 6.5 y $323 \mu\text{mol/mol Cr}$. En el grupo afecto de osteoporosis la concentración urinaria media fue $67.6 \mu\text{mol/mol Cr}$, la DE fue $44.9 \mu\text{mol/mol Cr}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 60.8 y $74.5 \mu\text{mol/mol Cr}$, la mediana fue $56.5 \mu\text{mol/mol Cr}$, la amplitud intercuartil fue $47.8 \mu\text{mol/mol Cr}$, el rango estaba entre 9.4 y $256.9 \mu\text{mol/mol Cr}$.

Al analizar las concentraciones urinarias de NTX en ambos grupos, observamos que las diferencias que había entre los 2 grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

El resumen de los datos anteriores se muestra en la tabla 11, donde observamos que todos los marcadores de recambio óseo mostraban diferencias estadísticamente significativas, en el grupo de pacientes con osteoporosis respecto a los que no.

Variables*	Osteoporosis		valor p
	No	Si	
FAT(UI/L)	97.8 ± 72.9 (30-647)	104.2 ± 60.9 (10.7-492)	<0.001
FAO($\mu\text{g/L}$)	13.9 ± 10.3 (1-80.3)	17.7 ± 13.1 (2-110)	<0.001
FACT(UI/L)	10.1 ± 8.0 (2.4-88)	13.3 ± 20.8 (3.8-208)	<0.001
DPIR(nmol/mmol Cr)	6.8 ± 2.7 (0.1-18.2)	8.1 ± 3.6 (0.5-18.6)	<0.001
NTX($\mu\text{mol/mol Cr}$)	53.1 ± 42.8 (6.5-323)	67.6 ± 44.9 (9.4-256.9)	<0.001

* expresadas en media \pm DE (rango)

Tabla 11. Análisis de los marcadores de recambio óseo en función de la presencia de osteoporosis

4.3.4. Marcadores de recambio óseo y densitometría anormal

A continuación se agrupó a los paciente a estudio en 2 grupos, en función de que la densitometría fuera normal o no, este último grupo incluía a pacientes tanto con osteoporosis como con osteopenia.

Fosfatasa alcalina total (FAT):

Se determinaron las concentraciones séricas de FAT en ambos grupos de pacientes. En el grupo con densitometría normal la concentración media fue 85.7 UI/L, la DE fue 46.5 UI/L, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 75.8 y 95.6 UI/L, la mediana fue 72.5 UI/L, la amplitud intercuartil fue 37 UI/L, el rango estaba entre 38 y 395 UI/L. En el grupo con densitometría anormal la concentración sérica media fue 103.4 UI/L, la DE fue 72.1 UI/L, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 96.3 y 110.4 UI/L, la mediana fue 85 UI/L, la amplitud intercuartil fue 46 UI/L, el rango, bastante amplio, estaba entre 10.7 y 647 UI/L.

Al analizar las concentraciones séricas de FAT en ambos grupos, hallamos que las diferencias existentes entre los 2 grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0.003$).

Fosfatasa alcalina ósea (FAO):

Se determinaron las concentraciones séricas de FAO en ambos grupos de pacientes. En el grupo con densitometría normal la concentración media fue 11.5 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 5.2 $\mu\text{g/L}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 10.4 y 12.6 $\mu\text{g/L}$, la mediana fue 10.9 $\mu\text{g/L}$, la amplitud intercuartil fue 5.6 $\mu\text{g/L}$, el rango estaba entre 1 y 31 $\mu\text{g/L}$. En el grupo con DMO anormal

la concentración sérica media fue 16.3 $\mu\text{g/L}$, la DE fue 12.4 $\mu\text{g/L}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 15.1 y 17.5 $\mu\text{g/L}$, la mediana fue 13.7 $\mu\text{g/L}$, la amplitud intercuartil fue 9.6 $\mu\text{g/L}$, el rango estaba entre 2 y 110 $\mu\text{g/L}$.

Al analizar las concentraciones séricas de FAO en ambos grupos de, se observó que las diferencias existentes entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Fosfatasa ácida tartrato resistente (FACT):

Se determinaron las concentraciones séricas de FACT en ambos grupos de pacientes. En el grupo con DMO normal la concentración media fue 9.4 UI/L, la DE fue 5.5 UI/L, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 8.2 y 10.5 UI/L, la mediana fue 8 UI/L, la amplitud intercuartil fue 4 UI/L, el rango estaba entre 3.4 y 32 UI/L. En el grupo con densitometría anormal la media fue 11.7 UI/L, la DE fue 15.7 UI/L, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 10.2 y 13.3 UI/L, la mediana fue 9 UI/L, la DE fue 4.9 UI/L, el rango, bastante amplio, estaba entre 2.4 y 208 UI/L.

Al analizar las concentraciones séricas de FACT en ambos grupos, se halló que las diferencias existentes entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0.002$).

Deoxipiridolina urinaria (DPIR):

Se determinaron las concentraciones urinarias de DPIR en ambos grupos de pacientes. En el grupo con densitometría normal la concentración media fue 6.6 nmol/mmol Cr, la DE fue 2.7 nmol/mmol Cr, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 5.9 y 7.2 nmol/mmol Cr, la mediana fue 5.9

nmol/mmol Cr, la amplitud intercuartil fue 2.7 nmol/mmol Cr, el rango estaba entre 0.5 y 16.3 nmol/mmol Cr. En el grupo con DMO anormal la concentración urinaria media fue 7.5 nmol/mmol Cr, la DE fue 3.2 nmol/mmol Cr, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 7.1 y 7.8 nmol/mmol Cr, la mediana fue 6.6 nmol/mmol Cr, la amplitud intercuartil fue 4.2 nmol/mmol Cr, el rango estaba entre 0.1 y 18.6 nmol/mmol Cr.

Al analizar las concentraciones urinaria de DPIR en ambos grupos, observamos que las diferencias existentes entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0.030$).

Telopéptido urinario N-terminal (NTX):

Se determinaron las concentraciones urinarias de NTX en ambos grupos de pacientes. En el grupo con densitometría normal la concentración urinaria media fue 49.9 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la DE fue 38.6 $\mu\text{mol/mol Cr}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 40.6 y 59.2 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la mediana fue 41.5 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la amplitud intercuartil fue 31.3 $\mu\text{mol/mol Cr}$, el rango estaba entre 13 y 275 $\mu\text{mol/mol Cr}$. En el grupo con densitometría anormal la concentración urinaria media fue 60.8 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la DE fue 45.1 $\mu\text{mol/mol Cr}$, el intervalo de confianza de la media al 95% osciló entre 55.9 y 65.6 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la mediana fue 47.7 $\mu\text{mol/mol Cr}$, la amplitud intercuartil fue 43.5 $\mu\text{mol/mol Cr}$, el rango estaba entre 6.5 y 323 $\mu\text{mol/mol Cr}$.

Al analizar las concentraciones urinarias de NTX entre ambos, observamos que las diferencias existentes entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0.033$).

El resumen de los datos anteriores se muestra en la tabla 12, donde se observó que existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de densitometría normal y el grupo de densitometría anormal, con respecto a los marcadores de recambio óseo estudiados (FAT, FAO, FACT, DPIP y NTX).

Variables*	Densitometría		valor p
	Normal	Anormal	
FAT (UI/L)	85.7 ± 46.5 (38-395)	103.4 ± 72.1 (10.7-647)	0.003
FAO (µg/L)	11.5 ± 5.2 (1-31)	16.3 ± 12.4 (2-110)	<0.001
FACT (UI/L)	9.4 ± 5.5 (3.4-32)	11.7 ± 15.7 (2.4-208)	0.002
DPIP (nmol/mmol Cr)	6.6 ± 2.7 (0.5-16.3)	7.5 ± 3.2 (0.1-18.6)	0.030
NTX (µmol/mol Cr)	49.9 ± 38.6 (13-275)	60.8 ± 45.1 (6.5-323)	0.033

* expresadas en media ± DE (rango)

Tabla 12. Análisis de los marcadores de recambio óseo en función de la densitometría anormal

4.4. Eficacia de los marcadores de recambio óseo en el diagnóstico de baja densidad mineral ósea y osteoporosis

Como vimos en el apartado anterior, los marcadores de recambio óseo mostraban diferencias significativas entre los distintos grupos de densidad mineral ósea. El siguiente paso consistía en ver si nos servirían para poder diagnosticar las alteraciones óseas de la DMO que nos interesaban, baja densidad mineral ósea (osteopenia) y osteoporosis.

4.4.1. Eficacia para diagnóstico de densitometría anormal

Los pacientes se clasificaron en función de que la densitometría fuera normal o anormal englobando este último grupo tanto osteopenia como osteoporosis. Para los marcadores de formación ósea contábamos con 374 pacientes con densitometría anormal, 80 con densitometría normal, es decir la mayoría presentaban una densitometría anormal.

Realizamos las curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC) para los marcadores de formación ósea FAT (fosfatasa alcalina total), FAO (fosfatasa alcalina ósea) y FACT ó FAP (fosfatasa ácida tartrato resistente o prostática).

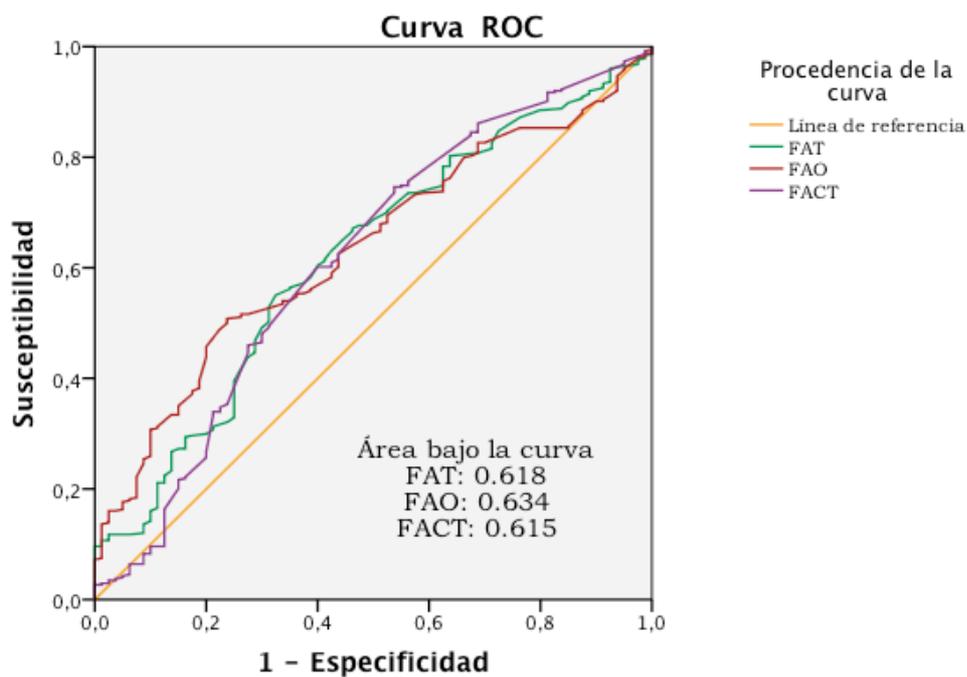


Fig. 4. Eficacia de FAT, FAO y FACT en el diagnóstico de densitometría anormal

También se realizaron las curvas ROC para los marcadores de reabsorción ósea DPIP (deoxipiridolina en orina) y NTX (telopéptido N-terminal en orina).

Los datos correspondían a 329 pacientes con densitometría anormal, 64 con densitometría normal.

