

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

# **EFEECTO DE LA TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA SOBRE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA**

**Guido Rodolfo Cachi Fuentes**

**Directores:**

**Dr. Javier Fermín Barba Abad**

**Dr. Ignacio García-Alonso**

**Vitoria, febrero 2026**

***Dedicatoria:***

*Dedico este trabajo a mi madre, como expresión de gratitud y reconocimiento por su inmenso amor, dedicación y apoyo incondicional. Este logro es reflejo de las enseñanzas, los valores y las lecciones de vida que me ha transmitido a lo largo de los años.*

*Mi más sincero agradecimiento por el cariño constante y la fortaleza que siempre me ha brindado. Esta tesis constituye una expresión a la profunda admiración y respeto que siento por ella, y al papel fundamental que ha desempeñado en mi formación personal y profesional.*

## ***Agradecimientos:***

*A los directores de esta tesis, Dr. Ignacio García-Alonso Montoya y Dr. Javier Barba Abad, por su acompañamiento, orientación y apoyo constante durante el desarrollo y la ejecución de esta investigación.*

*Al Dr. Ignacio Tobalina Larrea, jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Álava (HUA), por su valiosa colaboración y contribución científica, fundamentales para la realización de este proyecto.*

*Al personal administrativo de las consultas del HUA, Araceli, Ainara y Zuriñe, por su disposición, profesionalidad y ayuda desinteresada en favor del adecuado desarrollo de esta investigación.*

*A Sandra Milena, por su paciencia, apoyo incondicional y acompañamiento constante, que han sido esenciales para lograr la realización de esta tesis.*

# TABLA DE CONTENIDOS

INDICE DE TABLAS.....	4
INDICE DE FIGURAS.....	6
TESIS DOCTORAL.....	7
1. INTRODUCCION.....	8
2. CONTEXTUALIZACION DE LA INVESTIGACIÓN .....	10
2.1. CÁNCER DE PRÓSTATA .....	10
2.1.1. FACTORES DE RIESGO.....	10
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	11
2.1.2.1. Epidemiología en España y el País Vasco .....	12
2.1.3 Historia natural y evolución del cáncer de próstata.....	13
2.1.3.1. Carcinogénesis prostática .....	14
2.1.3.2. Etapa preclínica y enfermedad localizada.....	14
2.1.3.3. Enfermedad localmente avanzada.....	15
2.1.3.4. Diseminación metastásica.....	15
2.1.4. Clasificación del cáncer de próstata .....	16
2.1.4.1. Clasificación por estadios.....	16
1. La extensión local del tumor primario (T), el estado ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).....	16
2. El nivel de PSA.....	17
3. El Gleason Grade Group.....	18
2.1.4.2 Clasificación del cáncer de próstata avanzado hormosensible .....	19
2.1.5. Supervivencia y carga asistencial .....	20
2.2. TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA (TDA).....	21
2.2.1 Base fisiológica de la TDA .....	23
2.2.2. Principales modalidades terapéuticas de la TDA.....	23
1. Orquiectomía bilateral .....	23
2. Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH).....	23
3. Antagonistas de LHRH.....	24
4. Antiandrógenos .....	24
2.2.3. Efectos adversos sistémicos de la TDA .....	24
1. Cambios metabólicos.....	25
2. Alteraciones musculoesqueléticas.....	25
3. Efectos cardiovasculares.....	25
4. Síntomas cognitivos y psicológicos: .....	25
2.2.4. Duración del tratamiento y relación con complicaciones óseas .....	25
2.3. METABOLISMO OSEO.....	26
2.3.1. Composición estructural del tejido óseo.....	28
2.3.2. Elementos celulares en remodelación ósea .....	28
2.3.3. Regulación hormonal del hueso .....	32
2.3.4. Efectos del envejecimiento masculino sobre el metabolismo óseo.....	34
2.4. Alteraciones de la masa ósea inducidas por la terapia de privación androgénica (TDA) .....	35
2.4.1. Mecanismo fisiopatológico .....	35
2.4.2. Velocidad de pérdida ósea asociada a TDA.....	36
2.4.3. Riesgo de osteoporosis.....	36
2.4.4. Riesgo aumentado de fracturas .....	37
2.5. métodos diagnósticos de la salud ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de privación androgenica (TDA) .....	39
2.5.1. Densitometría (DXM) .....	39
1. Fundamentos fisiológicos. ....	39
2. Técnica de la densitometría. ....	40
2.5.2. Trabecular Bone Score (TBS) .....	41
1. Definición. ....	41
2. Medición del TBS .....	42
2.5.3. El FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool).....	42
2.5.4. Sinergia diagnóstica entre densitometría (DXM) y Trabecular Bone Score (TBS).....	43

2.6. Medidas terapéuticas y preventivas de salud ósea en pacientes con cáncer de próstata con TDA.....	44
2.7. Situación en España y el País Vasco.....	45
2.8. EVENTOS ÓSEOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA CON TDA .....	46
2.8.1. Epidemiología y magnitud del riesgo .....	46
2.8.2. Mecanismos fisiopatológicos .....	46
2.8.3. Mortalidad asociada.....	47
2.8.4. Costes sanitarios y carga para el sistema de Salud Vasco. ....	47
3. JUSTIFICACION .....	48
3.1. Alcances y limitaciones .....	49
3.1.1. Alcances.....	49
3.1.2. Limitaciones .....	49
4. HIPOTESIS.....	51
5. OBJETIVOS.....	51
5.1 Objetivo general.....	52
5.2 Objetivos específicos.....	52
6. MATERIAL Y METODOS .....	53
6.1. Diseño del estudio.....	53
6.2. Población y muestreo.....	53
6.2.1. Población de referencia.....	53
6.2.2. Tamaño de la muestra.....	53
6.2.3. Selección de pacientes .....	54
Criterios de inclusión: .....	54
Criterios de exclusión:.....	54
6.3. Variables e instrumentos .....	55
6.3.1. Variables sociodemográficas y clínicas.....	55
6.3.2. Variables de medición ósea.....	55
6.3.3. Otras variables de interés.....	56
6.4. Análisis estadístico .....	56
6.5. Consideraciones éticas.....	56
7. RESULTADOS .....	57
7.1. ANALISIS DE DATOS AL INICIO DE LA INVESTIGACIÓN .....	57
7.1.1 Características epidemiológicas .....	57
7.1.2. Estadaje, grupos de riesgo y tipo de bloqueo hormonal .....	58
7.1.3. Características bioquímicas. ....	60
7.2. ANALISIS DE DATOS AL FINAL DE LA INVESTIGACIÓN .....	62
7.2.1. Características analíticas .....	62
7.3. CONTRASTE ANALITICO DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS A LOS DOCE MESES (BASAL – CONTROL) .....	63
7.4. ANALISIS DENSITOMETRICO DE LOS PACIENTES.....	63
7.4.1 Densidad mineral ósea por densitometría, al inicio de la investigación (basal) .....	64
7.4.2. Densidad mineral ósea por densitometría, al final de la investigación (control) .....	65
7.4.3. Contraste de las variables al inicio y al final de la investigación.....	66
7.4.3.1. Variación de la densidad mineral ósea (DMO) en un año de seguimiento .....	66
7.4.3.2. Variación de la DMO en relación al tipo de bloqueo hormonal (BH) .....	67
7.4.3.3 Contraste del diagnóstico densitométrico (DXM) de la densidad mineral ósea (DMO) al final de la investigación (basal – control).....	68
7.5. ANALISIS DEL TBS (TRABECULAR BONE SCORE) .....	70
7.5.1. Análisis del TBS (basal – control) .....	70
7.5.2. Análisis del TBS y la densidad mineral ósea lumbar al final de la investigación .....	71
7.5.3. Análisis del TBS y el tipo de bloqueo hormonal (BH) al final de investigación .....	73
7.5.4. Análisis del TBS y la presencia de evento óseo al final de investigación .....	74
7.6. ANALISIS REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIO .....	75
7.6.1 Eventos óseos.....	75
7.6.2 Modelo de regresión logística binaria. ....	75
8. DISCUSION .....	78
8.1. Resultados epidemiológicos y analíticos.....	78
8.2. Resultados de la densidad mineral ósea medida por densitometría .....	79
8.3. Resultados de la valoración de la calidad ósea (cuantificación de la microestructura trabecular ósea expresado por TBS).....	83

8.4. Modelo de regresión logística en la predicción de un evento óseo.....	84
9. CONCLUSIONES.....	85
10. BIBLIOGRAFIA.....	87

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN TNM - 2017 .....	17
TABLA 2. NIVELES DE PSA.....	18
TABLA 3. PUNTUACIÓN GLEASON Y GRUPOS DE GRADO ISUP.....	19
TABLA 4. CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO HORMONOSENSIBLE (SEGÚN LOS ESTUDIOS PIVOTALES: CHARTED Y LATITUDE).....	20
TABLA 5. INDICACIÓN DE TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA .....	22
TABLA 6. SUSTANCIAS RELACIONADAS CON LA REMODELACIÓN ÓSEA .....	29
TABLA 7. RECOMENDACIONES DE LAS PRINCIPALES GUÍAS INTERNACIONALES DE SALUD ÓSEA EN PACIENTES CON TDA .....	38
TABLA 8. ALTERACIONES EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEAS DIAGNOSTICADAS CON DENSITOMETRÍA ÓSEA .....	40
TABLA 9. TABLA 9. ALTERACIONES EN LA MICROARQUITECTURA ÓSEA DIAGNOSTICADAS CON TBS .....	42
TABLA 10. EVALUACIÓN DEL RIESGO ÓSEO MEDIANTE DXM Y TBS .....	43
TABLA 11. MEDIDAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS SEGÚN DXM Y TBS.....	44
TABLA 12. TRATAMIENTO DE PROTECCIÓN ÓSEA EN CÁNCER DE PRÓSTATA NO METASTÁSICO .....	45
TABLA 13. TRATAMIENTO DE PROTECCIÓN ÓSEA EN CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO .....	45
TABLA 14. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS AL INICIO DEL ESTUDIO .....	58
TABLA 15. ESTADIAJE, GRUPOS DE RIESGO Y TIPO DE BLOQUEO HORMONAL .....	59
TABLA 16. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS AL INICIO DEL ESTUDIO .....	61
TABLA 17. VITAMINA D Y SUS RELACIONES HORMONALES AL INICIO DE ESTUDIO.....	61
TABLA 18. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS A LOS 12 MESES DE ESTUDIO .....	62
TABLA 19. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE VARIABLES ANALÍTICAS (BASAL – CONTROL) ....	63
TABLA 20. CUANTIFICACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) AL INICIO DE LA INVESTIGACIÓN .....	64
TABLA 21. CUANTIFICACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) AL FINAL DE LA INVESTIGACIÓN .....	65
TABLA 22. PERDIDA PORCENTUAL DE LA DMO DURANTE UN AÑO DE SEGUIMIENTO.....	66
TABLA 23. PÉRDIDA PORCENTUAL DE MASA ÓSEA EN RELACIÓN AL TIPO DE BLOQUEO HORMONAL .....	67
TABLA 24. CONTRASTE DE DIAGNÓSTICO POR DENSITOMETRÍA (DXM) AL INICIO Y AL FINAL DE LA INVESTIGACIÓN.....	69
TABLA 25. CONTRASTE DEL TBS AL INICIO Y AL FINAL DEL ESTUDIO.....	71