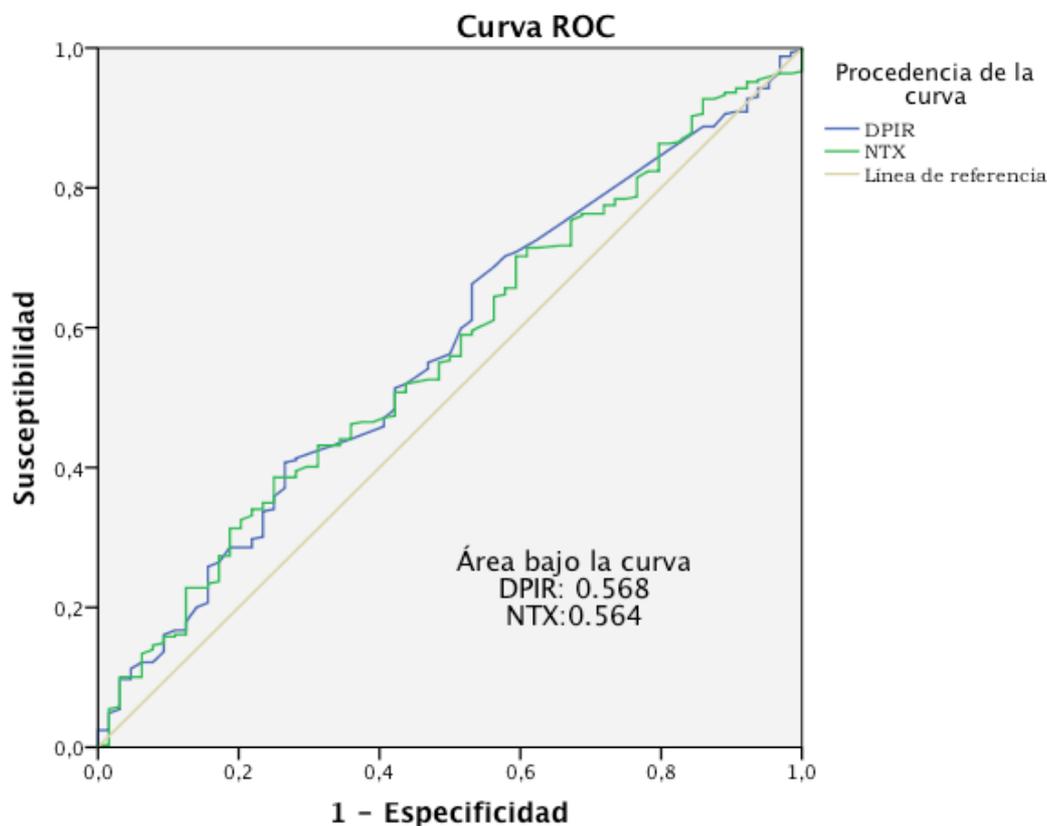


Fig. 5. Eficacia de deoxipiridolina y telopéptido N-terminal en orina en el diagnóstico de densitometría normal

El resumen del área bajo la curva para los marcadores tanto de formación como de reabsorción ósea se muestra en la tabla 13, donde observamos que la fosfatasa alcalina ósea fue, tanto de los marcadores de formación ósea, como de los de reabsorción ósea, el más eficaz para diagnosticar una densitometría anormal. Observamos que el área bajo la curva de los marcadores de reabsorción ósea apenas era mayor de 0.5. Cuando observamos el intervalo de confianza al 95%, vemos que sólo la FAO tenía su límite inferior por encima de 0.5.

Marcadores formación	Área bajo la curva (IC 95%)
FAT	0.618 (0.5-0.7)
FAO	0.634 (0.6-0.7)
FACT	0.615 (0.5-0.7)
Marcadores reabsorción	
DPIR	0.568 (0.5-0.6)
NTX	0.564 (0.5-0.6)

Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de los marcadores de recambio óseo en función de densitometría anormal

4.4.2. Eficacia para diagnóstico de osteoporosis

A continuación agrupamos a los pacientes en función de que tuvieran osteoporosis o no, y analizamos la eficacia de los marcadores para el diagnóstico.

Respecto a los marcadores de formación ósea, teníamos 178 pacientes con osteoporosis, 276 sin osteoporosis. En la figura 6 se muestran las curvas ROC correspondientes a los marcadores de formación ósea.

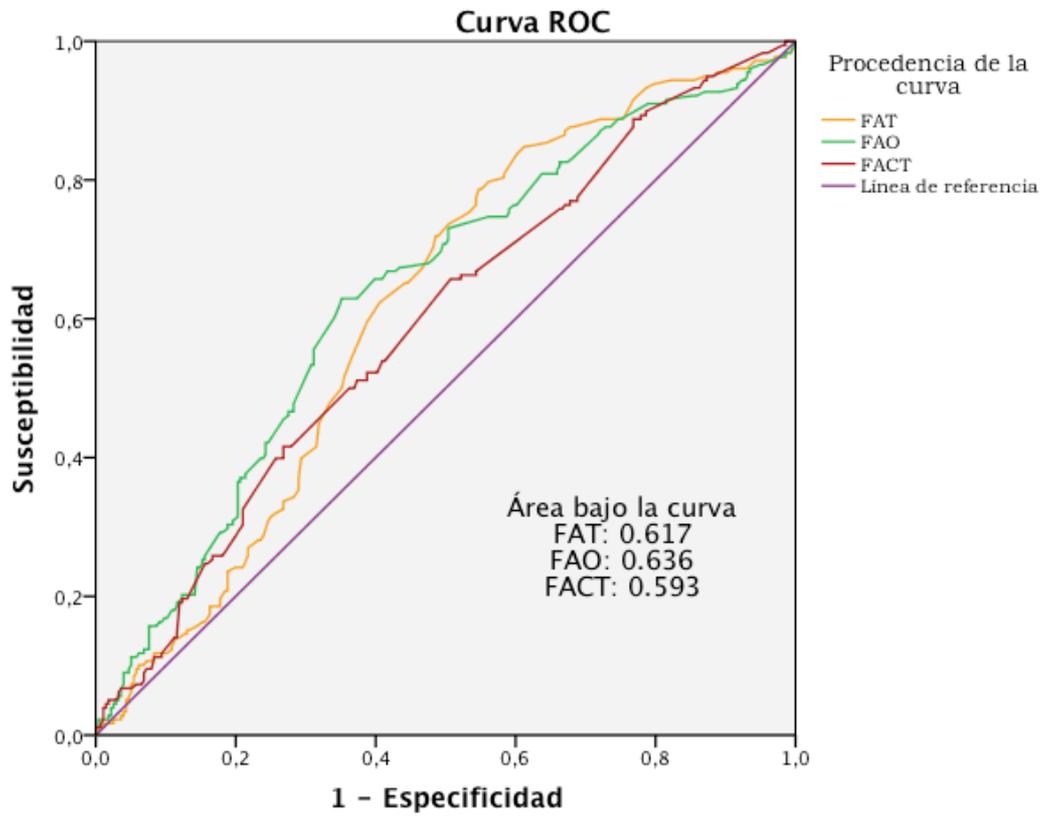


Fig. 6. Eficacia de FAT, FAO y FACT en el diagnóstico de osteoporosis

A continuación realizamos las curvas ROC de los marcadores de reabsorción ósea, respecto al diagnóstico de osteoporosis. Se analizaron los datos de 158 pacientes con osteoporosis, 235 sin osteoporosis.

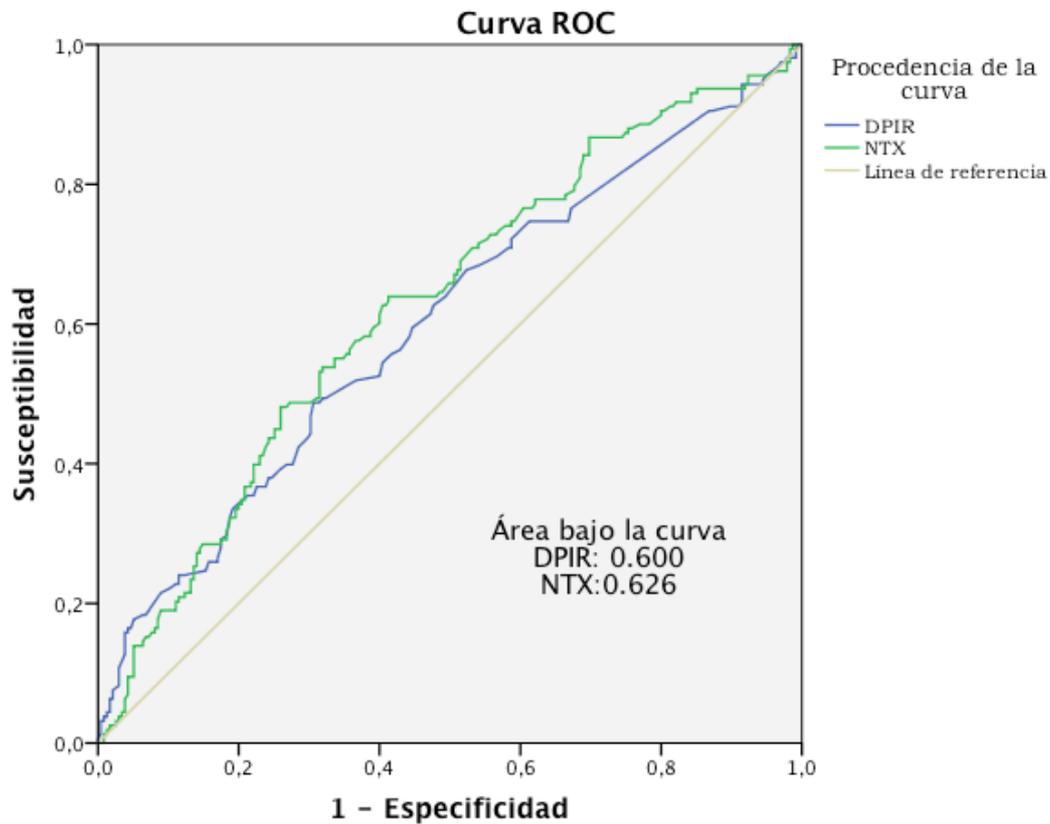


Fig.7. Eficacia en el diagnóstico de deoxipiridolina y telopéptido N-terminal en orina en el diagnóstico de osteoporosis

Los resultados de las curvas ROC para el diagnóstico de osteoporosis se muestran en tabla 14, donde observamos nuevamente que la FAO fue el marcador tanto de formación ósea, como de reabsorción que presentaba mayor área bajo la curva, por tanto sería el más eficaz para el diagnóstico de osteoporosis. A diferencia del apartado anterior referido a densitometría anormal, vemos que para el diagnóstico de osteoporosis ambos marcadores de reabsorción presentaban curvas por encima de 0.5, siendo el NTX mejor que la DPIR, y con un valor próximo a la FAO.

Marcadores de formación	Área bajo la curva (IC95%)
FAT	0.617 (0.6-0.7)
FAO	0.636 (0.6-0.7)
FACT	0.593 (0.5-0.6)
Marcadores de reabsorción	
DPIR	0.600 (0.5-0.6)
NTX	0.626 (0.6-0.7)

Tabla 14. Rendimiento diagnóstico de los marcadores de recambio óseo en función de osteoporosis

Como para el diagnóstico de osteoporosis la FAO y el NTX fueron los que mayor rendimiento diagnóstico aportaron, sin que éste fuera muy significativo. Decidimos probar con un índice formación / reabsorción (FAO/NTX) y un índice reabsorción / formación (NTX/FAO) sin obtener mejoría en el rendimiento diagnóstico. De hecho los índices formación-reabsorción y reabsorción-formación fueron menos eficaces para el diagnóstico de las alteraciones de la densitometría que los marcadores aislados.

4.5. Análisis del valor predictivo de los marcadores de recambio óseo

Habíamos visto que los marcadores aislados eran más eficaces para el diagnóstico de las alteraciones de la DMO, por lo que intentamos analizar si con los marcadores se podía racionalizar la indicación para realizar una densitometría en aquellos pacientes afectos de cáncer de próstata que iban a iniciar supresión androgénica o la llevaban ya. Para ello realizamos una regresión logística binaria para saber la probabilidad de que un individuo presentara la característica de interés en función de la variable predictora.

4.5.1. Marcadores de recambio óseo como factores predictores de densitometría anormal

En este análisis de regresión logística, las variables que se incluyeron fueron FAT, FAO, FACT, DPIR y NTX, para evaluar los factores predictores independientes de la existencia de densitometría anormal. Las variables se expresan de forma cuantitativa. Teníamos 304 pacientes con densitometría anormal y 61 con densitometría normal. Los resultados se muestran en la tabla 15, hemos registrado la odds ratio con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y la significación estadística (p).

Variables	OR (IC 95%)	valor p
FAT	1.004 (0.99-1.01)	0.314
FAO	1.065 (1-1.13)	0.043
FACT	1.012 (0.97-1.05)	0.520
DPIR	1.052 (0.94-1.18)	0.390
NTX	0.994 (0.98-1)	0.207

Tabla 15. Marcadores de recambio óseo como factores predictores de densitometría anormal.