<b>TABLA 26. COMPARACIÓN DEL TBS CONTROL CON DIAGNÓSTICO POR DXM LUMBAR</b>	
CONTROL.....	72
<b>TABLA 27. CONTRASTE DE TBS CON EL TIPO DE BLOQUEO ANDROGÉNICO .....</b>	<b>73</b>
<b>TABLA 28. CONTRASTE DEL TBS CON LA PRESENCIA DE EVENTO ÓSEO.....</b>	<b>74</b>
<b>TABLA 29. VARIABLES DENTRO DEL MODELO DE REGRESIÓN BINARIA PREDECIR UN</b>	
EVENTO ÓSEO .....	76
<b>TABLA 30. VARIABLES DENTRO DEL MODELO DE REGRESIÓN BINARIA QUE PREDECIR UN</b>	
EVENTO ÓSEO (EXCLUYENDO TBS) .....	77

## INDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD GLOBAL ANUAL ESTIMADA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA - GLOBOCAN 2022. (122)</b> .....	12
<b>FIGURA 2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD EN ESPAÑA ANUAL ESTIMADA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA – SEOM 2023. (123)</b> .....	12
<b>FIGURA 3. INCIDENCIA Y MORTALIDAD EN PAÍS VASCO ANUAL ESTIMADA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA – CAE 2023 (124)</b> .....	13
<b>FIGURA 4. SUSTANCIAS RELACIONADAS CON LA REMODELACIÓN ÓSEA</b> .....	30
<b>FIGURA 5. REMODELACIÓN ÓSEA FISIOLÓGICA</b> .....	32
<b>FIGURA 6. ESTADIO CLÍNICO, GRUPOS DE RIESGO Y TIPO DE BLOQUEO HORMONAL DISTRIBUIDOS EN PORCENTAJES</b> .....	60
<b>FIGURA 7. MEDIA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) BASAL POR DENSITOMETRÍA</b> ... 65	
<b>FIGURA 8. MEDIA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) CONTROL POR DENSITOMETRÍA</b> .....	66
<b>FIGURA 9. PERDIDA PORCENTUAL DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) DURANTE UN AÑO DE SEGUIMIENTO</b> .....	67
<b>FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL ENTRE LUGARES ANATÓMICOS CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA MEDIDAS POR DENSITOMETRÍA</b> .....	70
<b>FIGURA 11. FRECUENCIA PORCENTUAL COMPARATIVA ENTRE TBS BASAL – CONTROL</b> .....	71
<b>FIGURA 12. FRECUENCIA PORCENTUAL COMPARATIVA ENTRE TBS CONTROL Y DENSITOMETRÍA LUMBAR</b> .....	72
<b>FIGURA 13. FRECUENCIA PORCENTUAL COMPARATIVA ENTRE TBS CONTROL Y TIPO BLOQUEO HORMONAL (BH)</b> .....	73
<b>FIGURA 14. FRECUENCIA PORCENTUAL COMPARATIVA ENTRE TBS CONTROL Y EVENTO ÓSEO</b> .....	74
<b>FIGURA 15. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA: VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DEL MODELO</b> .....	76

# **TESIS DOCTORAL**

## 1. INTRODUCCION

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más prevalentes en varones y representa el segundo cáncer más común en este colectivo a nivel mundial. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, especialmente debido a la más alta proporción de supervivencia en la población general.

El avance en el conocimiento de la enfermedad ha determinado que en la actualidad haya una diversidad de tratamientos que prolongan la supervivencia. Entre ellos destaca la terapia de deprivación androgénica (TDA), especialmente a partir de la última década, el descubrimiento de nuevas moléculas que establecen entre ellas sinergia para el bloqueo del receptor androgénico, lo cual ha demostrado ser altamente eficaz para controlar la progresión tumoral en estadios tanto localizados, como avanzados o metastásicos.(1) Sin embargo, aunque la TDA mejora los resultados oncológicos, su uso prolongado se asocia con efectos adversos sistémicos significativos, entre los cuales la alteración en el metabolismo de la masa ósea es especialmente relevante.(2)

La TDA se centraliza en el bloqueo del receptor androgénico, suprime los andrógenos circulantes, esencialmente la testosterona, esto lo consigue mediante bloqueo periférico con antiandrógenos, agonistas o antagonistas del factor liberador de gonadotropinas (LHRH), o mediante orquiectomía quirúrgica. Al reducir los niveles hormonales a rangos de castración, se frena el crecimiento tumoral dependiente de andrógenos, lo cual constituye una estrategia fundamental para el tratamiento del cáncer de próstata.

La normal homeostasis ósea depende directamente a nivel celular, de la relación de equilibrio que se da entre la generación ósea hecha por los osteoblastos y la resorción hecha por los osteoclastos. Este equilibrio celular se mantiene por múltiples factores: Ambientales, hereditarios, hormonales, nutricionales entre otros. El equilibrio hormonal hace que los andrógenos (y estrógenos derivados) favorezcan la actividad anabólica ósea o inhiben la resorción. Cuando estos niveles hormonales disminuyen drásticamente a niveles de castración por la TDA, se altera ese balance, produciéndose una reducción de la densidad mineral ósea que puede llevar a osteopenia, osteoporosis y un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad (es decir fracturas de bajo impacto). (3)

Se ha determinado que la prevalencia de osteoporosis entre hombres tratados con TDA puede alcanzar cifras considerablemente elevadas. Según algunos estudios prospectivos y observacionales la mitad de los varones con cáncer de próstata en tratamiento con TDA continua, desarrollan osteoporosis si no se interviene de forma preventiva o terapéutica. (4,5)

Otro aspecto importante es la determinación del Trabecular Bone Score (TBS). Este es un índice derivado de la imagen de la densitometría ósea (DXM) que estima de forma indirecta la microarquitectura trabecular del hueso y complementa la información aportada por la densitometría. En la última década ha cobrado interés porque la supresión prolongada de andrógenos afecta no solo la densidad sino también la calidad estructural del hueso. Evidencia reciente prospectiva muestra descensos importantes del TBS durante la TDA. (6)

A pesar de toda esta evidencia, la evaluación de la salud ósea (por ejemplo, mediante DXM) no siempre se realiza sistemáticamente en la práctica clínica, ya sea por desconocimiento o por falta de medios, lo que implica una brecha entre las guías clínicas y la atención que se brinda a esta clase de pacientes. (7,8)

La presente investigación tiene como objetivo principal cuantificar las alteraciones en la mineralización ósea, considerando tanto la masa ósea como la microarquitectura trabecular, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de deprivación androgénica (TDA). Por ello, se realiza un seguimiento longitudinal de un año a estos pacientes donde se ha calculado y descrito la magnitud de la afectación ósea inducida por dicha terapia además de su repercusión clínica.

## 2. CONTEXTUALIZACION DE LA INVESTIGACIÓN

### 2.1. CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuente en varones a nivel mundial y la primera en España, siendo una de las principales causas de morbilidad asociada al envejecimiento masculino, y ocupa la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón (según estadística publicada por la OMS en 2023). Dicho comportamiento epidemiológico representa un importante desafío de salud pública, tanto por su alta incidencia como por las implicaciones que conlleva su tratamiento y la evolución de la historia natural de la enfermedad. Su etiología es multifactorial y combina interacciones complejas entre el ambiente, predisposición genética, alteraciones hormonales y efectos del proceso de envejecimiento. (11)

El desarrollo tumoral se caracteriza por su dependencia de los andrógenos, particularmente la testosterona, que estimula el crecimiento y la supervivencia de las células epiteliales prostáticas mediante la activación del receptor androgénico (12). Esta relación biológica explica que gran parte de las estrategias terapéuticas se orienten hacia la supresión androgénica como pilar fundamental de tratamiento. (13)

#### 2.1.1. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo aceptados por la comunidad científica son la edad, antecedentes familiares, predisposición genética y la raza, los cuales detallamos a continuación:

##### 1. Edad

La edad es el factor de riesgo más importante y el más fuerte, según demuestran múltiples artículos. La incidencia aumenta significativamente después de los 65 años, de ahí las recomendaciones brindadas por casi la totalidad de las guías urológicas en el control estrecho preventivo. (11)

##### 2. Antecedentes familiares de primer grado:

El parentesco directo, es decir tener un padre o hermano con cáncer de próstata **duplica o triplica el riesgo**, especialmente si el diagnóstico fue antes de los 55 años. (14)

##### 3. Predisposición genética (mutaciones heredadas):

En la última década se ha determinado múltiples mutaciones, entre los que se destacan en **BRCA2**, **BRCA1**, **HOXB13**, **ATM** y genes reparadores del ADN aumentan el riesgo, siendo **BRCA2** el más frecuente y más significativo. (15)

4. La raza:

Los hombres de raza afrodescendientes presentan mayor incidencia y mortalidad por la forma más agresiva de presentación. (16)

5. Otros factores:

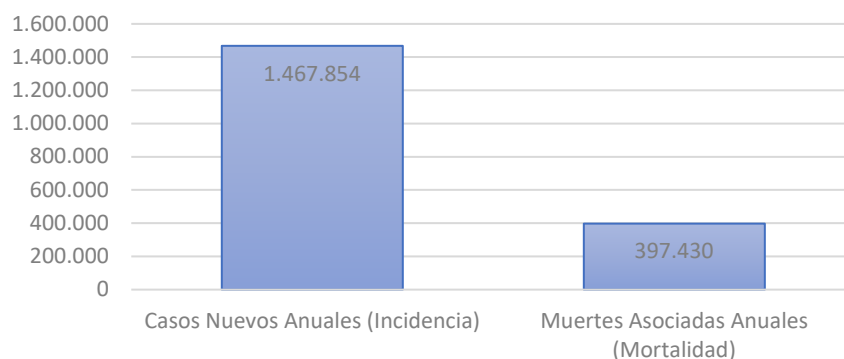
Algunos estudios también reportan que los malos hábitos nutricionales como el consumo de grasas saturadas y la obesidad están relacionado a las formas de presentación más agresivas (17), aunque esta aseveración es discutida.

### ***2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA***

El cáncer de próstata constituye el tumor más diagnosticado en varones a nivel global, con más de 1,4 millones de casos nuevos anuales y aproximadamente 375.000 muertes asociadas (18). Su incidencia ha aumentado durante las últimas décadas, en parte debido al envejecimiento poblacional y a la generalización de la realización de la medición del antígeno prostático específico (PSA) en numerosos países. Aunque su realización es controvertida, la sociedad urológica europea recomienda que su realización debe ser una decisión informada, discutida entre el paciente y su médico, considerando factores de riesgo, esperanza de vida y el balance entre beneficios y perjuicios.

Las tasas de incidencia varían notablemente entre regiones. Norteamérica, Europa Occidental y Australia presentan las cifras más elevadas, mientras que Asia y África reportan tasas más bajas. Sin embargo, la mortalidad es mayor en países con menos recursos, lo que sugiere un impacto significativo de la inequidad en el acceso diagnóstico y terapéutico. (18)

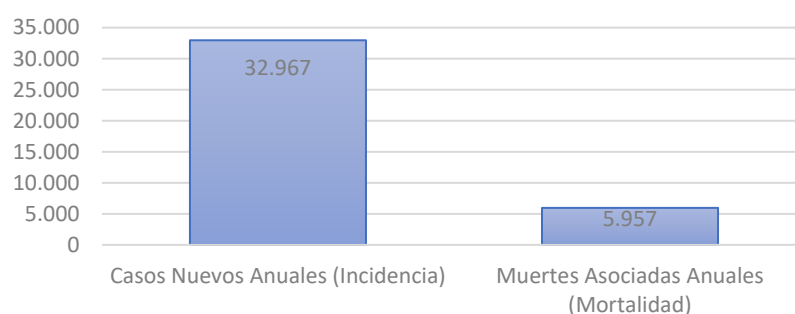
Aunque esta neoplasia está relacionada con el envejecimiento la supervivencia global del cáncer de próstata se ha incrementado considerablemente en países desarrollados, alcanzando tasas a 5 años superiores al 90%. Esto se ha logrado gracias al diagnóstico precoz y a la mejora de los tratamientos sistémicos y locales (19,20), aunque esto también determine en muchas ocasiones el temido sobretratamiento.



**Figura 1. Incidencia y Mortalidad Global Anual Estimada del Cáncer de Próstata - GLOBOCAN 2022. (122)**

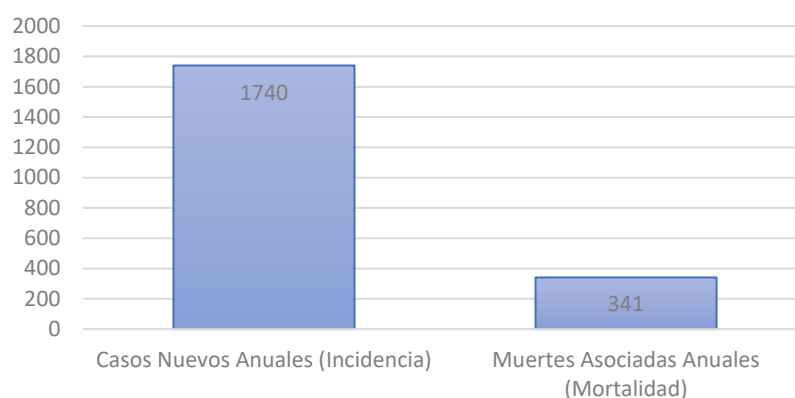
### 2.1.2.1. Epidemiología en España y el País Vasco

España no está exenta de tener este comportamiento epidemiológico. El cáncer de próstata es el tumor más prevalente en varones y la segunda causa de muerte por cáncer masculino, después del cáncer de pulmón. En 2022 se reportaron 32.967 casos nuevos y 5.957 muertes anuales (Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM, 2023). Su incidencia continúa en aumento, lo que es atribuible al envejecimiento poblacional y a la detección temprana.



**Figura 2. Incidencia y Mortalidad en España Anual Estimada del Cáncer de Próstata – SEOM 2023. (123)**

En el País Vasco, el cáncer de próstata supone una de las primeras patologías oncológicas diagnosticadas en hombres. Según datos del Departamento de Salud Vasco, la incidencia supera los 150 casos por 100.000 habitantes y se ha incrementado de forma progresiva en la última década, especialmente en hombres mayores de 65 años. Asimismo, la supervivencia a 5 años en Euskadi supera el 89%, siendo similar a la de los países europeos con mejores indicadores asistenciales. Según fuentes oficiales del Gobierno Vasco en el 2023 hubo 1740 casos nuevos y 341. (124)



**Figura 3. Incidencia y Mortalidad en País Vasco Anual Estimada del Cáncer de Próstata – CAE 2023 (124)**

### ***2.1.3 Historia natural y evolución del cáncer de próstata***

La evolución del cáncer de próstata suele ser insidiosa, con un crecimiento lento en la mayoría de los casos y generalmente asintomático. En fases iniciales suele permanecer confinado a la glándula, mientras que en etapas avanzadas puede invadir estructuras locales o metastatizar, especialmente al sistema ganglionar y óseo, que representan el destino metastásico más frecuente. (21)

Su historia natural comprende una serie de etapas que abarcan desde alteraciones moleculares precoces hasta la enfermedad metastásica avanzada, en la cual la afectación ósea constituye el principal determinante de morbimortalidad.

Su evolución biológica y la mezcla con otros factores determina la enorme diferencia entre el cáncer indolente hasta formas agresivas con capacidad metastásica temprana. Esta variabilidad obedece a la interacción entre factores genéticos, hormonales y micro ambientales que condicionan el comportamiento tumoral. (22)

### **2.1.3.1. Carcinogénesis prostática**

La carcinogénesis surge frecuentemente en la zona periférica de la glándula, donde las células epiteliales sufren alteraciones genéticas y epigenéticas progresivas. Múltiples mecanismos desempeñan un papel central en el paso de un comportamiento lento, indolente hacia una neoplasia clínicamente significativa. algunos de los cuales se encuentran en proceso de investigación, como la inestabilidad genómica, mutaciones en genes reguladores del ciclo celular (p. ej., TP53, PTEN), la alteración de vías de señalización como PI3K/AKT y las fusiones génicas TMPRSS2-ERG. (23)

Los andrógenos son esenciales en todas las etapas del desarrollo de esta neoplasia. La señalización a través del receptor de andrógenos (AR) impulsa la proliferación, supervivencia y diferenciación celular, lo que explica por qué la supresión androgénica es el pilar terapéutico en enfermedad avanzada. (24)

La dependencia androgénica de esta neoplasia ya se había demostrado con Charles B. Huggins y Clarence V. Hodges en 1941, quienes, en una serie de experimentos históricos demostraron que la función y el crecimiento de la próstata dependen de los andrógenos. Además, en pacientes con cáncer de próstata metastásico, la castración quirúrgica o la administración de estrógenos (que suprimen andrógenos) reducía de forma significativa el tamaño prostático, la actividad fosfatasa ácida, y los síntomas clínicos. Este trabajo introdujo el concepto de "terapia endocrina" del cáncer de próstata, precursor directo del bloqueo androgénico, este descubrimiento le valió para recibir el Premio Nobel de Medicina en 1966.

### **2.1.3.2. Etapa preclínica y enfermedad localizada**

El cáncer de próstata suele permanecer clínicamente silencioso durante años. La mayoría de los tumores localizados tienen crecimiento lento y pueden detectarse mediante el aumento del antígeno prostático específico y la confirmación por biopsia de próstata. En esta fase, el tumor se limita a la glándula y la probabilidad de diseminación es baja. Muchos casos permanecen estables sin progresión significativa durante años, especialmente aquellos de bajo riesgo. (25)

### **2.1.3.3. Enfermedad localmente avanzada**

Se ha visto que aumenta notablemente el riesgo de micrometastasis y el aumento de la posibilidad de recidiva cuando el crecimiento tumoral supera la cápsula prostática o invade estructuras adyacentes (vesículas seminales). El microambiente tumoral adquiere propiedades proinvasivas mediante la activación de metaloproteinasas, angiogénesis inducida por VEGF y remodelación de la matriz extracelular. (26)

### **2.1.3.4 Diseminación metastásica**

La metástasis es generalmente escalonada y es el principal determinante del pronóstico. Como ya se ha demostrado décadas atrás esta neoplasia sigue un orden de frecuencia, siendo las metástasis óseas las más frecuentes.

El hueso es el sitio metastásico más frecuente en el cáncer de próstata y es de tipo osteoblástico, aproximadamente 80 - 90 % de los pacientes con enfermedad avanzada desarrollarán metástasis óseas. (27)

Este tropismo se explica fisiológicamente por varios mecanismos que se describen a continuación: (28)

- La afinidad de células prostáticas por el microambiente rico en factores de crecimiento que caracteriza al hueso trabecular.
- La expresión tumoral de moléculas como CXCR4 y RANKL que facilitan el anidamiento celular (homing celular) en esa localización.
- La interacción de un ciclo vicioso (vicious cycle): las células tumorales estimulan los osteoblastos y osteoclastos que liberan factores (TGF- $\beta$ , IGF-1) las cuales a su vez promueven mayor crecimiento tumoral.

Estas lesiones comprometen la resistencia ósea, ya que alteran la microarquitectura trabecular lo que predisponen a fracturas patológicas. Estas constituyen una de las principales causas de morbilidad en este colectivo.

Las zonas más afectadas incluyen: Columna vertebral (especialmente lumbar), pelvis, costillas, fémur proximal y húmero. Estas regiones presentan medula ósea rica en células hematopoyéticas activas, lo que facilita la implantación tumoral.

En segundo lugar, el tumor suele metastatizar a los ganglios linfáticos regionales, principalmente los grupos ilíacos y retroperitoneales. (29)

Otras localizaciones menos comunes incluyen pulmón e hígado, es de mencionar que cuando se afecta el hígado el pronóstico suele ser más grave con implicancia mortal en breve tiempo. (30)

En resumen, la distribución metastásica refleja la afinidad biológica del cáncer de próstata por el microambiente óseo y el patrón de drenaje linfático pélvico, lo cual tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los avances terapéuticos recientes, de nuevo antiandrógenos de última generación (Abiraterona, Enzalutamida, Radio-223, Inhibidores de PARP), han modificado parcialmente la historia natural, mejorando la supervivencia, pero aumentando el riesgo clínico de eventos óseos.

#### ***2.1.4. Clasificación del cáncer de próstata***

##### **2.1.4.1. Clasificación por estadios**

El cáncer de próstata se clasifica por estadios clínicos utilizando el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), que integra la extensión del tumor primario (T), la afectación ganglionar regional (N) y la presencia de metástasis a distancia (M), junto con los valores de antígeno prostático específico (PSA) y el grado histológico según la clasificación ISUP/Gleason. De forma global, los estadios se agrupan en enfermedad localizada (estadios I–II), caracterizada por tumor confinado a la glándula prostática; enfermedad localmente avanzada (estadio III), con extensión extracapsular o invasión de vesículas seminales; y enfermedad avanzada o metastásica (estadio IV), definida por afectación ganglionar pélvica y/o metástasis óseas o viscerales, siendo esta última la de peor pronóstico y la que condiciona un manejo fundamentalmente sistémico.

##### ***1. La extensión local del tumor primario (T), el estado ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).***

La clasificación del cáncer de próstata se basa en el sistema TNM, que valora la extensión local del tumor primario (T), el estado de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). El componente T describe el grado de infiltración tumoral dentro o fuera de la glándula prostática; el parámetro N identifica la afectación ganglionar pélvica; y el descriptor M determina la diseminación metastásica,

fundamentalmente a nivel óseo, ganglionar extrarregional o visceral. Esta clasificación permite establecer los distintos estadios clínicos de la enfermedad y constituye la base para la estratificación pronóstica y la toma de decisiones terapéuticas.

**Tabla 1. Clasificación TNM - 2017**

T1	T1a	Tumor hallado incidentalmente en la RTU (resección transuretral) de próstata. Afecta al 5% o menos del tejido resecado.
	T1b	Tumor hallado incidentalmente en la RTU. Afecta a más del 5% del tejido resecado.
	T1c	Tumor identificado solo por biopsia con aguja (generalmente debido a PSA elevado).
T2	T2a	Tumor confinado a la próstata. Afecta a la mitad o menos de un lóbulo.
	T2b	Tumor confinado a la próstata. Afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos.
	T2c	Tumor confinado a la próstata. Afecta a ambos lóbulos.
T3	T3a	Extensión extracapsular (más allá de la cápsula prostática) unilateral o bilateral.
	T3b	El tumor invade las vesículas seminales.
T4	T4	El tumor es fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales, como el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto o la pared pélvica.

Categoría	Significado	
N (Ganglios Regionales)	Afectación de los ganglios linfáticos pélvicos.	N0: Sin afectación. N1: Afectación de ganglios regionales.
M (Metástasis a Distancia)	Presencia de metástasis a distancia (fuera de los ganglios regionales).	M0: Sin metástasis a distancia. M1a: Metástasis en ganglios linfáticos NO regionales (distantes). M1b: Metástasis óseas. M1c: Metástasis en otros órganos (pulmón, hígado, etc.).

Fuente: EAU-Guidelines 2025

## 2. El nivel de PSA

El antígeno prostático específico (PSA) es una serina-proteasa producida exclusivamente por el epitelio de la glándula prostática, cuya función fisiológica consiste en la licuefacción del coágulo seminal para facilitar la movilidad espermática. En condiciones normales, únicamente pequeñas cantidades de PSA pasan a la circulación. Los niveles séricos de PSA se correlacionan con la carga tumoral y el grado de agresividad de la

enfermedad, siendo valores elevados indicativos de mayor probabilidad de cáncer clínicamente significativo, progresión y riesgo de metástasis. (31)

**Tabla 2. Niveles de PSA**

Nivel de PSA (ng/mL)	Interpretación General del Riesgo
Menos de 4	Bajo riesgo de cáncer para la mayoría de los hombres.
4 a 10	Intervalo límite. Probabilidad moderada de cáncer. Se requieren más pruebas.
Más de 10	Alto riesgo de cáncer de próstata.