Vemos que el único marcador de recambio óseo que fue estadísticamente significativo fue la FAO ($p = 0.043$), no obstante presenta una baja "odds ratio", que escasamente aumenta la probabilidad del evento (densitometría anormal). También hay que añadir que en el intervalo de confianza al 95% el límite inferior es 1, por lo que es difícil asegurar que existe una evidencia de asociación significativa.

4.5.2. Marcadores de recambio óseo como factores predictores de osteoporosis

A continuación realizamos un análisis de regresión logística binaria de las variables FAT, FAO, FACT, DPIP y NTX con respecto a la existencia o no de osteoporosis. Teníamos 144 pacientes diagnosticados de osteoporosis y 221 sin osteoporosis. Los resultados del análisis se muestran en la tabla 16.

Variabes	OR (IC 95%)	valor p
FAT	0.998 (0.99-1.003)	0.435
FAO	1.034 (1.003-1.07)	0.031
FACT	1.009 (0.99-1.03)	0.315
DPIP	1.068 (.099-1.15)	0.098
NTX	1.001 (0.99-1.007)	0.879

Tabla 16. Marcadores de recambio óseo como factores predictores de osteoporosis.

Se observó que de nuevo la FAO fue el único marcador óseo con significación estadística ($p = 0.031$), consideramos su "odds ratio" y es mayor de 1, por tanto este marcador (su elevación) podría considerarse factor de riesgo para osteoporosis. Como en el intervalo de confianza al 95% el límite inferior es >1 y el límite superior es >1 , se considera que existe una asociación significativa de riesgo (sufrir osteoporosis).

4.5.3. Fosfatasa alcalina ósea como predictor de alteraciones de densitometría mineral ósea

Observamos que de todos los marcadores de recambio óseo la FAO fue la única variable significativa, para predecir densitometría anormal y osteoporosis. Establecimos el nivel de corte en $9 \mu\text{g/l}$ al observar la tabla de coordenadas de la curva ROC, ya que con un nivel de corte de $9 \mu\text{g/l}$ obteníamos una sensibilidad de aproximadamente 85%.

Una vez establecido el punto de corte, para ver la asociación entre este nivel de FAO (FAO cualitativa) y el diagnóstico densitométrico, realizamos una tabla de contingencia, donde vimos el porcentaje de pacientes que tenían FAO $> 9 \mu\text{g/l}$, que fue mayor en pacientes con osteoporosis que en pacientes con densitometría normal. Obtuvimos que los pacientes con osteoporosis y con FAO $> 9 \mu\text{g/l}$ representaban el 82.9% de esos pacientes, que eran la gran mayoría, los pacientes con osteopenia y con FAO $> 9 \mu\text{g/l}$ suponían el 69.4% de esos pacientes, seguía siendo más de la mitad, estaría dentro de lo esperable, pero vimos que pacientes con densitometría normal y FAO $> 9 \mu\text{g/l}$ suponían el 63.2% de estos pacientes. Parecía que una FAO $> 9 \mu\text{g/l}$ no era un buen predictor de las posibles alteraciones de la DMO. No obstante decidimos agrupar los diagnósticos densitométricos en función de que la DMO fuera normal o anormal y en función de la presencia de osteoporosis y ver si mejoraba su capacidad predictora.

El resumen de los datos comentados anteriormente se muestra en la tabla 17.

Diagnóstico densitométrico	FAO ≤ 9	FAO > 9	Total
Normal	32 (36.8%)	55 (63.2%)	87 (100%)
Osteopenia	64 (30.6%)	145 (69.4%)	209 (100%)
Osteoporosis	33 (17.1%)	160 (82.9%)	193 (100%)
Total	129 (26.4%)	360 (73.6%)	489 (100%)

$p < 0.001$

Tabla 17. Relación entre el diagnóstico densitométrico y el valor cualitativo de la FAO.

4.5.4. Fosfatasa alcalina ósea como predictor de densitometría mineral ósea anormal

Cuando la tabla de contingencia, para ver si 2 variables están relacionadas, se realizaba comparando el porcentaje de pacientes con densitometría anormal (osteopenia y osteoporosis), que tenían FAO >9, veíamos que seguía siendo mayor el porcentaje de pacientes con densitometría anormal y FAO>9 que los que presentaban densitometría normal, tal y como se ve a continuación.

DMO	FAO ≤ 9	FAO >9	Total
Normal	32 (36.8%)	55 (63.2%)	87 (100%)
Anormal	97 (24.1%)	305 (75.9%)	402 (100%)
Total	129 (26.4%)	360 (73.6%)	489 (100%)

P = 0.022

Tabla 18. Relación entre el diagnóstico de densitometría anormal y el valor cualitativo de la FAO.

Se observó que los pacientes con densitometría anormal y FAO>9 representaban el 75.9% de esos pacientes, pero los que tenían DMO normal y FAO>9 suponían el 63.2% de estos pacientes, con lo que seguía habiendo mayor cantidad de pacientes con FAO>9 en pacientes con DMO normal, que no era lo esperable.

El valor predictivo positivo (VPP) para la FAO>9 µg/l y el diagnóstico de densitometría anormal fue del 85% y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 25%. La odds ratio para la FAO>9 µg/l fue de 0.8 µg/l, el IC al 95% estaba entre 0.7 y 0.9 µg/l, lo cual significa que poseer una FAO>9 µg/l no aumenta la oportunidad del evento, tener densitometría anormal. La odds ratio para FAO ≤ 9 µg/l fue de 1.5 µg/l, el IC al 95% estaba entre 1.1 y 2.1 µg/l.

4.5.5. Fosfatasa alcalina ósea como predictor de osteoporosis

A continuación clasificamos a los pacientes en función de que presentaran osteoporosis o no en la DMO. Se muestra un resumen de resultados.

Osteoporosis	FAO \leq 9	FAO $>$ 9	Total
No	96 (32.4%)	200 (67.6%)	296 (100%)
Sí	33 (17.1%)	160 (82.9%)	193 (100%)
Total	129 (26.4%)	360 (73.6%)	489 (100%)

$p < 0.001$

Tabla 19. Relación entre el diagnóstico de osteoporosis y el valor cualitativo de la FAO.

Se observó que de los pacientes con osteoporosis el 82.9% tenían la FAO $>$ 9, pero de los pacientes sin osteoporosis el 67.6% también tenían la FAO $>$ 9, lo que suponía más de la mitad. Esto indicaba que la FAO $>$ 9 no parecía buen predictor para diagnóstico de osteoporosis.

El valor predictivo positivo (VPP) para la FAO $>$ 9 $\mu\text{g/l}$ y el diagnóstico de osteoporosis fue del 44% y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 76%. La odds ratio para la FAO $>$ 9 $\mu\text{g/l}$ fue de 0.8, el IC al 95% estaba entre 0.7 y 0.9, lo cual significa que poseer una FAO $>$ 9 $\mu\text{g/l}$ no aumenta la oportunidad del evento, tener osteoporosis. La odds ratio para la FAO $<$ 9 $\mu\text{g/l}$ fue de 1.9, el IC al 95% estaba entre 1.3 y 2.7.

A pesar de que la FAO fue el único marcador de recambio óseo que mostraba eficacia para el diagnóstico de las alteraciones de la DMO, vimos que no parecía suficiente para que fuera buen predictor de dichas alteraciones de la DMO.

5. DISCUSIÓN

El envejecimiento de la población es una realidad a nivel mundial. Este envejecimiento conlleva la involución y disminución de la función normal de los órganos, con lo que se producen una serie de cambios o alteraciones en el organismo. Una de las alteraciones más frecuentes asociada al envejecimiento es el cambio en el metabolismo mineral y óseo. Los pacientes afectados de cáncer de próstata, debido a la alta frecuencia con que el diagnóstico se realiza en la madurez tardía, presentan alteraciones del metabolismo mineral y óseo antes aún de iniciar la terapia de supresión androgénica (7,9).

En nuestro estudio la prevalencia global de osteoporosis fue de 38.9%, lo que supone 213 del total de 548 individuos incluidos en el estudio. Esta prevalencia se encuentra dentro del rango de valores hallados en la literatura, y que oscila entre 17 y 35% si hablamos de pacientes con cáncer de próstata sin supresión androgénica (7,49,83). También observamos que la prevalencia de osteoporosis era mayor en el grupo de pacientes sometidos a supresión androgénica que en los que no. Datos similares aparecen en la literatura, donde la prevalencia de osteoporosis se eleva hasta valores de 27 a 42%, cuando se trata de pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica. Al mismo tiempo se objetivaba que iba aumentando la tasa de osteoporosis conforme aumentaba el tiempo que el paciente estaba sometido a supresión androgénica, existiendo una tasa de osteoporosis en pacientes con menos de 1 año de supresión androgénica del 24%, elevándose hasta el 86.7% en pacientes con diez años de supresión androgénica. En resumen, tal y como se describe en la literatura, la osteoporosis presenta una mayor prevalencia en pacientes sometidos a supresión androgénica, y su prevalencia aumenta en función del tiempo que el paciente lleva con dicho tratamiento (77).

El deterioro funcional de los órganos y sistemas es la manifestación principal del envejecimiento. Una de las alteraciones más frecuentes asociadas

al envejecimiento es la alteración del metabolismo mineral y óseo, que se agrava con la supresión androgénica.

Analizamos el metabolismo fosfocálcico en función de la presencia o no de supresión androgénica y observamos que no había diferencias estadísticamente significativas con respecto al calcio sérico, calcio y fósforo urinario entre ambos grupos de pacientes. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con supresión androgénica y sin ella con respecto al fósforo sérico, la vitamina D3 y la PTH. El grupo con supresión androgénica presentaba niveles mayores de fósforo sérico, y menores de vitamina D3 y PTH que el grupo sin supresión androgénica. Sin embargo, todos los grupos presentaban los valores dentro del rango normal.

Con respecto al fósforo sérico los datos existentes en la literatura muestran resultados contradictorios. Hay estudios que muestran que en los pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica hay una tendencia a la hipofosfatemia (28,33-35). Otros autores como Rico et al. (42) consideran que el nivel de pacientes con hipofosfatemia en estos estudios no es relevante al existir un porcentaje de pacientes afectados muy bajo, y publican un trabajo donde sólo hallan un 10% de pacientes con hipofosfatemia. Con un porcentaje tan bajo no se puede hablar de tendencia a la hipofosfatemia en cáncer de próstata con supresión androgénica. Por otro lado Nishiyama et al. (7) en 49 pacientes con cáncer de próstata tratados con supresión androgénica, sí encuentran niveles elevados de fósforo a los 6 meses de inicio de la supresión androgénica, siendo concordante con los hallazgos de nuestro estudio. Al analizar los estudios más profundamente, observamos que la hipofosfatemia se da en pacientes sin tratamiento o resistentes a la terapia de supresión androgénica, por lo que es posible que la supresión androgénica, cuando aún es efectiva, pueda revertir la hipofosfatemia y por tanto que los pacientes con supresión androgénica puedan tener niveles más elevados de fósforo sérico tal y como se observa en nuestro trabajo.

Los niveles bajos de vitamina D3 en pacientes con supresión androgénica es un hallazgo descrito en la literatura, en la mayoría de artículos se hallan niveles bajos de vitamina D3 (13,20,33,75,76). Hay pocos trabajos (36,68) donde no observen alteraciones en los niveles de la vitamina D3. Así Leder et al. (14) no observan cambios sustanciales de los niveles de vitamina D3 no cambian sustancialmente tras 6 meses de tratamiento con análogos de las gonadotropinas. A este trabajo se le puede criticar el escaso número de pacientes (11) y el periodo corto de seguimiento. A pesar de algunos trabajos discordantes, la mayoría de los trabajos observan niveles bajos de vitamina D3 en pacientes con cáncer de próstata. Nuestros resultados muestran una disminución de vitamina D3, que podría justificarse por la edad avanzada (20), y por los propios efectos del cáncer de próstata (33) y de la supresión androgénica sobre el hueso (76).