Fuente: EAU-Guidelines 2025

### **3. El Gleason Grade Group**

El Gleason Score es el sistema histopatológico más utilizado para evaluar el grado de agresividad del cáncer de próstata. Fue desarrollado por Donald Gleason en 1966 y se basa en el patrón arquitectural de las glándulas prostáticas tumorales observadas al microscopio. La premisa fundamental es que cuanto mayor es la desorganización glandular, más agresivo es el tumor.

Este sistema se basa en la suma de los dos patrones glandulares predominantes observados en la biopsia prostática, según la escala de Gleason, y los agrupa en cinco categorías pronósticas: Grade Group 1 (Gleason 6 = 3+3), asociado a tumores bien diferenciados y de bajo riesgo; Grade Group 2 (Gleason 7 = 3+4) y Grade Group 3 (Gleason 7 = 4+3), que representan riesgo intermedio con diferente comportamiento biológico; Grade Group 4 (Gleason 8), correspondiente a tumores pobremente diferenciados; y Grade Group 5 (Gleason 9–10), que incluye los carcinomas de alto grado, con mayor agresividad, mayor probabilidad de progresión y peor pronóstico clínico. Este sistema permite una estratificación más clara del riesgo oncológico y se integra de forma rutinaria en los modelos actuales de estadificación y decisión terapéutica.

En 2014, la International Society of Urological Pathology (ISUP) propuso una revisión del sistema clásico de Gleason con el objetivo de mejorar la correlación entre el grado histológico y el pronóstico clínico del cáncer de próstata. Como resultado de este

consenso internacional, se estableció el sistema Gleason Grade Group, que reclasifica los tumores en cinco grupos pronósticos (Grade Groups 1 a 5), permitiendo una interpretación más intuitiva del riesgo oncológico y una mejor comunicación entre patólogos y clínicos. Esta actualización corrigió algunas limitaciones del sistema original, como la percepción errónea de bajo riesgo asociada a puntuaciones intermedias, y facilitó una estratificación más precisa de la agresividad tumoral, contribuyendo a una toma de decisiones terapéuticas más adecuada.

**Tabla 3. Puntuación Gleason y Grupos de Grado ISUP**

Puntuación de Gleason	Grupo ISUP	Agresividad (Pronóstico)	Implicación Clínica
6 (3+3)	1	Bajo Grado (Muy diferenciado)	Crecimiento lento; se puede considerar la Vigilancia Activa.
7 (3+4)	2	Grado Intermedio Favorable	El tratamiento activo (cirugía o radioterapia) es común.
7 (4+3)	3	Grado Intermedio Desfavorable	Mayor riesgo de progresión que el 3+4; requiere tratamiento activo.
8 (4+4, 3+5, 5+3)	4	Alto Grado	Cáncer más agresivo, alta probabilidad de diseminación.
9-10 (4+5, 5+4, 5+5)	5	Muy Alto Grado (Poco diferenciado)	Cáncer altamente agresivo y de rápido crecimiento; requiere tratamiento intensivo.

Fuente: International Society of Urological Pathology 2014

#### **2.1.4.2 Clasificación del cáncer de próstata avanzado hormonosensible**

En el cáncer de próstata avanzado hormonosensible, los ensayos clínicos CHARTED y LATITUDE establecieron una clasificación basada en la carga tumoral y el riesgo clínico, respectivamente, con importantes implicaciones terapéuticas. El estudio CHARTED definió enfermedad de alto volumen como la presencia de metástasis viscerales y/o  $\geq 4$  lesiones óseas, con al menos una fuera del esqueleto axial (columna vertebral y pelvis), mientras que la enfermedad de bajo volumen se caracteriza por no cumplir estos criterios. Por su parte, el ensayo LATITUDE clasificó a los pacientes en alto riesgo cuando presentaban al menos dos de los siguientes tres factores: Gleason  $\geq 8$ ,  $\geq 3$  metástasis óseas y presencia de metástasis viscerales, considerándose bajo riesgo en ausencia de dichos criterios. Ambas clasificaciones permiten estratificar el pronóstico y guiar la intensificación del tratamiento sistémico en el cáncer de próstata metastásico hormonosensible. (33)

**Tabla 4. Cáncer de próstata avanzado hormonosensible (según los estudios pivotaes: CHAARTED y LATITUDE)**

Estudio pivotal	Criterio de Estratificación	Definición (Alto/Bajo)	Implicación Clínica
CHAARTED (2015)	Volumen Metastásico	Alto Volumen (Alto Riesgo):	Indica la necesidad de una intensificación terapéutica temprana.
		* Viscerales: Metástasis en órganos viscerales (hígado, pulmón, etc.), O	
		* Óseas: $\geq 4$ lesiones óseas (metástasis), al menos una de las cuales no es en el esqueleto axial/pelvis (fuera de la columna vertebral y huesos de la pelvis).	
		Bajo Volumen (Bajo Riesgo): Ninguna metástasis visceral, Y * $\leq 3$ lesiones óseas, todas en el esqueleto axial/pelvis.	La TDA sola puede ser considerada inicialmente, aunque la intensificación sigue siendo una opción.
LATITUDE (2017)	Riesgo	Alto Riesgo: $\geq 2$ de los 3 siguientes factores:	Indica la necesidad de una intensificación terapéutica temprana.
		1. Puntuación de Gleason $\geq 8$	
		2. $\geq 3$ lesiones óseas	
		3. Metástasis viscerales	
		Bajo Riesgo: $\leq 1$ de los 3 factores de alto riesgo	Se clasifica como riesgo bajo si no cumple los criterios de alto riesgo.

\* Ambos estudios ayudaron a establecer el estándar de añadir un agente intensivo (Docetaxel para CHAARTED; Abiraterona para LATITUDE) a la Terapia de Deprivación Androgénica (TDA) en pacientes de alto riesgo/volumen.

### **2.1.5. Supervivencia y carga asistencial**

La elevada prevalencia de esta enfermedad y los diferentes tratamientos actuales que aumentan la supervivencia, implica que sean muchos los pacientes que permanecen durante años expuestos a tratamientos cuyo mecanismo de acción es la deprivación androgénica. Estos tratamientos conllevan numerosos efectos adversos, destacando entre ellos principalmente el deterioro acelerado de la masa ósea, todo esto aumentando el costo sanitario para el sistema de salud, dentro de estos se incluyen:

- Consultas sucesivas en oncología y urología (además de ingresos hospitalarios).
- Pruebas de imagen como TAC, RM, PET colina, PET-PSMA.
- El manejo de los efectos adversos asociados a la terapia de deprivación androgénica (TDA) incluye, entre otros, la prevención y tratamiento de las fracturas osteoporóticas, la reducción de la necesidad de intervenciones quirúrgicas ortopédicas, la preservación de la autonomía funcional del paciente y, especialmente, la minimización del impacto negativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud.

Solo en términos de costes sanitarios directos, el cáncer de próstata, con una incidencia anual superior a los 32.000 nuevos casos en España, representa un impacto económico estimado en aproximadamente 1.000 millones de euros. El manejo de la enfermedad localizada supone un coste medio anual de 5.321 € por paciente, mientras que el tratamiento de los casos metastásicos incrementa esta cifra hasta los 14.129 € anuales por paciente. (34) Este diferencial económico evidencia la elevada carga financiera asociada a las formas avanzadas de la enfermedad y subraya la relevancia de impulsar investigaciones como la presente, orientadas a mejorar el conocimiento epidemiológico y optimizar estrategias de prevención, seguimiento y tratamiento. Ello permitiría mitigar de manera significativa el impacto económico negativo que estas patologías generan sobre los sistemas públicos de salud.

## **2.2. TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA (TDA)**

La terapia dirigida a la deprivación androgénica (TDA) o también conocida como bloqueo del receptor androgénico, constituye el tratamiento sistémico fundamental para el cáncer de próstata avanzado o con alto riesgo de progresión. Su objetivo principal es reducir los niveles de testosterona circulante a valores de castración, definido este como valores por debajo de 50 ng/dL, e idealmente menor de 20 ng/dL, cifras que han demostrado que detiene la estimulación del receptor androgénico y, en consecuencia, induce la regresión tumoral y/o retarda el progreso de la enfermedad. (35)

La TDA se puede indicar en diferentes momentos de la enfermedad principalmente en:

## 1. Cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado

En pacientes con cáncer de próstata localizados, pero con indicadores de alto riesgo, la TDA combinada con radioterapia (neoadyuvante o paralela) mejora la supervivencia específica y global. (36)

La duración óptima de TDA en este contexto suele ser de varios meses (frecuentemente entre los 6 meses y los 36 meses). En este contexto se da con intención curativa, donde la TDA busca reducir la carga tumoral y mejorar el control local y la afectación probable micrometastásica. (37)

## 2. Cáncer de próstata metastásico o avanzado (hormonosensible)

Para enfermedad avanzada o diseminada (metástasis óseas u otras), la TDA, mediante castración médica o quirúrgica, es el tratamiento estándar de primera línea. (38)

La TDA en este escenario tiene como objetivo controlar la progresión tumoral y aliviar síntomas, aunque puede tener efectos adversos significativos (osteopenia, riesgo de fracturas, alteraciones metabólicas, impacto sobre calidad de vida).

A menudo se recomienda mantenimiento continuo de la supresión androgénica, incluso cuando se intensifican con terapias adicionales tras progresión. (39)

**Tabla 5. Indicación de terapia de deprivación androgénica**

Tipo de Indicación Clínica	Descripción del Contexto Clínico
Enfermedad Avanzada / Sistémica	Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPMSH): Tratamiento sistémico, a menudo intensificado, como pilar del manejo inicial.
Enfermedad Localizada de Alto Riesgo	Tumores localmente avanzados de alto riesgo: Terapia neoadyuvante o adyuvante, frecuentemente combinada con radioterapia.
Seguimiento y Progresión	Recaída bioquímica con evidencia de enfermedad progresiva: Como terapia complementaria de rescate.
Preparación para Tratamiento Local	Reducción del volumen prostático previa a radioterapia: Utilizado para mejorar la eficacia de la radioterapia al reducir el tamaño del órgano diana.

Fuente: Según las principales guías clínicas internacionales de Urología (NCCN, EAU, SEOM)

### ***2.2.1 Base fisiológica de la TDA***

El eje hipotálamo–hipófisis–gonadal regula la producción cíclica androgénica. La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) estimula la secreción de LH, que a su vez promueve la síntesis de testosterona a nivel periférico en las células de Leydig testiculares.

En condiciones fisiológicas la GNRH estimula a la hipófisis a que produzca LH y está a su vez estimula la producción periférica de Testosterona y DHT a nivel testicular (activando previamente el receptor androgénico).

La testosterona y la dihidrotestosterona estimulan la proliferación de células epiteliales prostáticas. La TDA interrumpe esta ruta provocando apoptosis tumoral, reducción del volumen prostático y disminución de PSA. Este fundamento biológico explica la elevada eficacia inicial de la terapia hormonal en la mayoría de los casos diagnosticados. (40)

### ***2.2.2. Principales modalidades terapéuticas de la TDA***

Dentro de los principales mecanismos para conseguir el bloqueo hormonal androgénico, se encuentran las siguientes.

#### ***1. Orquiectomía bilateral***

Es la modalidad más antigua y efectiva de TDA (aunque en algunos países en vías de desarrollo, es aún una práctica habitual). Consigue una disminución permanente de testosterona a niveles de castración en 12–24 horas. Su desventaja principal es psicológica y social, por la irreversibilidad y el impacto emocional asociado.

#### ***2. Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH)***

El mecanismo de acción inicial es la estimulación de GnRH (frare), seguida de desensibilización hipofisaria y reducción progresiva de LH. La testosterona alcanza niveles de castración en 2–4 semanas. (39,40)

Ejemplo de este mecanismo son los fármacos: Leuprorelina, Goserelina, Triptorelina.

### **3. Antagonistas de LHRH**

Actúan bloqueando los receptores de esta hormona en la glándula pituitaria lo que reduce drásticamente y rápidamente la producción de Testosterona.

Ejemplos son fármacos como Degarelix que producen supresión inmediata de LH sin fase de exacerbación tumoral. Son de elección en casos con riesgo de complicaciones por “flare”, como metástasis óseas sintomáticas. (41)

El fenómeno “flare” hace referencia al empeoramiento transitorio de los síntomas clínicos y/o de los parámetros bioquímicos que puede producirse tras el inicio del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Este efecto se debe a un incremento inicial de los niveles de testosterona secundario a la estimulación hipofisaria, lo que puede provocar un aumento temporal del PSA, exacerbación del dolor óseo, retención urinaria o, en casos graves, complicaciones neurológicas por compresión medular. Por este motivo, se recomienda la administración concomitante de antiandrógenos durante las primeras semanas de tratamiento para prevenir o minimizar este efecto.

### **4. Antiandrógenos**

Son fármacos que bloquean el receptor androgénico, y pueden combinarse con otras modalidades para maximizar la supresión tumoral.

Se dividen en:

Primera generación: Flutamida, Bicalutamida

Segunda generación: Enzalutamida, Apalutamida, Darolutamida

#### **2.2.3. Efectos adversos sistémicos de la TDA**

Generalmente el tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo y el metastásico tiene como pilar fundamental el uso de TDA, mínimo 6 meses y en muchos casos de manera indefinida. Esta supresión prolongada de testosterona genera múltiples efectos secundarios, como los que se mencionan a continuación:

### ***1. Cambios metabólicos***

La TDA altera la homeostasis energética a nivel muscular y adipocitario, ocasionando con ello resistencia a la insulina, dislipidemia, aumento de grasa corporal, riesgo incrementado de diabetes tipo 2. (42)

### ***2. Alteraciones musculoesqueléticas***

La pérdida de testosterona y estradiol acelera la remodelación ósea por incremento de reabsorción osteoclástica alterando tanto en la densidad ósea como la arquitectura trabecular, ocasionando mayor riesgo de fracturas. (43) Estos efectos constituyen la base fisiopatológica central de la presente investigación.

### ***3. Efectos cardiovasculares***

El descenso a niveles de castración de la testosterona también se ha asociado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares en hombres en TDA prolongada e incremento de mortalidad cardiovascular. (44)

### ***4. Síntomas cognitivos y psicológicos:***

La supresión hormonal puede asociarse con depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y reducción de energía vital. La afectación neurológica es multifactorial y aún en investigación. (45,46)

#### ***2.2.4. Duración del tratamiento y relación con complicaciones óseas***

Según las principales guías internacionales de Urología (NCCN, EAU, SEOM), la duración óptima de TDA depende del estadio tumoral:

- En cáncer de próstata localizado de riesgo moderado se indica por 6 meses asociado con radioterapia.
- En cáncer de próstata localizado de riesgo alto se indica por 18-36 meses asociado con radioterapia.
- En cáncer de próstata metastásico se indica de manera indefinida.

Diversos estudios han demostrado que la pérdida ósea inducida por la TDA es especialmente intensa durante los primeros 6 a 12 meses de tratamiento, periodo en el

cual puede alcanzarse hasta un 5,5% de reducción de la masa ósea trabecular. Posteriormente, la pérdida continúa de manera progresiva, aunque a una velocidad menor pero sostenida en el tiempo. (47,48)

Este fundamento clínico respalda la metodología aplicada en el presente estudio, que se basa en una evaluación inicial al inicio de la TDA seguida de una reevaluación a los 12 meses, incorporando tanto la densidad mineral ósea medida con la densitometría (DXM) y la cuantificación del Trabecular Bone Score (TBS) ambos indicadores complementarios de salud ósea.

No obstante, la integración rutinaria del TBS en la práctica clínica aún no es homogénea entre los distintos centros ni es abordado aún en las principales guías de Urología, lo que subraya la pertinencia y la originalidad de este estudio.

### **2.3. METABOLISMO OSEO**

El fundamento fisiológico del metabolismo óseo se basa en su dinamismo continuo, el cual está regulado por factores hormonales, metabólicos, mecánicos y celulares. En condiciones fisiológicas, el balance se mantiene estable hasta la adultez, pero puede alterarse por el envejecimiento, enfermedades crónicas, enfermedades congénitas o intervenciones terapéuticas como la terapia de deprivación androgénica (TDA).

Este proceso metabólico se basa en un equilibrio constante entre la formación y la resorción ósea, funciones desempeñadas principalmente por osteoblastos, osteoclastos y osteocitos. Los osteoblastos derivan de células mesenquimales y son responsables de sintetizar la matriz osteoide y promover su mineralización, mientras que los osteoclastos, originados a partir de la línea hematopoyética, degradan la matriz mineralizada durante la resorción ósea. Además, se ha determinado que los osteocitos son células óseas terminalmente diferenciadas, actúan como sensores mecánicos y coordinan la remodelación mediante señales paracrinas. (49)

Todo el ciclo de remodelación ósea continua ocurre en unidades multicelulares conocidas como “BMUs” (Basic Multicellular Units) e incluye fases de activación, resorción, inversión y formación<sup>50</sup>. En condiciones fisiológicas, la formación y la resorción están

acopladas, garantizando un balance neutro que mantiene la masa ósea estable. Sin embargo, diversos factores endocrinos, metabólicos y mecánicos pueden alterar este equilibrio. Las hormonas paratiroides, tiroideas, sexuales y el cortisol tienen efectos significativos en la actividad celular del hueso. En particular, los andrógenos y estrógenos desempeñan un papel crucial en la inhibición de la resorción ósea, por lo que su deficiencia conduce a un aumento de la pérdida mineral ósea y a mayor riesgo de fracturas.

El metabolismo óseo también está influenciado por la carga mecánica, la nutrición (especialmente ingesta de calcio y vitamina D) y el estado inflamatorio sistémico. El hueso responde a las tensiones mecánicas aumentando su formación en estas áreas de mayor estrés, lo que permite la adaptación estructural del esqueleto (51). Además, la vitamina D facilita la absorción intestinal de calcio, mientras que niveles insuficientes provocan hiperparatiroidismo secundario y aumento de resorción ósea.

Hay muchas alteraciones y de diferente mecanismo que pueden alterar el metabolismo óseo y tener implicaciones clínicas importantes, como osteoporosis, osteopenia o incrementos del riesgo de fracturas por fragilidad.

El bloque hormonal androgénico, terapia base principal del tratamiento de cáncer de próstata avanzado, ocasiona la desregulación del remodelado óseo, dado que la supresión de andrógenos acelera la pérdida de masa ósea y modifica la microarquitectura trabecular ósea.

La salud ósea se evalúa tradicionalmente mediante la densidad mineral ósea complementada con medición hormonal, bioquímico y de vitamina D, que refleja el contenido mineral del hueso; sin embargo, en la última década se ha reconocido con mayor claridad que estas mediciones por sí solas no caracteriza completamente la resistencia mecánica del hueso ni su microarquitectura trabecular.

La introducción del Trabecular Bone Score (TBS), la cual se basa en el análisis textural de imágenes DXM, proporciona información complementaria sobre la calidad ósea en pacientes con riesgo aumentado de fragilidad, como aquellos sometidos a TDA. (52)

De lo mencionado anteriormente se podría decir que el metabolismo óseo constituye un proceso complejo que integra factores celulares, hormonales y biomecánicos. Su

comprensión es fundamental para abordar patologías metabólicas del hueso y para valorar el impacto de tratamientos que afectan su homeostasis como el uso de terapia de bloqueo hormonal en el cáncer de próstata.

### ***2.3.1. Composición estructural del tejido óseo***

El tejido óseo está conformado por una matriz mineral que representa el 60–70%, principalmente cristales de hidroxapatita, responsables de la dureza y resistencia a la compresión. Un 20 a 25% de matriz orgánica formada mayoritariamente por colágeno tipo I, que proporciona elasticidad y resistencia a la tracción, y de células óseas especializadas, entre ellas: Osteoblastos, osteoclastos y osteocitos.

La interacción, proporción y óptima función de estos componentes determinan la resistencia mecánica, la elasticidad, la capacidad de adaptación funcional.

Esta interacción se altera de manera progresiva con el uso de TDA. Tanto la matriz mineral como la arquitectura trabecular se ven alteradas de forma acelerada, lo que incrementa el riesgo de eventos óseos y especialmente de fracturas, incluso aquellas que se producen por bajo impacto.

### ***2.3.2. Elementos celulares en remodelación ósea***

La remodelación ósea es un proceso continuo mediado principalmente por osteoclastos (resorción) y osteoblastos (formación). En la vida adulta, este ciclo dura entre 6 y 9 meses y garantiza principalmente la reparación microestructural, además del mantenimiento de la homeostasis del calcio y adaptación frente a cargas biomecánicas. El proceso está regulado por múltiples señales sistémicas que se muestran en la tabla siguiente. (53)

**Tabla 6. Sustancias relacionadas con la remodelación ósea**

Categoría	Sustancia / Factor	Efecto sobre la Resorción Ósea	Mecanismo Principal
Hormonas Sistémicas	Hormona Paratiroidea (PTH)	Aumenta	Estimula el ligando RANKL en osteoblastos y disminuye la Osteoprotegerina (OPG).
	Calcitriol (Vitamina D activa)	Aumenta	Incrementa la expresión de RANKL y favorece la diferenciación de osteoclastos.
	Hormonas tiroideas	Aumenta	Aceleran el recambio óseo general.
	Estrógenos	Disminuyen	Inhiben la expresión de RANKL y aumentan OPG.
	Testosterona	Disminuye	Inhibe la formación de osteoclastos de manera directa y mediante su conversión a estradiol.
Citocinas	Interleucina-1 (IL-1)	Aumenta	Estimula directamente la actividad osteoclástica.
	Interleucina-6 (IL-6)	Aumenta	Promueve la diferenciación de precursores a preosteoclastos.
	Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ )	Aumenta	Estimula tanto la formación como la supervivencia de los osteoclastos.
Factores Locales del Hueso	RANKL	Aumenta	Es el ligando esencial para la formación, diferenciación y activación de los osteoclastos.
	OPG (Osteoprotegerina)	Disminuye	Actúa como un antagonista de RANKL; bloquea la diferenciación osteoclástica.
	M-CSF (Factor Estimulante de Colonias)	Aumenta	Factor necesario para la proliferación y supervivencia de los precursores osteoclásticos.
Factores Mecánicos y Metabólicos	Carga mecánica	Disminuye	Reduce las señales osteoclastogénicas al estimular la actividad osteoblástica.
	Inmovilización	Aumenta	Incrementa las señales resortivas debido a la falta de estímulo mecánico.
Medicamentos (Relevancia Clínica)	Bifosfonatos	Disminuyen	Inducen la apoptosis e inhiben la actividad y supervivencia de los osteoclastos.
	Denosumab	Disminuye	Anticuerpo monoclonal que actúa como un inhibidor directo de RANKL, bloqueando la resorción ósea.