En nuestro estudio se observaron niveles más elevados de PTH en el grupo sin supresión androgénica que en el grupo con supresión, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Estos datos difieren con lo escrito en la literatura en general, ya que la mayoría de los artículos hablan de niveles de PTH elevados (12,25,28,29,35,90). Sin embargo al observar más detenidamente algunos de estos trabajos, observamos que el porcentaje de pacientes con PTH elevada es mínimo, con lo cual resulta poco relevante. Rico et al. (42) sólo hallan PTH elevada en el 10% de sus pacientes, y Berruti et al. (24) en el 18%, lo cual supone un porcentaje muy pequeño. Incluso hay trabajos que observan niveles de PTH disminuida, como Berruti et al. (66) que hallan PTH disminuida en el 18% de 323 pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas. Leder et al. (14) no hallan diferencias significativas en los niveles de PTH en pacientes con cáncer de próstata tras 6 meses de supresión androgénica. Observamos que aunque en la literatura se describe una tendencia a niveles elevados de PTH, las diferencias obtenidas en nuestro estudio se podrían explicar porque el tratamiento hormonal en el cáncer de próstata revierte, parcialmente, los

problemas de hiperparatiroidismo secundario conocido con síndrome de hambre ósea. Nuestros pacientes, tanto con supresión androgénica como sin ella presentaban niveles de calcio normales, con lo que la PTH no precisa elevarse para estabilizar el nivel sérico de calcio. De hecho esta es la explicación que ofrecen Jacobs et al. (86): “al no producirse atrapamiento de calcio en el hueso los niveles del mismo permanecen más estables en sangre y por tanto no hay aumento de PTH”.

Hemos comentado anteriormente que nuestros pacientes con cáncer de próstata presentaban normocalcemia, lo cual difiere con lo descrito en varios trabajos (7,10,12,25,26,35,90), que asocian el cáncer de próstata con una tendencia a la hipocalcemia, acentuada cuando existen metástasis óseas. En un trabajo de revisión, Olivier y Carballido, concluyen que la hipocalcemia es el hallazgo más frecuente en los pacientes con cáncer de próstata (40). Berruti et al. (24) en su trabajo hablan del mecanismo de la hipocalcemia y explican el síndrome de hambre ósea, como un atrapamiento de calcio en el hueso por exceso de actividad osteoblástica que lleva al hiperparatiroidismo con aumento de PTH, manteniéndose el calcio sérico en niveles normales o bajos. Otros autores como Kukreja et al. (46) consideran que la hipocalcemia no es real, sino aparente, pues se basa en la medición del calcio total y que el porcentaje real de pacientes con hipocalcemia se reduce al determinar el calcio ionizado. De la misma forma Buchs et al. (35) al ajustar el calcio según las proteínas, observan una tendencia a la elevación del calcio sérico. También Nishiyama et al. (7), observan un aumento del calcio sérico compensado (ajustado según proteínas), en sus pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica sin metástasis óseas. Aunque existen trabajos con resultados diferentes, la hipocalcemia se considera el hallazgo típico en el cáncer de próstata. Otra posible explicación es que en nuestra población el porcentaje de pacientes con metástasis era sólo del 13.7% (siendo la hipocalcemia más frecuente en este grupo).

El calcio y fósforo urinarios presentaban niveles normales y sin diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin supresión androgénica. Los trabajos existentes en la literatura tratan al metabolismo fosfocálcico en orina como una unidad y en la mayoría de artículos observan bajos niveles de calcio y fósforo en orina (27,35). La hipercalciuria es muy infrecuente (22). Así Buchs et al. (35) observan que no había diferencias en el nivel de excreción urinaria de calcio y fósforo, y que en sus pacientes con cáncer de próstata y abundantes metástasis osteoblásticas había aumento de la reabsorción renal de fósforo, quizá debido a factores de las células tumorales o del hueso, lo cual podría hacer que los niveles finales en orina fueran similares. Autores como Francini et al. (41) observan que los pacientes en los que empeoran sus metástasis óseas disminuye la relación urinaria Ca/Cr. También Berruti et al. (39) observan que en sus pacientes con metástasis óseas, antes de iniciar tratamiento con bifosfonatos, tenían una relación urinaria Ca/Cr disminuida. Estos autores explican estos hallazgos por el síndrome de hambre ósea, en el que el atrapamiento de calcio en el hueso disminuye su nivel en sangre y por tanto su eliminación urinaria, ocurriendo el mismo fenómeno con el fósforo. En nuestro estudio es probable que la normalidad en la excreción urinaria de calcio y fósforo se deba a que existe normalidad de calcio y fósforo séricos.

Respecto al metabolismo fosfocálcico en función del diagnóstico de la densitometría, en nuestro estudio vemos que no había diferencias estadísticamente significativas respecto a los niveles séricos de calcio, fósforo, vitamina D3 y PTH, ni con los niveles urinarios de calcio y fósforo independientemente del diagnóstico densitométrico de normalidad, osteopenia u osteoporosis. Al igual que los resultados del trabajo de Seibel (69), nosotros también hemos observado niveles similares en el metabolismo fosfocálcico en los tres grupos de pacientes según su densidad mineral ósea.

La mayoría de artículos describen una deficiencia de vitamina D3 en los pacientes afectos de osteoporosis (42,72,93). De hecho, en gran cantidad de trabajos se recomienda a los pacientes afectos de cáncer de próstata y con supresión androgénica, una ingesta adecuada de vitamina D3 como prevención de la osteoporosis. Bae y Stein (65), Higano (96), y Diamond et al. (91), aconsejan mantener un nivel de vitamina D3 por encima de 15 ng/mL. La existencia de niveles de vitamina D3 normales en los tres grupos de pacientes podría explicarse por la mayor proporción de horas de sol que existe en nuestro país, y que podría compensar esta deficiencia. Así Kocjan et al. (124), dividen a los pacientes en 3 grupos en función de la estación del año en que se ha tomado la muestra. Las horas de sol que reciben los pacientes es un factor importante a tener en cuenta, tal y como comenta Guardia et al. (50) en su trabajo.

Observamos que los valores de PTH se incrementaban progresivamente conforme disminuía la densidad mineral ósea, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Estos datos concuerdan con los resultados que muestran otros trabajos como Berruti et al. (66), donde se comenta que la “excesiva actividad osteoclástica conduce a un hiperparatiroidismo”. Así mismo Oefelein et al. (18), observan aumento de la PTH en sus pacientes con osteoporosis. También Hussain et al. (17), concluyen que “el cáncer de próstata tiene profundos efectos en el metabolismo del esqueleto y causa aumento de la actividad paratiroidea”. Conforme aumenta el recambio óseo a expensas de un aumento de la actividad osteoclástica, es esperable un aumento de la PTH. Los resultados de nuestro estudio son concordantes con estos datos, y aunque según disminuye la DMO por aumento del recambio óseo, aumentan los niveles de PTH, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Buchs et al. (35) comentan que “la reabsorción renal de fósforo es similar en pacientes con cáncer de próstata y con HBP”. La explicación que se argumenta es que el riñón es el órgano encargado de mantener los niveles estables de fósforo en suero, y la tendencia a una disminución en su eliminación

puede ser un intento de mantener niveles estables en suero. Con respecto al calcio, aunque hay trabajos que han hallado disminución en la eliminación urinaria de calcio (25,27), también hay otros con resultados similares a los nuestros, como el de Buchs et al. (35), donde observan que “no hay diferencias en el nivel de excreción urinaria de calcio, lo cual representa el flujo neto de calcio entre la incorporación mineral y la reabsorción”. Por otro lado hay autores como Giannini et al. (125), que comentan que lo normal sería hallar hipercalciuria en pacientes con osteoporosis, ya que “la hipercalciuria parece ser un importante determinante de la reducción de la densidad ósea”. Hay que recordar que la eliminación urinaria de fósforo y calcio varía para mantener unos niveles séricos de calcio y fósforo estables. Como nuestros niveles séricos eran normales, es de esperar que la excreción urinaria también fuera. Parece que los niveles de calcio y fósforo en orina aportan poca información sobre el estado de la densidad mineral ósea, como ya apuntaba Mehl et al. (88).

Al analizar el metabolismo fosfocálcico en función de la presencia o no de osteoporosis, se observó que había diferencias estadísticamente significativas con respecto a la PTH y el fósforo urinario, mientras que no existían diferencias con respecto al calcio y fósforo séricos, la vitamina D3 y el calcio urinario.

En nuestro trabajo observamos que los pacientes con osteoporosis presentaban niveles más elevados de PTH que los pacientes sin osteoporosis, estando la media por encima del rango de normalidad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Estos datos concuerdan con los existentes en la literatura. En nuestro estudio la media de PTH en el grupo con osteoporosis fue 71.2 pg/mL, que está por encima de 65 pg/mL, límite de normalidad establecido por Sakuma et al. (126) Estos autores también hallan una relación inversa entre los niveles de vitamina D3 y los de PTH en los pacientes con osteoporosis. Igualmente Guardia et al. (50) además de observar niveles elevados de PTH en pacientes con osteoporosis, comentan también esa

relación inversa con la vitamina D3, es decir existe hipovitaminosis D3 y niveles altos de PTH.

A nivel urinario observamos niveles de fósforo inferiores en el grupo afecto de osteoporosis. Una explicación para la baja eliminación urinaria de fósforo en la osteoporosis podría ser debido a que el mecanismo regulador del fósforo sérico es el riñón, y por tanto para mantener un nivel estable en sangre como hemos encontrado, se ha de disminuir la excreción urinaria de fósforo.

La mayor parte de trabajos publicados afirman que un nivel alto de calcio en orina hablaría a favor de un recambio óseo acelerado, tal y como se da en la osteoporosis (13,22,24). Pero también hay estudios que obtienen resultados similares a los nuestros (35), quizá debido a que la eliminación urinaria de calcio no contribuye a mantener su estabilidad en sangre, ya que el órgano regulador es el hueso, por lo que se podría esperar que a nivel urinario no se produjeran alteraciones. Tampoco a nivel sérico ningún artículo ha demostrado diferencias con respecto al calcio entre grupos de pacientes afectados de osteoporosis y grupos sin ella. Si han hallado alguna diferencia, ésta se debía a la coexistencia de otras patologías, como la betatalasemia o la enfermedad celíaca, siendo dichas patologías las responsables de tales diferencias. Seibel (69) también encuentra que hay valores muy similares en los niveles de calcio y fósforo entre los pacientes con alteraciones de la DMO y los que no. La explicación para esta normalidad de los valores séricos de calcio y fósforo estaría en el sistema de regulación que presenta el metabolismo fosfocálcico, y que permite reabsorber más del 90% de estas sustancias filtradas a nivel glomerular, con lo que se consigue mantener un nivel sérico estable.

Hasta ahora no había un consenso sobre los niveles de deficiencia de vitamina D3, pero han aparecido varios trabajos que establecen los que deberían considerarse niveles normales de vitamina D3 (50,124) y hablan de

deficiencia de vitamina D3 si sus niveles son inferiores a 30 ng/mL. Teniendo en cuenta ese supuesto tenemos 139 pacientes (25%) con deficiencia de D3 y osteoporosis frente a 70 pacientes (12.7%) con deficiencia de D3 y DMO normal. Una vez establecidos los niveles de deficiencia de vitamina D3, observamos que nuestros datos concuerdan con los existentes en la literatura, aunque no hayamos obtenido diferencias estadísticamente significativas. Kocjan et al. (124) observan que “la deficiencia de vitamina D es un problema común en pacientes con osteopenia y osteoporosis, que persiste a pesar de suplementos en la dieta”; la prevalencia de deficiencia de vitamina D3 (entendida como niveles ≤ 30 nmol/L) en sus pacientes fue de 31.1%, algo más elevada que la nuestra. Guardia et al. (50) analizan los niveles de vitamina D3 en 2924 pacientes diagnosticados de osteoporosis, y en función del nivel de corte, si consideramos deficiencia de vitamina D3 niveles inferiores a 30 ng/mL, la prevalencia en sus pacientes llega hasta el 72%. Nuestro porcentaje de pacientes afectados de osteoporosis y con deficiencia de vitamina D3 (25%), se acerca más al nivel de Kocjan et al. (124) Esto podría ser debido a la cantidad de sol existente en función del periodo del año en que se tomó la muestra, tal y como hemos comentado anteriormente, y no olvidemos que en España poseemos un alto porcentaje de días de sol al año, lo que puede explicar nuestra baja tasa de deficiencia de vitamina D3.

Al establecer un criterio estricto respecto a la densitometría ósea y tener en cuenta sólo los pacientes afectados de osteoporosis no hemos observado diferencias en el metabolismo fosfocálcico que sean de utilidad clínica. Por ello decidimos tener en cuenta a todos los pacientes con densitometría anormal, ya que la baja densidad ósea es el paso previo a la osteoporosis.

Cuando analizamos a los pacientes en función de la presencia o no de densitometría anormal no hallamos diferencias estadísticamente significativas con respecto a ninguno de los parámetros del metabolismo fosfocálcico estudiados.

Esta normalidad del calcio y fósforo sérico es lo mismo que hemos observado en la literatura, así Seibel (71), en un artículo de revisión no halla diferencias entre los niveles séricos de calcio y fósforo en ningún grupo de pacientes, independientemente del estado de la densidad mineral ósea. No se han observado diferencias en el calcio sérico entre los diferentes grupos de pacientes según su DMO. Recordemos que sólo el 0.5% del calcio que se localiza en el hueso es intercambiable, lo cual explica que es difícil que la pérdida de densidad ósea (osteoporosis) se traduzca en alteraciones de los niveles séricos de calcio. De la misma manera, el fósforo sérico se ha mantenido en niveles similares sin diferencias entre grupos independientemente de la clasificación de la DMO que hayamos realizado. La regulación del fósforo es a nivel renal y es difícil pensar que las alteraciones óseas, aunque el 85% del fósforo total se localice en el hueso, puedan alterar sus niveles en plasma. De hecho hay un trabajo de Sit et al. (127) que no hallan diferencias en los niveles séricos de calcio y fósforo entre diferentes grupos según la DMO en pacientes con hemodiálisis.

En nuestro estudio, ambos grupos (densitometría normal y anormal) presentaban niveles de vitamina D3 < 30 ng/mL, sin observar diferencias estadísticamente significativas. Aunque nuestros resultados concuerdan con lo existente en la literatura, resulta interesante observar como la media de vitamina D3 de los pacientes con densitometría normal es inferior a la de los pacientes con densitometría alterada, cuando lo esperable sería que la deficiencia de vitamina D3 fuera más frecuente en pacientes con osteopenia u osteoporosis. Pero cuando se valoran los números absolutos se observa que hay más pacientes con déficit de vitamina D3 y DMO anormal (287 pacientes, 52%), que los pacientes con DMO normal y déficit de D3 (12.7%). Comentábamos en el capítulo anterior, que los pacientes con déficit de vitamina D3 y osteoporosis suponían el 25%, pero si tenemos en cuenta tanto la osteoporosis como la osteopenia (DMO anormal), el porcentaje de pacientes con deficiencia de

vitamina D3 se eleva hasta el 52%. Estos resultados concuerdan con datos obtenidos por Guardia et al. (50) y Kocjan et al. (124), respecto a la deficiencia de vitamina D3 en sus pacientes con alteraciones de la DMO. Aunque los pacientes con DMO anormal tienen mayor porcentaje de déficit de vitamina D3 que los pacientes con DMO normal, no hemos demostrado que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Los niveles de PTH en el grupo con densitometría anormal eran más elevados que en el grupo con densitometría normal, no obstante estas diferencias no eran estadísticamente significativas. Por otro lado la media del grupo con DMO anormal estaba por encima del rango de normalidad. Nuestros resultados coinciden con lo descrito en la literatura, existiendo niveles elevados de PTH cuando existe disminución de la densidad mineral ósea, y nuestro nivel de PTH en DMO anormal está por encima de 65 pg/mL, nivel de corte establecido en un trabajo por Sakuma et al. (126) para pacientes con osteoporosis. Así mismo se mantiene en nuestros pacientes la relación inversa entre los niveles de vitamina D3 y PTH en pacientes con alteraciones de la DMO, hallazgo también descrito en la literatura (50).

A nivel urinario en ningún grupo el calcio ni el fósforo mostraban diferencias significativas, quizá porque se mantiene un equilibrio que impide una eliminación excesiva, tal y como han observado Buchs et al. (35) y también Hunt y Jonhson (128), donde hallan un balance neutro de calcio en sus pacientes. Quizá por esto no hemos observado alteraciones del calcio ni fósforo en ningún grupo de pacientes del estudio.

Los marcadores de recambio óseo forman parte del hueso y aparecen en diferentes momentos del ciclo óseo. Las alteraciones óseas en pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica, podrían traducirse en alteraciones de estos marcadores.

En nuestro trabajo, los marcadores de recambio óseo FAO, FACT, DPIR y NTX fueron superiores de forma significativa en el grupo sometido a supresión androgénica respecto al grupo sin supresión. La FAT no mostró diferencias significativas.

Como explica Christenson (26) la FAO “es un excelente indicador de la actividad de formación ósea global”, por tanto un aumento en sus niveles traduce un mayor recambio óseo, que vemos se produce en el grupo sometido a supresión androgénica. Aparte de los efectos específicos que la deprivación de hormonas sexuales provoca en el hueso, no hay que olvidar que es más frecuente que el paciente sometido a supresión androgénica pueda tener metástasis óseas, lo cual provoca aumento de la FAO tal y como demuestran en sus trabajos Francini et al. (41), Ryan et al. (59), Garnero et al. (72), Oremek et al. (75), Wymenga et al. (77), Akimoto et al. (78) y Berruti et al. (66). Estos datos nos dan una idea de la importancia de este marcador para señalar eventos óseos.

Con respecto a la fosfatasa ácida tartrato resistente (FACT) los niveles eran mayores en el grupo sometido a supresión androgénica que en el que no, y además estaban por encima de la normalidad. La elevación de la FACT se cree que es debido por un lado, a que es un marcador de reabsorción ósea (que es la parte del ciclo óseo que parece estar aumentada en la osteoporosis de los varones), y por otro lado, por el mismo motivo que con la FAO, es un marcador que está elevado en presencia de metástasis óseas. Berruti et al. (66) obtienen unos niveles de FACT por encima del rango de la normalidad en casi el 60% de sus pacientes con cáncer de próstata y metástasis ósea. Este marcador resulta poco útil por ser difícil de medir ya que parte de FACT se libera al interior del osteoclasto por lo que esta parte no se mide (26), y además el suero también contiene inhibidores de la FACT (47).

La deoxipiridolina urinaria mostraba en nuestro estudio niveles por encima de los valores normales en el grupo sometido a supresión androgénica. Estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura, así Casado et al. (36) observan niveles elevados de piridolina y deoxipiridolina en orina en pacientes con cáncer de próstata. Así mismo Nishiyama et al. (7) hallan niveles elevados de DPIR en pacientes con cáncer de próstata sin metástasis. La elevación de DPIR en nuestro estudio puede deberse a varios factores. Por un lado se ha observado que el cáncer de próstata por sí solo puede aumentar la excreción urinaria de moléculas de unión del colágeno (36). Por otro lado la alta probabilidad de metástasis óseas en pacientes sometidos a supresión androgénica. Datos que estarían en concordancia con los trabajos de Swaminathan (47): “la excreción de moléculas de unión del colágeno (piridolina y deoxipiridolina) en orina está elevada en osteoporosis y en situaciones donde la reabsorción ósea esté aumentada” , y de Berruti et al. (13).

Stoch et al. (8) hallan que la eliminación urinaria de NTX era significativamente más elevada en pacientes que recibían terapia de supresión hormonal que los que no. Así mismo Mittan et al. (15) también hallan niveles más elevados en orina de NTX en pacientes con cáncer de próstata tratados con análogos de gonadotrofinas. Y podemos observar niveles elevados de NTX en orina en pacientes con supresión androgénica en trabajos de Smith et al. (105) y Basaria et al. (81). Este aumento de telopéptido urinario N-terminal podría deberse tanto a la posibilidad de que los pacientes tengan metástasis óseas, como a la alteración que la privación de hormonas sexuales provoca en la DMO, observándose un aumento de la reabsorción. En estos procesos aparecen elevados los marcadores de reabsorción ósea, y el NTX se considera uno de los marcadores más sensibles de reabsorción ósea según Seibel (71) y Swaminathan (47), y el marcador más predictivo del desarrollo de metástasis óseas en cáncer según Christenson (26).

Con respecto a la FAT, en nuestro estudio ambos grupos presentaban un rango muy amplio, lo que traduce la inespecificidad de la fosfatasa alcalina total, pues es marcadora de muchos tejidos. Estos datos concuerdan con los existentes en la literatura. Christenson (26) en un artículo de revisión habla de elevación de la FAT como marcador global de la actividad ósea. Wymenga et al. (77) y Akimoto et al. (78), hallan niveles más elevados de FAT en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas, que en pacientes con cáncer de próstata sin metástasis y más aún que en pacientes con HBP.

Ya que los marcadores de recambio óseo están más elevados en pacientes con supresión androgénica, y que ésta provoca aumento de los eventos óseos, valoramos la posibilidad de que los marcadores mostraran diferencias en función del diagnóstico densitométrico. Al analizar los marcadores de recambio óseo en función del diagnóstico densitométrico observamos que existían diferencias estadísticamente significativas entre todos los marcadores estudiados.

Con respecto a la fosfatasa alcalina total observamos que conforme iba disminuyendo la densidad mineral ósea, los niveles de FAT eran más elevados. Podemos encontrar datos similares en la literatura. Christenson (26) en un artículo de revisión considera la FAT un marcador global de actividad ósea, aunque remarca que al ser una proteína marcadora de tejidos en general y por tanto inespecífica, es posible que la elevación de la misma se deba a que una de las proteínas que la componen es la fosfatasa alcalina ósea, que sí es específica de hueso.

Con respecto a la fosfatasa alcalina ósea, al igual que pasaba con la FAT, conforme pasábamos de DMO normal a baja densidad ósea y a osteoporosis, la concentración media se iba elevando progresivamente. Existen varios trabajos de revisión que consideran la FAO un excelente marcador de la actividad ósea,

así Christenson (26) comenta que es un “excelente indicador de la actividad de formación ósea global”. También Moyad (11) lo presenta como uno de los marcadores más interesantes en el estudio del recambio óseo. Y centrándonos más en su posibilidad para el diagnóstico, Swaminathan (47) en su artículo de revisión ha hallado varios trabajos que demuestran “correlación entre la tasa de cambio de la masa ósea con marcadores de recambio óseo como FAO”. Teniendo en cuenta estos datos es de esperar que sea un marcador que va a estar alterado en gran cantidad de eventos óseos, falta determinar su especificidad para diagnosticarlos.

Con respecto a la fosfatasa ácida tartrato resistente observamos que el grupo con osteoporosis presentaba una media de FACT por encima de los valores normales. La FACT pertenece a los marcadores de reabsorción ósea que ya hemos comentado son más sensibles para detectar los eventos óseos, y están más elevados si hay aumento de la actividad osteoclástica según Berruti et al. (43). La osteoporosis por supresión androgénica es debida a un aumento de la reabsorción ósea. Szulc et al. (52) en su trabajo observan que en la osteoporosis de los varones hay aumento de la reabsorción ósea y una disminución de la formación. Nguyen et al. (53) en un artículo sobre los primeros resultados de un estudio prospectivo observan que la pérdida ósea de la osteoporosis en varones se debe a un desbalance entre la reabsorción ósea y la formación, y que podría medirse por los marcadores de recambio óseo.

La eliminación urinaria de deoxipiridolina estaba por encima del rango de la normalidad en los tres grupos, y aumentaba de forma progresiva al descenso de la densidad mineral ósea. Este aumento de DPIR podría explicarse porque el cáncer de próstata provoca aumento de la excreción de enlaces de unión del colágeno, así Casado et al. (36) refieren que “en enfermos con cáncer de próstata, se han encontrado valores elevados de piridolina y deoxipiridolina”. Los valores más elevados en el grupo con osteoporosis que en el resto podría deberse a la predominancia de la reabsorción en la osteoporosis de varones

(69,72). Lo resume muy bien Swaminathan (47) en su artículo de revisión: “la excreción de los enlaces del colágeno en orina está aumentada en la osteoporosis y situaciones en las cuales la reabsorción ósea esté aumentada”.

Los niveles de telopéptido urinario N-terminal estaban más elevados en el grupo con osteopenia que en el grupo con DMO normal, y más elevados en el grupo con osteoporosis que en el resto, con diferencias estadísticamente significativas. Estos datos concuerdan con los existentes en la literatura. Además de artículos donde se habla de elevación del NTX como marcador de reabsorción sensible para detectar eventos óseos, también hay artículos que hallan una gran correlación entre este marcador y la DMO. Así Seibel (71) en su revisión halla trabajos en los que “los niveles urinarios de NTX pueden discriminar entre individuos mayores con densidad ósea de cadera normal, osteopenia y osteoporosis”, y comenta que los marcadores de reabsorción ósea parecen ser predictores de futura pérdida ósea más potentes que los marcadores de formación. Otro trabajo que halla esta correlación es un estudio prospectivo a 5 años, donde Donescu et al. (87) observan que “el NTX fue el único marcador que se correlacionaba significativamente con cambios en la DMO del cuello femoral”.