Fuente: Revista American Physiology Society: Regulación ósea fisiológica (53)

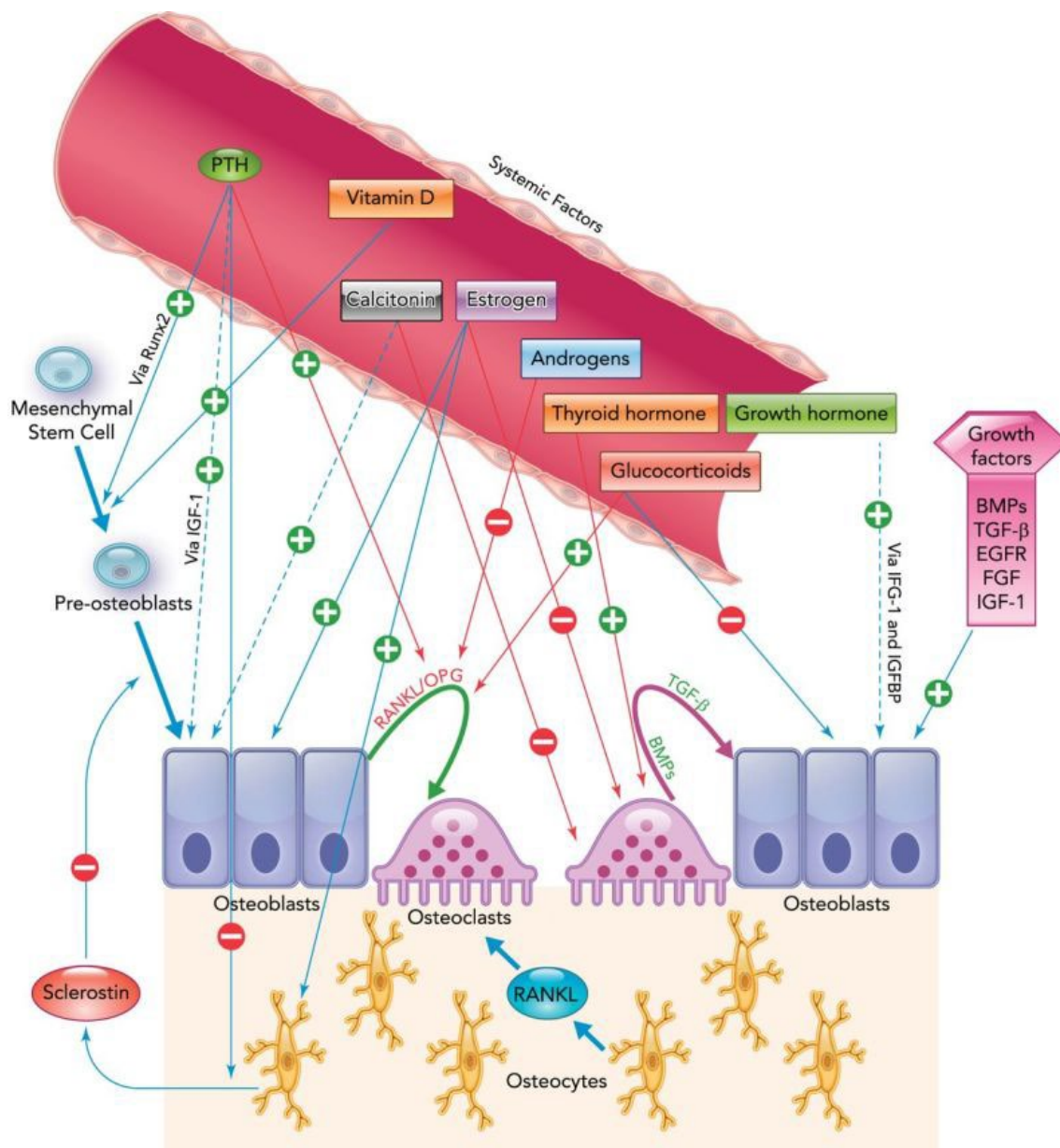


Figura 4. Sustancias relacionadas con la remodelación ósea

Fuente: Revista American Physiology Society: Regulación ósea fisiológica (53)

Es de resaltar que la castración sostenida con TDA rompe este equilibrio a favor de la resorción, acelerando la pérdida de masa ósea llevando como consecuencia a alteraciones en la estructura del hueso.

### 1. Los osteoblastos

Los osteoblastos son células especializadas del hueso encargadas de sintetizar y depositar la matriz ósea (osteóide), un material rico en colágeno, y luego mediar en su

mineralización con calcio y fósforo, siendo cruciales para el crecimiento, remodelación y reparación del hueso.

Estas células precursoras de hueso derivan de células mesenquimales y son responsables de la formación ósea mediante la síntesis de colágeno tipo I, la secreción de fosfatasa alcalina y el depósito de matriz orgánica.

Uno de los principales estímulos hormonales de su óptimo funcionamiento son los andrógenos que estimula la diferenciación osteoblástica y reducen la apoptosis celular (resorción). De ello se desprende su enorme importancia en la formación de hueso, por lo que una disminución brusca y radical disminuiría la actividad osteoblástica, reduciendo con ello la formación ósea nueva. (54)

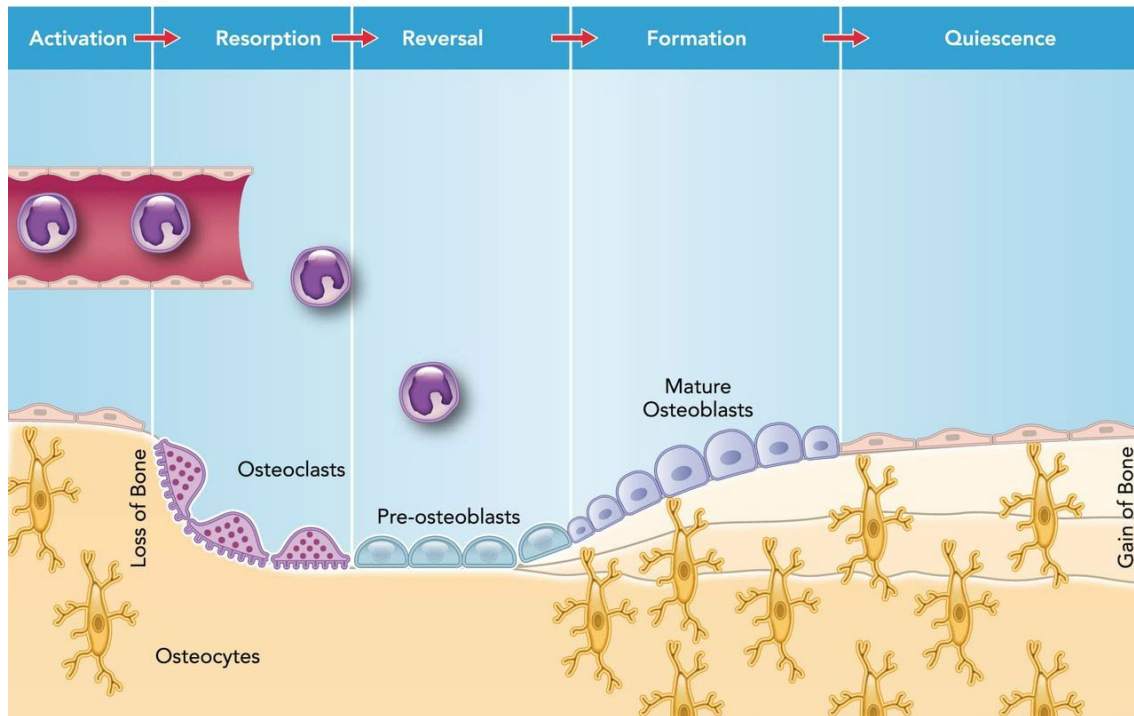
## **2. Los osteoclastos**

Los osteoclastos son células responsables de la reabsorción del tejido óseo, se originan de la línea hematopoyética. Su actividad está regulada principalmente por la vía RANKL/OPG: RANKL estimula la activación y diferenciación osteoclástica y la OPG (osteoprotegerina), secretada por osteoblastos, actúa como antagonista fisiológico.

La reducción brusca de testosterona en la TDA aumenta la relación RANKL/OPG, con ello estimulando la resorción. Este mecanismo podría explicar la rapidez con la que los pacientes sometidos a TDA pierden masa ósea de manera progresiva en este contexto (como en los pacientes con cáncer de próstata). (55)

## **3. Los osteocitos**

Estas células representan más del 90% de las células óseas y actúan como sensores biomecánicos, es decir son las células maduras más abundantes del tejido óseo. Originadas a partir de osteoblastos, que quedan atrapadas en la matriz ósea que ellas mismas secretaron, viviendo en pequeñas cavidades llamadas lagunas u osteoplastos Su apoptosis aumenta con el envejecimiento, hipogonadismo y la reducción de la carga mecánica por sarcopenia (muchas veces asociada a TDA). Su desaparición compromete la reparación microestructural y favorece la acumulación de microfracturas, contribuyendo a la fragilidad ósea. (56,57)



**Figura 5. Remodelación ósea fisiológica**

Fuente: Revista American Physiology Society: Regulación ósea fisiológica<sup>53</sup>

### **2.3.3. Regulación hormonal del hueso**

La homeostasis del tejido óseo está regulada por un complejo equilibrio hormonal que modula la actividad de los osteoblastos y osteoclastos, siendo los estrógenos y andrógenos los principales reguladores del remodelado óseo. Los estrógenos inhiben la resorción ósea mediante la supresión de la actividad osteoclastica y la promoción de la supervivencia osteoblástica, mientras que los andrógenos contribuyen al mantenimiento de la masa ósea tanto de forma directa, a través de los receptores androgénicos en el hueso, como indirecta, mediante su conversión periférica a estrógenos. Asimismo, otras hormonas como la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D, la calcitonina, el eje GH/IGF-1 y el cortisol participan en la regulación del metabolismo óseo, garantizando el equilibrio entre formación y resorción ósea necesario para preservar la integridad estructural y funcional del esqueleto.

### **1. Testosterona:**

La testosterona estimula la diferenciación osteoblástica y tiene un efecto indirecto sobre la reabsorción ósea, inhibiéndola.

Durante la TDA, la caída brusca de testosterona ocasiona reducción de formación ósea, aumento de resorción y favorece la pérdida de masa magra y fuerza muscular.

El impacto patológico de esta supresión aumenta el riesgo de fracturas (de bajo y alto impacto) incluso en hombres jóvenes si están expuestos a TDA prolongada. (55,58)

### **2. Estrógenos:**

Los estrógenos desempeñan un rol crucial en la homeostasis ósea masculina. Su disminución produce el aumento de actividad osteoclástica y la reducción de OPG (por lo que la relación RANKL/OPG aumenta a favor de la resorción ósea). La mayor parte del estradiol masculino proviene de la aromatización de la testosterona, y esta fracción estrogénica es crucial para mantener el equilibrio entre formación y resorción ósea. (59,60)

### **3. Vitamina D:**

Se ha determinado la importancia de su presencia en valores normales, dado que determina la óptima absorción intestinal de calcio, la mineralización ósea y la regulación inmunometabólica.

Otro aspecto importante es la luz solar, ésta es muy importante en su fase inicial, en el camino hacia su forma activa. Cuando la piel se expone a la radiación ultravioleta B (UVB), el 7-dehidrocolesterol presente en los queratinocitos se convierte en previtamina D<sub>3</sub>, que luego se transforma espontáneamente en vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol). Esta vitamina D<sub>3</sub> recién formada ingresa al hígado para ser convertida en 25(OH)D, y posteriormente al riñón para formar la horma metabólicamente activa, es decir la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol). (61)

En consecuencia, la exposición solar es un factor crítico para mantener niveles adecuados de vitamina D en el organismo; sin suficiente luz solar, especialmente en varones con poca exposición, se puede producir deficiencia de vitamina D, afectando la absorción de

calcio, fósforo y en consecuencia, la salud ósea. Muchos estudios han determinado esta asociación de factores ambientales y vitamina D (61). Además, si agregamos el factor envejecimiento donde la vitamina D sus valores son subóptimos, se podría esperar que en pacientes con TDA se agravaría el riesgo de osteoporosis.