Destacar que todos los marcadores mostraban niveles progresivamente más elevados según aumentaba la pérdida de masa ósea, siendo los niveles más altos en osteoporosis, aunque sólo FACT, DPIP y NTX mostraban valores por encima de los normales. Las diferencias eran estadísticamente significativas entre los tres grupos de diagnóstico densitométrico.

Al analizar los marcadores de recambio óseo en función de la presencia o no de osteoporosis, se observa que todos los marcadores presentaban valores más elevados en el grupo con osteoporosis que en el que no, y estas diferencias eran estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes.

En la literatura la fosfatasa alcalina no han podido demostrar su efectividad para el diagnóstico de osteoporosis. Se considera el marcador más sensible de formación ósea y por ello el más adecuado para evaluar las metástasis óseas. Así Garnero (72), Akimoto et al. (78) y Wymenga et al. (77) lo consideran uno de los “mejores predictores de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata”. Hay que tener en cuenta que es un marcador inespecífico, y que uno de sus componentes es la fosfatasa alcalina ósea, por lo que podría ser debida a ella las diferencias encontradas. Otra posible causa que esgrimen los autores anteriores (72-74) y que explicaría las diferencias aquí encontradas es que es más probable que un paciente con metástasis sea sometido a supresión androgénica.

La fosfatasa alcalina ósea presentaba unos valores más elevados en el grupo con osteoporosis. Nuestros resultados son concordantes con los existentes en la literatura, Swaminathan (47) en un artículo de revisión halla varios trabajos que demuestran la relación entre cambios de DMO y algunos marcadores de recambio óseo como la FAO. Garnero et al. (74) la considera uno de los marcadores más sensibles de formación ósea por lo que cualquier alteración ósea provocará una modificación. Lo que todavía falta demostrar es si un aumento de sus niveles nos aporte algún beneficio para el diagnóstico de osteoporosis. Así lo ponen en duda Morote et al. (84) en un trabajo con 58 pacientes sometidos a supresión androgénica, donde no obtienen suficiente rendimiento diagnóstico de la FAO como para sustituir a la densitometría. Por otro lado, Donescu et al. (87) en un trabajo prospectivo a 5 años valoran si los marcadores predicen los cambios de DMO en el cuello femoral, obteniendo un rendimiento muy limitado.

Observamos que los niveles de fosfatasa ácida tartrato resistente del grupo con osteoporosis eran mayores que en el grupo sin osteoporosis y estaban por encima del rango de normalidad. En la osteoporosis de los varones existe

disminución de la formación ósea, mientras que la reabsorción se mantiene. Cuando existe supresión de hormonas sexuales se ha visto aumento de la reabsorción ósea, tal y como observa Leder et al. (14) en un trabajo sobre 11 pacientes con cáncer de próstata, en los que aumentan los marcadores de reabsorción ósea a los 6 meses de terapia con análogos de las gonadotrofinas. A pesar de que la FACT no es un marcador muy utilizado debido a su dificultad de medición (26,47), es un marcador de reabsorción ósea, lo que justificaría su elevación en la osteoporosis de varones por supresión androgénica. También nos explicaría la elevación de la deoxipiridolina urinaria y del telopéptido urinario N-terminal. Swaminathan (47) comenta que “la excreción de los enlaces de unión del colágeno (piridolina y deoxipiridolina) en orina está aumentada en la osteoporosis y en situaciones en las cuales la reabsorción esté aumentada”. Así mismo el NTX es un marcador de reabsorción ósea, lo que explica su aumento en la osteoporosis. Estos datos concuerdan con los existentes en la literatura. Garnero et al. (74) y Seibel et al. (69), consideran la deoxipiridolina urinaria uno de los marcadores más específicos de reabsorción ósea. Donescu et al. (87) en un estudio prospectivo a 5 años en varones observa que “el NTX fue el único marcador que se correlacionó significativamente con cambios en la DMO en el cuello femoral”. Posteriormente se han realizado estudios prospectivos en grandes poblaciones en los que estos marcadores de reabsorción sólo han mostrado su utilidad como predictores del riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas, Seibel (70,71).

Al analizar los marcadores de recambio óseo en función de la presencia o no de densitometría anormal, se observa que todos los marcadores estudiados presentan diferencias estadísticamente significativas.

La mayoría de autores creen que las alteraciones observadas en la FAT se deben al componente que posee de FAO, “su papel como indicador de formación ósea global es más probable se deba a la FAO” Christenson (26). La mayoría de artículos que tratan de la FAT valoran su capacidad para diferenciar

pacientes con metástasis Tamada et al. (76), Wymenga et al. (77) y Akimoto et al. (78). Así Christenson (26) y Swaminathan (47) comentan que la FAO es un excelente indicador de la actividad de formación ósea global y que por tanto sus niveles se correlacionan con las tasas de mineralización ósea. Debido a su utilidad para valorar la tasa de mineralización ósea, es un marcador bastante empleado para valorar la eficacia de los tratamientos sobre la recuperación de la masa ósea. También Ryan et al. (129) en un trabajo sobre 22 pacientes con cáncer de próstata a los que administran zoledrónico, observan recuperación de la DMO y disminución de la FAO. También observan que los pacientes hormonorrefractarios en los que aumentaba la FAO a pesar de la terapia, dicho aumento se asociaba a un riesgo elevado de complicaciones óseas. Lo mismo ocurre en el trabajo de Israeli et al. (106).

En nuestro estudio los niveles de fosfatasa ácida tartrato resistente estaban por encima del rango de la normalidad en el grupo con densitometría anormal. La FACT deriva de los osteoclastos y es un buen marcador de reabsorción ósea, por lo que cualquier cambio de la actividad ósea provocará que sus niveles estén alterados. Existen pocos trabajos que la midan en las alteraciones de la actividad ósea, pues se libera al interior del osteoclasto lo que hace difícil su medición (26,47). En nuestro trabajo unos niveles elevados sugieren que los pacientes con densitometría anormal presentan un mayor recambio óseo a expensas de una reabsorción aumentada.

Los trabajos existentes en la literatura sugieren que los pacientes con DMO anormal presentan una mayor eliminación en orina de deoxipiridolina, y ésta es indicativa de que estos pacientes presentan una reabsorción ósea aumentada. Así lo describen dos trabajos de revisión de Swaminathan (47) y Seibel (73), donde se comenta que la eliminación urinaria de los enlaces del colágeno, y sobretodo la deoxipiridolina, supone un buen marcador de reabsorción ósea. Así mismo en sus artículos de revisión, Seibel (70,71) y

Woitge y Seibel (80) comentan que existe correlación entre marcadores de reabsorción y DMO total, que es también lo que se observa en nuestro trabajo.

Donescu et al. (87) en un estudio prospectivo en varones a 5 años, obtuvo que el NTX fue el único marcador que se correlacionó en sus pacientes con cambios en la DMO del cuello femoral. También hay trabajos que correlacionan los marcadores de reabsorción ósea y especialmente el NTX con la respuesta al tratamiento. Así Garneró et al. (72) en un estudio en pacientes con cáncer de próstata obtienen disminución de los niveles de NTX tras administración de bifosfonatos. Según los datos recogidos en la literatura, el NTX como marcador de reabsorción ósea es buen indicador del recambio óseo y por eso está más elevado en la DMO anormal.

Hasta ahora hemos observado que todos los marcadores de recambio óseo que hemos utilizado mostraban diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos según el diagnóstico densitométrico. Nuestros resultados traducen que las diferencias en el recambio óseo de los pacientes, medidas por DMO, se manifiestan también en unas diferencias en los marcadores del recambio óseo. Sería interesante saber si las alteraciones de estos marcadores sirven para valorar el estado de la densidad mineral ósea, o para diagnosticar a los pacientes en riesgo de tener una alteración de la DMO.

Cuando realizamos las curvas ROC observamos que tanto los marcadores de formación ósea como los de reabsorción ósea están muy cerca de la línea de referencia, lo cual significa que en nuestro estudio y con estos marcadores, obtenemos un bajo rendimiento diagnóstico. Realizamos las curvas ROC, y analizamos por separado los marcadores de formación ósea y los de reabsorción. Respecto a los marcadores de reabsorción ósea, es el telopéptido N-terminal el que presenta mayor área bajo la curva. Hay varios trabajos que hablan del NTX como el mejor marcador de recambio óseo. Stoch et al. (8) en un

estudio en 60 pacientes con cáncer de próstata observaron niveles más elevados de NTX en los pacientes con supresión androgénica que los que no llevaban. Así mismo Basaria et al. (81) en un estudio transversal con 3 grupos de pacientes, cáncer de próstata más bloqueo, cáncer de próstata y varones sanos, obtuvieron niveles más elevados de NTX en los pacientes con supresión androgénica. Mittan et al. (35) en un estudio de 50 pacientes con cáncer de próstata a los que se les inició supresión androgénica, observaron aumento de los niveles de NTX a los 6 y 12 meses de inicio del tratamiento. Majkic-Singh et al. (60) hallan un mayor poder discriminador para osteoporosis, obtiene mayor área bajo la curva en telopeptidos del colágeno que en la deoxipiridolina, lo cual es similar a nuestro resultado. Donescu et al. (64) en un estudio prospectivo a 5 años en el que estudian varios marcadores, obtienen que en sus pacientes el NTX es el único marcador que se correlaciona significativamente con los cambios en la DMO.

Respecto a los marcadores de formación ósea es la fosfatasa alcalina ósea el marcador que mayor área bajo la curva presenta. También observamos que presenta un área bajo la curva mayor que la de los marcadores de reabsorción ósea, según los estudios previamente citados y otros como los de Swaminathan (47), Garnero (72) y Seibel (69), esperábamos obtener mejores resultados de los enlaces piridinium, aunque algunos trabajos han reflejado su baja sensibilidad Behre et al. (83). Así Swaminathan (47), observa que los cambios de masa ósea se correlacionan con la FAO, y también Garnero et al. (74) observan que FAO y péptidos del colágeno son los marcadores más sensibles para valorar la formación ósea. Ryan et al. (59) realizan un estudio en 40 pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica; establecen 2 grupos, uno con tratamiento con ácido zoledrónico y otro con placebo, y observan que los niveles basales de FAO son similares en sus pacientes, y que en el grupo con ácido zoledrónico, donde aumenta la DMO, también obtienen disminución de los niveles de FAO. Berruti et al. (13) obtienen los mismos resultados. Nishiyama et al. (7), en un trabajo con 49 pacientes con cáncer de próstata a los que se les inicia tratamiento con supresión androgénica, observan aumento de FAO a los 6 meses del

mismo. En varios trabajos de revisión sobre los marcadores, Seibel (71,73) observa que el área de la curva ROC es escasa, por lo que se desprende el escaso poder diagnóstico de los mismos, como los resultados de nuestro trabajo. La explicación que ofrece es que esto se debe al solapamiento que existe entre la población sana, con osteopenia y con osteoporosis. Este solapamiento entre los grupos de pacientes es la razón que ofrece Woitge et al. (80) para explicar la escasa utilidad en la práctica clínica de los marcadores de recambio óseo, y consideran que las diferencias existentes en otros trabajos puedan deberse a la selección de pacientes. Aunque la fosfatasa alcalina ósea sea el marcador que más área bajo la curva presenta, sigue siendo un área pequeña, por lo que su rendimiento diagnóstico también es escaso.

La mayoría de estudios que hablan de la importancia de los marcadores para mostrar alteraciones de la DMO, sólo obtienen que éstos señalan o marcan alteraciones en el recambio óseo, tal y como comentan Swaminathan (47) y Garner et al. (74), y como hemos observado también en nuestro trabajo. A la hora de valorar su eficacia para diagnosticar las alteraciones de la DMO se constata su escasa capacidad. Así Moyad (11) en un artículo de revisión de la literatura, comenta que estos marcadores sólo son útiles en investigación, y no se ha conseguido demostrar su valor en la evaluación de la osteoporosis en ninguno de los trabajos analizados. En nuestro caso la fosfatasa alcalina ósea es el marcador con mayor área bajo la curva, siendo un marcador de formación ósea. Esto contrasta con el resultado de un estudio de revisión de Seibel (71), que afirma que los marcadores de reabsorción ósea parecen ser mejores predictores de futura pérdida ósea que los marcadores de formación.

La importancia de diagnosticar una osteoporosis radica en que son el grupo poblacional de mayor riesgo de presentar fracturas óseas. Hemos visto que con los marcadores de remodelación ósea hemos obtenido un escaso rendimiento diagnóstico para alteraciones de la densidad mineral ósea, y por tanto no pueden ser sustitutos de las mediciones de masa ósea (70,71). Al

valorar la capacidad de los marcadores de recambio óseo para predecir un evento óseo, vemos que el único marcador con una “odds ratio” con significación estadística era la FAO, tanto para predecir una densitometría anormal como una osteoporosis, aunque su valor era muy cercano a 1, por lo que la asociación de riesgo es baja.

Hay numerosos trabajos en los que aparece la FAO como excelente indicador de la actividad global de formación ósea, y como uno de los marcadores más sensibles para valorar formación ósea Christenson (26), Swaminathan (47) y Garnero (72). Nishiyama et al. (7), en un trabajo en pacientes con cáncer de próstata, observan aumento de la FAO a los 6 meses de iniciar el bloqueo. Así mismo, en numerosos trabajos se aprecia que el nivel de FAO sirve para monitorizar la respuesta al tratamiento de osteoporosis. Berruti et al.(43), halla disminución de la FAO tras tratamiento con Pamidronato. Del mismo modo, Michaelson et al. (58), Ryan et al. (59) e Israeli et al. (106), observan que la FAO disminuye tras la administración de ácido zoledrónico. Todo esto nos indica que la fosfatasa alcalina ósea es muy útil para reflejar los cambios óseos.

En nuestro trabajo establecimos el punto de corte para la FAO en $9 \mu\text{g}/\text{l}$, con una sensibilidad del 85%. A este valor de fosfatasa alcalina ósea le llamamos FAO cualitativa. Vemos que para el diagnóstico de DMO anormal tiene un alto VPP pero un bajo VPN, por tanto se podrían escapar pacientes con una densidad mineral ósea anormal. Cuando valoramos su capacidad para predecir osteoporosis observamos que tiene un bajo VPP, a pesar de VPN bueno, por lo que estaríamos sobrevalorando la necesidad de realizar densitometrías. Esta semejanza de niveles entre los grupos se debería según Seibel (69) a que “ninguno de los marcadores de recambio óseo por si solo, ha demostrado su eficacia para el diagnóstico de osteoporosis debido al solapamiento entre población sana, con osteopenia y con osteoporosis”. En nuestro trabajo observamos que estas poblaciones efectivamente son similares,

y por tanto los marcadores difícilmente las pueden diferenciar. Estos resultados vendrían a coincidir con varios artículos de revisión hechos por Seibel (69-71,73) sobre la literatura existente respecto a la utilidad de los marcadores de recambio óseo, donde comenta que ninguno de los marcadores bioquímicos de recambio óseo ha probado su utilidad como índice aislado para el diagnóstico de osteoporosis. Apunta a que existen una serie de limitaciones de estos marcadores como son:

1. Algunos representan tanto formación como reabsorción ósea
2. Están presentes en otros tejidos, por tanto están lejos de ser específicos de tejido.
3. Existe solapamiento entre población sana, con osteopenia y osteoporosis.

Sabemos que los marcadores de recambio óseo no pueden reemplazar las mediciones de DMO. En cuanto a su capacidad para predecir la pérdida ósea no existe consenso, aunque es de esperar que en estudios largos de cohortes algunos marcadores puedan predecir grupos de pacientes con alto riesgo. Y aunque en nuestro trabajo la FAO fue el único marcador que mostraba alguna eficacia para el diagnóstico de alteraciones de la DMO, es un marcador de formación ósea y en la mayoría de trabajos parece que los marcadores de reabsorción son mejores para predecir la pérdida ósea que los de formación. Esto se explicaría porque hay pacientes con baja formación ósea, por tanto con niveles de FAO normales, que mantienen nivel reabsortivo normal con los efectos a largo plazo que esto supone.

Nosotros no hemos encontrado un marcador válido como sustituto de las mediciones de densidad ósea, ni que nos pueda predecir en qué pacientes está indicado realizar una DMO. Ahora cabe preguntarse la importancia de la osteoporosis en los varones con cáncer de próstata y supresión androgénica que justifique proseguir con el estudio de los marcadores de recambio óseo. La

osteoporosis es un problema importante que afecta a la calidad de vida y genera un gasto económico.

Dacal et al. (130) realizaron un trabajo mediante un cuestionario de calidad de vida, observaron que sus pacientes con cáncer de próstata obtenían índices más pobres de calidad de vida si estaban recibiendo tratamiento con supresión androgénica. También Wadhwa et al. (122) observan disminución de la calidad de vida en este grupo de pacientes. Krupski et al. (103) realizaron un estudio del coste que suponían los pacientes con cáncer de próstata con y sin supresión androgénica a 3 años de seguimiento, y hallaron que los pacientes con supresión androgénica presentaban un índice de fracturas del 18.7% frente al 14.6% de los que no llevaban bloqueo, y esta diferencia era significativa ($p < 0.001$), y además los pacientes con bloqueo suponían un gasto de 48350 dólares por persona frente a los 26097 de los pacientes sin bloqueo. La "National Osteoporosis Foundation" estima que en Estados Unidos las fracturas causadas por osteoporosis suponen más de 432000 asistencias al hospital, casi 2.5 millones de visitas al médico y alrededor de 180000 personas de enfermería en asistencia domiciliaria (109). En Europa se estima que el coste directo por fracturas osteoporóticas en 2004 supuso 36 billones de Euros (123). Saylor et al. (101) en un estudio realizado en 1244 pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con supresión androgénica, observaron que 162 (13%) presentaban fracturas vertebrales y la osteoporosis era un factor de riesgo para sufrir dichas fracturas. También observan que la osteoporosis es un factor de riesgo para sufrir fracturas en general Alibhai et al. (108), en un estudio de cohortes realizado en 24667 pacientes con cáncer de próstata y supresión androgénica frente a 40941 pacientes sin supresión androgénica.

Una patología con tal repercusión en la calidad de vida, y que supone un coste socioeconómico importante, precisa que se siga estudiando sobre ella, y los posibles métodos que faciliten su diagnóstico y tratamiento, tanto para el médico como para el paciente.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia global de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata fue del 38.9%. También se observó que la prevalencia de osteoporosis se incrementó a medida que lo hizo el tiempo de supresión androgénica, llegando al 80% a los diez años de seguimiento.

2. Los pacientes bajo supresión androgénica mantenían niveles estables de calcio en suero y también de calcio y fósforo en orina. Los niveles de fósforo en suero mostraban valores más elevados, mientras que los niveles de vitamina D3 y los de PTH mostraban valores menores en el grupo sometido a supresión androgénica.

3. El metabolismo fosfocálcico se mantiene estable en los pacientes con cáncer de próstata, independientemente de su diagnóstico densitométrico. No obstante se detectó una tendencia a incrementar los niveles de PTH de forma proporcional a la pérdida de masa ósea.

4. Los pacientes sometidos a supresión androgénica presentan niveles más elevados de FAO, FACT, DPIP y NTX que aquellos no sometidos a este tratamiento. Los niveles de FAT fueron similares en ambos grupos.

5. Los marcadores de recambio óseo tienden a elevarse progresivamente de manera proporcional a la pérdida de masa ósea. En función del diagnóstico densitométrico se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

6. La FAO fue el único marcador de recambio óseo predictor del diagnóstico de osteoporosis. Sin embargo, la FAO no permitió discriminar, con una adecuada eficacia clínica, entre osteopenia u osteoporosis.

7. Ninguno de los marcadores de recambio óseo analizados en este estudio ha demostrado tener una eficacia suficiente en el diagnóstico de la pérdida de masa ósea que permita sustituir a la densitometría ósea.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 10-29.
2. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet.* 2008; 371: 1710-21.
3. Granado de la Orden S, Saa Requejo C, Quintas Viqueira A. [Epidemiological situation of prostate cancer in Spain]. *Actas Urol Esp.* 2006; 30: 574-82.
4. Estadística INd.2010; Available from: www.ine.es/prensa/prensa.
5. Garnick MB. Hormonal therapy in the management of prostate cancer: from Huggins to the present. *Urology.* 1997; 49(3A Suppl): 5-15.
6. Schlegel P. A review of the pharmacokinetic and pharmacological properties of a once-yearly administered histrelin acetate implant in the treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2009; 103(Suppl 2): 7-13.
7. Nishiyama T, Ishizaki F, Anraku T, Shimura H, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on metabolism in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 657-60.
8. Stoch SA, Parker RA, Chen L, Bublely G, Ko YJ, Vincelette A, et al. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2787-91.
9. Wei JT, Gross M, Jaffe CA, Gravlin K, Lahaie M, Faerber GJ, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology.* 1999; 54: 607-11.
10. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamuro S, Tashiro K. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int.* 2000; 86: 449-52.
11. Moyad. Preventing male osteoporosis: prevalence, risks, diagnosis and imaging tests. *Urol Clin N Am.* 2004; 31: 321-30.
12. Oefelein MG. The impact of osteoporosis in men treated for prostate cancer. *Urol Clin N Am.* 2004; 31: 313-9.
13. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol.* 2001; 166: 2023-31.

14. Leder BZ, Smith MR, Fallon MA, Lee ML, Finkelstein JS. Effects of gonadal steroid suppression on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 511-6.
15. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3656-61.
16. Clarke BL, Ebeling PR, Jones JD, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Predictors of bone mineral density in aging healthy men varies by skeletal site. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70: 137-45.
17. Hussain SA, Weston R, Stephenson 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: 690-4.
18. Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman H, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol.* 2001; 166: 724-8.
19. Gilbert SM, McKiernan JM. Epidemiology of male osteoporosis and prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2005; 15: 23-7.
20. Higano CS. Management of bone loss in men with prostate cancer. *J Urol.* 2003; 170: S59-63.
21. Nelson EC, Evans CP, Pan CX, Lara PN, Jr. Prostate cancer and markers of bone metabolism: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *World J Urol.* 2007; 25: 393-9.
22. Morote J, Martinez E, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Encabo G, et al. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol.* 2003; 44: 661-5.
23. Clarke NW, McClure J, George NJ. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol.* 1991; 68: 74-80.
24. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, Torta M, Tampellini M, Tucci M, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease

extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem.* 1999; 45: 1240-7.

25. Murray RM, Grill V, Crinis N, Ho PW, Davison J, Pitt P. Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4133-8.

26. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem.* 1997; 30: 573-93.

27. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD, Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer.* 1997; 79: 545-50.

28. Deal CL. Osteoporosis: prevention, diagnosis, and management. *Am J Med.* 1997; 102: 35S-9S.

29. Kaufman JM, Johnell O, Abadie E, Adami S, Audran M, Avouac B, et al. Background for studies on the treatment of male osteoporosis: state of the art. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 765-72.

30. Diamond TH, Higo CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer.* 2004; 100: 892-9.

31. Holick. Metabolismo óseo, del calcio y del fósforo: hormonas reguladoras del calcio. In: Wilson, editor. *Harrison Principios de Medicina Interna.* 1991; 2187-92.

32. Gilbert. Fisiología renal normal. In: Walsh, editor. *Campbell Urología.* 1994; 81-2.

33. Passeri G, Pini G, Troiano L, Vescovini R, Sansoni P, Passeri M, et al. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5109-15.

34. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(3 Suppl): 584S-92S.

35. Buchs N, Bonjour JP, Rizzoli R. Renal tubular reabsorption of phosphate is positively related to the extent of bone metastatic load in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1535-41.