#### **4. Parathormona (PTH).**

La parathormona compensa el descenso de calcio en este colectivo de pacientes, incrementando la resorción ósea (hiperparatiroidismo secundario). En pacientes con TDA, la elevación secundaria de PTH acelera el deterioro de la masa ósea y con ello riesgo a osteoporosis y eventos óseos.

#### ***2.3.4. Efectos del envejecimiento masculino sobre el metabolismo óseo***

El envejecimiento fisiológico, produce un deterioro progresivo de testosterona, que se reduce entre el 1% y el 2% anual a partir de los 40 años, aún sin tratamiento farmacológico que perjudiquen el metabolismo óseo (62). Este proceso incrementa la sarcopenia, resistencia a la insulina, incremento de grasa corporal y la reducción de masa ósea cortical y trabecular.

Se ha determinado que el riesgo de fractura aumenta considerablemente con la edad, especialmente más allá de los 70 años, coincidiendo con la edad media de los pacientes con cáncer de próstata tratados con deprivación hormonal. (63)

Si se analiza el contexto clínico de la investigación presente, el cáncer de próstata afecta predominantemente a varones mayores de 60 años, un grupo etario que con frecuencia presenta alteraciones previas en la microarquitectura ósea asociadas al envejecimiento fisiológico, además del ambiente geográfico (pocos meses de luz solar). A esta vulnerabilidad se le suma el impacto del bloqueo hormonal brusco y continuo, el cual podría inducir en pocas semanas una caída drástica de los niveles hormonales. Esta reducción causaría de manera acelerada la pérdida de masa mineral y la fragilidad estructural del hueso. En un metaanálisis se encontró que los pacientes bajo TDA tuvieron un riesgo incrementado para fracturas de 1,39 (IC 95%: 1,26–1,52) comparados con los hombres sin TDA, es decir aproximadamente un 39% mayor en los hombres con TDA. (58)

## **2.4. Alteraciones de la masa ósea inducidas por la terapia de deprivación androgénica (TDA)**

La TDA constituye el pilar terapéutico en las fases locales avanzadas y metastásicas del cáncer de próstata, así como en situaciones que requieren control de la progresión tumoral, como tratamiento neoadyuvante a la radioterapia con intención radical. Sin embargo, su administración continua y sostenida genera un estado de hipogonadismo profundo que tiene repercusiones directas sobre el metabolismo óseo, alterando el equilibrio del remodelado y la microarquitectura trabecular (disminuyendo su densidad como también la calidad ósea). Diversos estudios indican que la pérdida de masa ósea inducida por TDA es rápida y mantenida, clínicamente significativa y además complicada por el envejecimiento fisiológico en varones.

Dentro de los factores de riesgo totalmente demostrado para el cáncer de próstata es la edad. Los varones mayores de 65 años tienen más riesgo de tener cáncer de próstata. (66,67)

### ***2.4.1. Mecanismo fisiopatológico***

La disminución de testosterona e indirectamente de estrógenos inducida por la TDA constituye el principal factor fisiopatológico responsable de la alteración del metabolismo óseo. La testosterona estimula la actividad osteoblástica y favorece el mantenimiento de la masa ósea. Su conversión periférica a estradiol ejerce una función clave en la inhibición de la resorción ósea mediada por osteoclastos. Este tratamiento mantenido de TDA conduce inevitablemente a:

- Reducción de la formación ósea por inhibición de la actividad de osteoblastos.
- Incremento de la resorción ósea por hiperactividad osteoclástica mediada por RANK/RANKL.
- Aumento del recambio óseo desequilibrado a favor de la reabsorción, es decir aumento de la relación RANKL/OPG.
- Deterioro progresivo de la microarquitectura trabecular.

Hay estudios que han demostrado que la TDA altera la homeostasis del calcio mediante disminución de la absorción intestinal, aumento de la excreción renal y niveles reducidos de vitamina D activa (68,69). La consecuencia fitopatológica es una pérdida acelerada y mantenida de densidad y calidad mineral ósea con afectación predominante en columna lumbar, cuello femoral y cadera total. (69)

#### ***2.4.2. Velocidad de pérdida ósea asociada a TDA***

La velocidad de pérdida de masa ósea en un hombre promedio sin enfermedades intercurrentes pierde alrededor de 0,5% de DMO anual después de los 65 años (70,71). Los pacientes con TDA pueden presentar pérdidas entre 2% y 8% durante el primer año de tratamiento en la columna y hasta 6,5% en cadera (72,73). En relación con el TBS hay estudios que reportan pérdidas porcentuales de hasta 16,6% a los dos años de TDA en pacientes con cáncer de próstata sin metástasis ósea. (74)

Esta pérdida ósea es más marcada en aquellos pacientes con TDA que:

- Permanecen más de 12 meses de TDA continua.
- Presentan Índices bajos de masa corporal
- Carecen de suplementación nutricional adecuada
- Tienen hábitos de vida no saludables, o con sarcopenia asociada.

#### ***2.4.3. Riesgo de osteoporosis***

La osteoporosis secundaria inducida por TDA es considerada actualmente una complicación temible de este tratamiento, ya que predispone a múltiples efectos adversos, muchas veces con fatales consecuencias. Se estima que el uso de TDA por más de 24 meses eleva el diagnóstico de osteoporosis hasta un 42 % (76,77). Además, esta prevalencia se ve asociada fuertemente a factores como deficiencia de vitamina D, edad avanzada, hábito de tabaquismo, comorbilidades metabólicas, sarcopenia y tratamiento concomitante con corticoides (77).

#### ***2.4.4. Riesgo aumentado de fracturas***

Las fracturas óseas constituyen la complicación clínica más relevante de la desmineralización de la masa ósea. Pacientes que reciben TDA mantenida, presentan un riesgo relativo de fractura entre 1.5 y 2 veces superior al de la población masculina general sin TDA. (58,78,79)

De todos los eventos óseos, las fracturas de cadera en particular se asocian a incremento de mortalidad. Esto se ha demostrado en múltiples estudios, que concluyen que el riesgo de morir aumenta hasta en 2,4 en comparación con pacientes con cáncer de próstata sin TDA. (80,81)

Además, las fracturas vertebrales, frecuentemente tienen una clínica silente. Se pueden manifestar únicamente como dolor lumbar crónico o reducción progresiva de la talla corporal, y representan uno de los principales factores asociados a deterioro de calidad de vida.

Muchos estudios cuestionan la pertinencia predictiva de la densitometría dado que la alteración de la densidad ósea no explica por sí sola el riesgo de fractura, debido a que además puede existir deterioro microestructural no reflejado en la densitometría, situación en la que el TBS aporta información adicional altamente relevante para la predicción clínica como lo ha demostrado múltiples estudios. (82,83,84,85)

Las principales guías clínicas internacionales (AUA/SUO, EAU, ASCO y NCCN) coinciden en recomendar una evaluación basal de la densidad mineral ósea mediante DXA al inicio de la terapia de deprivación androgénica (TDA), así como la determinación y corrección de los niveles de vitamina D, con monitorización periódica cada 1–2 años en tratamientos prolongados. Todas las guías enfatizan la importancia de medidas generales como la suplementación con calcio (1000–1200 mg/día) y vitamina D (600–1000 UI/día), junto con la adopción de hábitos de vida saludables. El inicio de tratamiento farmacológico se indica fundamentalmente en presencia de osteoporosis (T-score  $\leq -2,5$ ) y/o fractura por fragilidad previa, siendo los bisfosfonatos y el denosumab los fármacos de primera línea recomendados para la prevención de pérdida ósea y reducción del riesgo de fracturas.

**Tabla 7. Recomendaciones de las principales guías internacionales de salud ósea en pacientes con TDA**

Guía / Sociedad	Evaluación Basal y Monitoreo (DXA / Vit D)	Suplementos y Estilo de Vida	Criterios para Tratamiento Farmacológico	Fármacos Recomendados
AUA/SUO (Asociación Americana de Urología / Sociedad de Oncología Urológica) 2024	DXA Basal: Recomendada al inicio de TDA (especialmente si es por $\geq 12$ meses). Monitoreo: Repetir DXA cada 2 años si se continúa con TDA u osteoporosis conocida. Vitamina D: Medir niveles y corregir deficiencia.	Calcio/Vit D: Ingesta diaria de 1000–1200 mg de Calcio y 1000 UI de Vitamina D. Estilo de Vida: No tabaco, limitar alcohol, ejercicio regular.	Osteoporosis (T-score $\leq -2.5$ ) o Fractura por fragilidad previa.	Bisfosfonatos (orales o IV) o Denosumab.
EAU (Asociación Europea de Urología) 2025	DXA Basal: Requerida antes de iniciar TDA. Vitamina D: Medir niveles.	Calcio/Vit D: 1200 mg de Calcio y 800–1000 UI de Vitamina D. Ejercicio: Regular.	T-score $\leq -2.5$ o Fractura por fragilidad previa.	Bisfosfonatos o Denosumab.
ASCO (Sociedad Americana de Oncología Clínica) 2024	DXA Basal: Recomendada, especialmente para TDA prolongada. Monitoreo: DXA de seguimiento cada 1-2 años.	Calcio/Vit D: Suplementación diaria adecuada. Ejercicios con carga y resistencia.	T-score $\leq -2.0$ o Alto riesgo de fractura.	Bisfosfonatos o Denosumab.
NCCN (Red Nacional Integral del Cáncer - EE. UU.) 2025	DXA Basal: Recomendada para todos al inicio de TDA. Vitamina D: Verificar y corregir.	Calcio/Vit D: 1000–1200 mg de Calcio y 600–800 UI de Vitamina D.	T-score $\leq -2.5$ o Fractura por fragilidad previa.	Bisfosfonatos o Denosumab.

## **2.5. métodos diagnósticos de la salud ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de deprivación androgenica (TDA)**

La valoración de la salud ósea preventiva, temprana y a tiempo en pacientes con cáncer de próstata que van a iniciar TDA de manera brusca, constituye una necesidad clínica prioritaria, debido al elevado riesgo de pérdida acelerada de densidad mineral ósea, deterioro microestructural (calidad ósea) y aumento del riesgo de eventos óseos. La identificación temprana de esta afectación permite establecer estrategias preventivas y poder indicar tratamiento terapéutico dirigidos a reducir las complicaciones óseas, mejorar la calidad de vida y disminuir la carga asistencial asociada. (86,87)

La asociación de técnicas como la densitometría ósea y la medición del Trabecular Bone Score (TBS) permite no solo cuantificar la masa ósea, sino también evaluar la calidad de la microestructura del hueso trabecular, lo que aporta una aproximación diagnóstica más completa que la densitometría aislada, especialmente en individuos cuyo riesgo de fractura es mayor y que muchas veces el diagnóstico individual densitométrico no es suficiente para identificar a los pacientes de riesgo.

### **2.5.1. Densitometría (DXM)**

#### ***1. Fundamentos fisiológicos.***

La densidad mineral ósea (DMO) representa la cantidad de mineral (fundamentalmente hidroxiapatita) por unidad de superficie ósea evaluada, y constituye el principal elemento cuantificable para el diagnóstico de osteoporosis, aunque en predicción de fracturas por fragilidad necesita del complemento de otras pruebas que ayuden a valorar la microestructura trabecular del hueso. La DMO se correlaciona directamente con el diagnóstico de osteoporosis, pero esto no necesariamente con fracturas óseas por fragilidad, ya que esta asociación se da en menos del 50%. (88)

Se ha determinado que en el varón, el descenso de DMO se acelera con la edad debido a reducción de testosterona endógena, disminución de estradiol derivado por conversión periférica, incremento del recambio óseo con predominio de resorción, pérdida progresiva de masa muscular y disminución de la actividad física.