36. Casado. Generalidades de las metástasis óseas. *Rev Cancer*. 2001; 15: 1-14.
37. Lyles KW, Berry WR, Haussler M, Harrelson JM, Drezner MK. Hypophosphatemic osteomalacia: association with prostatic carcinoma. *Ann Intern Med*. 1980; 93: 275-8.
38. Taube T, Beneton MN, Williams JL, McCloskey EV, Kanis JA. Distinction between focally accelerated bone formation and osteomalacia in carcinoma of prostate metastasised to bone. *Br J Urol*. 1993; 72: 98-103.
39. Berruti A, Sperone P, Fasolis G, Torta M, Fontana D, Dogliotti L, et al. Pamidronate administration improves the secondary hyperparathyroidism due to "Bone Hunger Syndrome" in a patient with osteoblastic metastases from prostate cancer. *Prostate*. 1997; 33: 252-5.
40. Olivier. Manifestaciones paraneoplásicas en patología oncológica genitourinaria. *Tratado de Oncología Urológica*. 2003; 89-90.
41. Francini G, Petrioli R, Gonnelli S, Correale P, Pozzessere D, Marsili S, et al. Urinary calcium excretion in the monitoring of bone metastases from prostatic carcinoma. *Cancer*. 2001; 92: 1468-74.
42. Rico H, Uson A, Hernandez ER, Prados P, Paramo P, Cabranes JA. Hyperparathyroidism in metastases of prostatic carcinoma: a biochemical, hormonal and histomorphometric study. *Eur Urol*. 1990; 17: 35-9.
43. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Guercio S, Torta M, et al. Metabolic effects of single-dose pamidronate administration in prostate cancer patients with bone metastases. *Int J Biol Markers*. 2002; 17: 244-52.
44. Bonjour JP, Philippe J, Guelpa G, Bisetti A, Rizzoli R, Jung A, et al. Bone and renal components in hypercalcemia of malignancy and responses to a single infusion of clodronate. *Bone*. 1988; 9: 123-30.
45. Pizzi H, Gladu J, Carpio L, Miao D, Goltzman D, Rabbani SA. Androgen regulation of parathyroid hormone-related peptide production in human prostate cancer cells. *Endocrinology*. 2003; 144(3): 858-67.
46. Kukreja SC, Shanmugam A, Lad TE. Hypocalcemia in patients with prostate cancer. *Calcif Tissue Int*. 1988; 43: 340-5.

47. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*. 2001; 313: 95-105.
48. Roato I, D'Amelio P, Gorassini E, Grimaldi A, Bonello L, Fiori C, et al. Osteoclasts are active in bone forming metastases of prostate cancer patients. *PLoS One*. 2008; 3: e3627.
49. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002; 167(10 Suppl): S1-34.
50. Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G, Rao DS. Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 13-9.
51. Adler RA. Management of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy. *Maturitas*. 2010; 68: 143-7.
52. Szulc P, Kaufman JM, Delmas PD. Biochemical assessment of bone turnover and bone fragility in men. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 1451-61.
53. Nguyen TV, Meier C, Center JR, Eisman JA, Seibel MJ. Bone turnover in elderly men: relationships to change in bone mineral density. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007; 8:13.
54. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*. 2007; 69: 500-4.
55. Brufsky AM. Cancer treatment-induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives. *Oncologist*. 2008; 13: 187-95.
56. Preston DM, Torrens JI, Harding P, Howard RS, Duncan WE, McLeod DG. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2002; 5: 304-10.
57. Stege R. Potential side-effects of endocrine treatment of long duration in prostate cancer. *Prostate Suppl*. 2000; 10: 38-42.
58. 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.

59. Ryan CW, Huo D, Bylow K, Demers LM, Stadler WM, Henderson TO, et al. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int.* 2007; 100: 70-5.
60. Malcolm JB, Derweesh IH, Kincade MC, DiBlasio CJ, Lamar KD, Wake RW, et al. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol.* 2007; 14: 3551-9.
61. Malone S, Perry G, Segal R, Dahrouge S, Crook J. Long-term side-effects of intermittent androgen suppression therapy in prostate cancer: results of a phase II study. *BJU Int.* 2005; 96: 514-20.
62. Planas J, Morote J, Orsola A, Salvador C, Trilla E, Cecchini L, et al. The relationship between daily calcium intake and bone mineral density in men with prostate cancer. *BJU Int.* 2007; 99: 812-5.
63. Greenspan SL. Approach to the prostate cancer patient with bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2-7.
64. Galvao DA, Spry NA, Taaffe DR, Newton RU, Stanley J, Shannon T, et al. Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU Int.* 2008; 102: 44-7.
65. Bae DC, Stein BS. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. *J Urol.* 2004; 172: 2137-44.
66. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2002; 167: 2361-7.
67. Tan MO, Yilmaz C, Uygur MC, Duyur B, Erol D. Effects of combined androgen blockade on bone metabolism and density in men with locally advanced prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2002; 34: 75-9.
68. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, Schaller J, Costa EB, de Moura MC, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-

links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 850-6.

69. Seibel MJ. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis: useful or not? *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 464-71.

70. Seibel MJ. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50: 603-20.

71. Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part II: Clinical Applications in the Management of Osteoporosis. *Clin Biochem Rev.* 2006; 27: 123-38.

72. Garnero P. Markers of bone turnover in prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2001; 82: 87-92.

73. Seibel MJ, Woitge HW. Basic principles and clinical applications of biochemical markers of bone metabolism: biochemical and technical aspects. *J Clin Densitom.* 1999; 2: 299-321.

74. Garnero P, Buchs N, Zekri J, Rizzoli R, Coleman RE, Delmas PD. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer.* 2000; 82: 858-64.

75. Oremek GM, Weis A, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H. Diagnostic value of bone and tumour markers in patients with malignant diseases. *Anticancer Res.* 2003; 23: 987-90.

76. Tamada T, Sone T, Tomomitsu T, Jo Y, Tanaka H, Fukunaga M. Biochemical markers for the detection of bone metastasis in patients with prostate cancer: diagnostic efficacy and the effect of hormonal therapy. *J Bone Miner Metab.* 2001; 19: 45-51.

77. Wymenga LF, Groenier K, Schuurman J, Boomsma JH, Elferink RO, Mensink HJ. Pretreatment levels of urinary deoxypyridinoline as a potential marker in patients with prostate cancer with or without bone metastasis. *BJU Int.* 2001; 88: 231-5.

78. Akimoto S, Furuya Y, Akakura K, Ito H. Comparison of markers of bone formation and resorption in prostate cancer patients to predict bone metastasis. *Endocr J.* 1998; 45: 97-104.

79. Noguchi M, Yahara J, Noda S. Serum levels of bone turnover markers parallel the results of bone scintigraphy in monitoring bone activity of prostate cancer. *Urology*. 2003; 61: 993-8.
80. Woitge HW, Seibel MJ. Risk assessment for osteoporosis. II. Biochemical markers of bone turnover: bone resorption indices. *Clin Lab Med*. 2000; 20: 503-25.
81. Basaria S, Lieb J, 2nd, Tang AM, DeWeese T, Carducci M, Eisenberger M, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 56: 779-86.
82. Smith MR, Fallon MA, Goode MJ. Cross-sectional study of bone turnover during bicalutamide monotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2003; 61: 127-31.
83. Behre A, Janott J, Pfohl M, Schatz H, Pfeiffer A. [Clinical value of urinary pyridinium crosslinks as osteoporosis markers: evaluation of a population survey of vertebral osteoporosis]. *Med Klin (Munich)*. 2001; 96: 378-82.
84. Morote J, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Segura RM, Catalan R, et al. Analysis of bone alkaline phosphatase as a marker for the diagnosis of osteoporosis in men under androgen ablation. *Int J Biol Markers*. 2003; 18: 290-4.
85. Majkic-Singh N, Ilic M, Ignjatovic S, Aleksandra Postic G. Assessment of four biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Clin Lab*. 2002; 48: 407-13.
86. Jacobs JW, de Nijs RN, Lems WF, Geusens PP, Laan RF, Huisman AM, et al. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis with alendronate or alfacalcidol: relations of change in bone mineral density, bone markers, and calcium homeostasis. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1051-7.
87. Donescu OS, Battie MC, Videman T, Risteli J, Eyre D. The predictive role of bone turnover markers for BMD in middle-aged men. *Aging Male*. 2006; 9: 97-102.
88. Mehl B, Delling G, Schlindwein I, Heilmann P, Voia C, Ziegler R, et al. [Do markers of bone metabolism reflect the presence of a high- or low-turnover state of bone metabolism?]. *Med Klin (Munich)*. 2002; 97: 588-94.

89. Iki M, Morita A, Ikeda Y, Sato Y, Akiba T, Matsumoto T, et al. Biochemical markers of bone turnover may predict progression to osteoporosis in osteopenic women: the JPOS Cohort Study. *J Bone Miner Metab.* 2007; 25: 122-9.
90. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med.* 2006; 119(4 Suppl 1): S25-31.
91. Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, Aslan P, Lynch WB, Bryant C. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2004; 172: 529-32.
92. Scane. Osteoporosis in men. In: Kirby, editor. *Men,s health.* Oxford: Isis Medical Media; 1999; p. 21-219.
93. Saylor PJ, Morton RA, Hancock ML, Barnette KG, Steiner MS, Smith MR. Factors associated with vertebral fractures in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2011; 186: 482-6.
94. Leifke E, Wichers C, Gorenou V, Lucke P, von zur Muhlen A, Brabant G. Low serum levels of testosterone in men with minimal traumatic hip fractures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005; 113: 208-13.
95. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer.* 2009; 115: 2388-99.
96. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Pract Urol.* 2008; 5: 24-34.
97. Ahlborg HG, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Incidence and risk factors for low trauma fractures in men with prostate cancer. *Bone.* 2008; 43: 556-60.
98. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 154-64.
99. Morote J, Planas J. [Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation]. *Actas Urol Esp.* 2011; 35: 232-9.

100. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010; 21(Suppl 2): S407-13.
101. Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR. Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3705-14.
102. Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, Elmer PJ, Smith DH, Herson M, et al. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int.* 2005, 16: 953-62.
103. Krupski TL, Foley KA, Baser O, Long S, Macarios D, Litwin MS. Health care cost associated with prostate cancer, androgen deprivation therapy and bone complications. *J Urol.* 2007; 178: 1423-8.
104. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1330-8.
105. Smith MR. Osteoclast targeted therapy for prostate cancer: bisphosphonates and beyond. *Urol Oncol.* 2008; 26: 420-5.
106. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2007; 5: 271-7.
107. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 743-53.
108. Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM, Sutradhar R, Warde P, Fleshner NE, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men. *J Urol.* 2010; 184: 918-23.
109. Foundation NO. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* 2010.
110. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 2395-411.

111. Planas J, Trilla E, Raventos C, Cecchini L, Orsola A, Salvador C, et al. Alendronate decreases the fracture risk in patients with prostate cancer on androgen-deprivation therapy and with severe osteopenia or osteoporosis. *BJU Int.* 2009; 104: 1637-40.
112. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Wagner JM, Miller ME, Perera S, et al. Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4426-34.
113. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 745-55.
114. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TL, Ke C, et al. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2009; 182: 2670-5.
115. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1445-55.
116. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, Sieber PR, Malkowicz SB, Rodriguez D, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2010; 184: 1316-21.
117. Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 815-21.
118. Israeli RS, Ryan CW, Jung LL. Managing bone loss in men with locally advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2008; 179: 414-23.
119. Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K. Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. *Am J Prev Med.* 2009; 36: 366-75.
120. Lein M, Miller K, Wirth M, Weissbach L, May C, Schmidt K, et al. Bone turnover markers as predictive tools for skeletal complications in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid. *Prostate.* 2009; 69: 624-32.

121. Rini BI, Small EJ. Prostate cancer update. *Curr Opin Oncol*. 2002; 14: 286-91.
122. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2002; 167: 1952-6.
123. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 391-420.
124. Kocjan T, Tan TM, Conway GS, Prelevic G. Vitamin D status in patients with osteopenia or osteoporosis--an audit of an endocrine clinic. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006; 76: 307-13.
125. Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L, Lodetti MG, Sella S, Vittadello G, et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 209-13.
126. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 1608-14.
127. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, Atay AE, Yilmaz Z, Yilmaz ME. Relationship between bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in hemodialysis patients. *Adv Ther*. 2007; 24: 987-95.
128. Hunt CD, Johnson LK. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 1054-63.
129. Ryan CW, Huo D, Stallings JW, Davis RL, Beer TM, McWhorter LT. Lifestyle factors and duration of androgen deprivation affect bone mineral density of patients with prostate cancer during first year of therapy. *Urology*. 2007; 70(1): 122-6.
130. Dacal K, Sereika SM, Greenspan SL. Quality of life in prostate cancer patients taking androgen deprivation therapy. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 85-90.