## 2. Técnica de la densitometría.

La densitometría ósea, es una técnica que se mide por absorciometría dual de rayos X, es la referencia para la medición de la DMO y constituye, según la OMS desde 1994 el estándar diagnóstico de osteoporosis a nivel internacional. Su elección se debe a su alta precisión, baja variabilidad entre mediciones y mínima exposición a radiación, lo que la convierte en la herramienta más fiable tanto para el diagnóstico inicial como para el seguimiento evolutivo del paciente.

Desde un punto de vista técnico, la DXM emplea dos haces de rayos X con energías distintas. La diferencia en la atenuación entre ambos permite discriminar con precisión el tejido óseo del tejido blando. El equipo calcula la masa mineral ósea y la expresa en g/cm<sup>2</sup>, generando un valor de DMO altamente reproducible (89). Los resultados se interpretan mediante dos indicadores: el T-score, que compara la DMO con la de adultos jóvenes sanos, y el Z-score, que la compara con personas de la misma edad y sexo.

Tabla 8. *Alteraciones en la densidad mineral ósea diagnosticadas con densitometría ósea*

Categoría Diagnóstica	Criterio de T-score (Desviaciones Estándar)	Descripción
Normal	T-score $\geq$ -1.0	Densidad ósea dentro de 1 desviación estándar del promedio de adultos jóvenes sanos.
Osteopenia (Baja Masa Ósea)	T-score entre - 1.0 y -2.5	Densidad ósea inferior a la normal, pero no lo suficientemente baja para ser clasificada como osteoporosis.
Osteoporosis	T-score $\leq$ - 2.5	Densidad ósea con un riesgo significativamente incrementado de fractura por fragilidad.
Osteoporosis Severa (Establecida)	T-score $\leq$ - 2.5 y presencia de una o más fracturas por fragilidad.	El riesgo de fractura es máximo debido a la baja DMO y antecedente de fractura previa.

Fuente: OMS - 1994

La DXM evalúa principalmente tres sitios anatómicos: columna lumbar, cadera total y cuello femoral. Estos territorios se seleccionan por su relevancia clínica y su capacidad para predecir fracturas osteoporóticas, especialmente las fracturas de cadera, que presentan alta morbilidad (90). En algunos casos, como en pacientes con

hiperparatiroidismo o en situaciones de incapacidad para evaluar la cadera, puede emplearse también la medición en antebrazo distal.

Entre las ventajas más destacadas de la DXM se encuentran su elevada reproducibilidad y su sensibilidad para detectar cambios mínimos en la densidad mineral ósea y con ello identificar pacientes de riesgo en padecer alteración de la densidad mineral ósea. Además, la dosis de radiación es muy baja, inferior a la de una radiografía simple. No obstante, existen factores que pueden afectar la medición, como cambios degenerativos en la columna, calcificaciones vasculares o prótesis metálicas. Por ello, la interpretación debe mantenerse dentro del contexto clínico y en el mejor de los casos complementar su medición con otras técnicas como TBS.

En pacientes sometidos a terapias que afectan la salud ósea, como la terapia de privación androgénica en el cáncer de próstata, la DXM es especialmente relevante. Permite establecer un valor basal previo al inicio del tratamiento, monitorizar la pérdida ósea inducida por este tratamiento y con este diagnóstico guiar intervenciones preventivas o terapéuticas. No obstante, numerosos estudios han señalado que el T-score no refleja completamente el riesgo de fractura, ya que no considera la calidad ósea y estructura trabecular, por lo que se debe considerar el auxilio de otras técnicas. Esto es especialmente relevante en pacientes bajo TDA, quienes pueden experimentar deterioro microestructural incluso cuando la DMO permanece dentro de límites no osteoporóticos.

(82)

## **2.5.2. Trabecular Bone Score (TBS)**

### ***1. Definición.***

El Trabecular Bone Score (TBS) es un índice derivado del análisis de textura de las imágenes densitométricas obtenidas mediante DXM, que proporciona una estimación indirecta de la integridad microestructural del hueso trabecular (91).

Fue desarrollado para complementar la información densitométrica con un parámetro independiente de ella, que refleje básicamente tres componentes, la conectividad trabecular, la variación espacial de las microtrabéculas y homogeneidad de la arquitectura interna. (91,92)

La densitometría es la técnica que mide masa mineral ósea, mientras que el TBS analiza la calidad biomecánica del hueso, ambas mediciones se complementan para mejorar la capacidad de predecir riesgo de fracturas en condiciones con resorción ósea acelerada, como ocurre en pacientes que reciben tratamiento prolongado de TDA.

## 2. Medición del TBS

El TBS al ser un índice no tiene unidades y se calcula como un coeficiente numérico sin unidades. (82,93)

Tabla 9. *Tabla 9. Alteraciones en la microarquitectura ósea diagnosticadas con TBS*

Valor del TBS (Coeficiente Numérico)	Clasificación de la Microarquitectura	Implicación en el Riesgo de Fractura
TBS >1.31	Microarquitectura Normal (o robusta)	Bajo riesgo de fractura relacionado con la microestructura.
TBS 1.23–1.31	Microarquitectura parcialmente degradada	Riesgo intermedio de fractura, requiere atención.
TBS <1.23	Microarquitectura degradada	Alto riesgo de fractura por fragilidad, independiente de la DMO.

Fuente: Trabecular Bone Score to Enhance Fracture Risk Prediction and Treatment Strategies in Osteoporosis (82)

Un paciente puede presentar DMO en rango de osteopenia, incluso de normalidad y, sin embargo, un TBS patológico que indique elevado riesgo de fractura, lo cual tiene gran relevancia clínica en varones con cáncer de próstata, quienes pueden deteriorar la microarquitectura sin experimentar aún una disminución crítica de DMO, esto por la brusca disminución de andrógenos producido por la TDA continua y mantenida.

### 2.5.3. El FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*)

Es una herramienta desarrollada por la OMS que mide el riesgo absoluto de fractura a 10 años, integrando factores clínicos y opcionalmente la densidad mineral ósea (DMO) femoral total o cuello femoral. Sus principales limitaciones son su aplicación a determinadas regiones, no está totalmente validado para asociarlo con el TBS (es decir no valora eficientemente la microarquitectura ósea), y es poco válido para pacientes cuanto más envejecidos sean.

En esta investigación no se valora la medición por este indicador, dado que la afectación ósea de los pacientes con neoplasia de próstata es principalmente a nivel de la columna vertebral (trabecular), además que sus recomendaciones están enmarcadas en riesgo de fractura a los 10 años, objetivos que no persigue la presenta investigación.

#### **2.5.4. Sinergia diagnóstica entre densitometría (DXM) y Trabecular Bone Score (TBS)**

La combinación de DXM y TBS proporciona una evaluación más completa del riesgo óseo, integrando tanto la cantidad como la calidad de la estructura ósea, lo cual es especialmente importante en pacientes con cáncer de próstata bajo terapia deprivación androgénica. (93,94)

**Tabla 10. Evaluación del riesgo óseo mediante DXM y TBS**

Parámetro	¿Qué evalúa?	Relevancia en Cáncer de Próstata y TDA
DXM	Cantidad de mineral óseo (Masa). Utiliza el T-score para diagnóstico de Osteopenia/Osteoporosis.	Permite cuantificar la densidad mineral y es el estándar para detectar osteoporosis o pérdida ósea.
TBS (Trabecular Bone Score)	Calidad y Microestructura del hueso trabecular. (Índice de textura derivado de la imagen DXM).	Relevante, en pacientes con TDA, la pérdida de microarquitectura (deterioro de la calidad) puede ocurrir incluso antes de que la densidad disminuya significativamente.
Combinación DXM + TBS	Predicción de Fracturas (Integración de la cantidad y la calidad ósea).	La combinación integra la cantidad y la calidad ósea, permitiendo una evaluación más completa y precisa del riesgo de fractura en estos pacientes con riesgo acelerado.

Fuente: Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image (93).

Las medidas terapéuticas y preventivas en pacientes con riesgo de pérdida ósea se establecen en función de los resultados de la densitometría ósea (DXM) y del trabecular bone score (TBS), permitiendo una evaluación integrada de la cantidad y calidad del hueso. Mientras que la DXM determina la densidad mineral ósea y clasifica a los pacientes en normopenia, osteopenia u osteoporosis, el TBS aporta información adicional sobre la microarquitectura trabecular y el riesgo real de fractura. La combinación de ambas herramientas facilita una estratificación más precisa del riesgo, orientando la implementación de medidas preventivas generales en pacientes de bajo riesgo y la

indicación de tratamiento farmacológico específico en aquellos con deterioro estructural significativo o alto riesgo de fractura. (93)

**Tabla 11. Medidas terapéuticas y preventivas según DXM y TBS**

Clasificación de la DMO (T-score)	TBS $\geq 1.31$ (Microarquitectura Normal)	TBS 1.23–1.31 (Deterioro Moderado)	TBS $< 1.23$ (Deterioro Severo)
Normal ( $\geq -1.0$ )	● Manejo General: Suplementos de Ca/Vit D, Ejercicio, Monitoreo.	● Manejo General: Suplementos de Ca/Vit D, Ejercicio. Considerar FRAX detallado.	● Manejo General. Considerar Tratamiento Farmacológico si existen Múltiples Factores de Riesgo Adicionales.
Osteopenia ( $-1.0$ a $-2.5$ )	● Manejo General. Reevaluación DMO/TBS según riesgo clínico.	● Considerar Farmacológico. Iniciar tratamiento si FRAX indica Alto Riesgo de fractura mayor ( $\geq 20\%$ ) o de cadera ( $\geq 3\%$ ), o si la TDA es a muy largo plazo.	● Recomendado Farmacológico. El deterioro severo del TBS en Osteopenia ya confiere un alto riesgo (similar a la Osteoporosis).
Osteoporosis ( $\leq -2.5$ )	● Recomendado Farmacológico. (Tratamiento estándar según guías EAU/AUA/NCCN).	● Recomendado Farmacológico. (Tratamiento estándar para osteoporosis).	● Recomendado Farmacológico. (Alto riesgo. Tratamiento inmediato para osteoporosis).

Fuente: Puntuación del hueso trabecular: un método analítico no invasivo basado en la imagen DXA<sup>93</sup>

## 2.6. Medidas terapéuticas y preventivas de salud ósea en pacientes con cáncer de próstata con TDA

Las medidas terapéuticas de protección ósea están dirigidas a prevenir eventos óseos, se ha determinado por las diferentes guías internacionales que la frecuencia y dosis de la medicación varía dependiendo el estadio tumoral, como se describe en las siguientes tablas. (101,102)

**Tabla 12. Tratamiento de protección ósea en cáncer de próstata No Metastásico**

Fármaco (Clase)	Dosis y Vía de Administración	Frecuencia	Duración Recomendada del Tratamiento
Denosumab (Inhibidor del RANKL)	60 mg subcutáneo (SC)	Cada 6 meses	Generalmente 3 a 5 años. La interrupción debe ser manejada cuidadosamente.
Ácido Zoledrónico (Bisfosfonato IV)	5 mg intravenoso	1 vez al año	Generalmente 3 a 6 años (a menudo hasta 3 años inicialmente, luego reevaluación).
Alendronato (Bisfosfonato Oral)	70 mg oral	1 vez a la semana	Generalmente 5 años.
Risedronato (Bisfosfonato Oral)	35 mg oral	1 vez a la semana	Generalmente 5 años.

Fuente: European Association of Urology (EAU)(101) - 2024, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2025. (102)

**Tabla 13. Tratamiento de protección ósea en cáncer de próstata Metastásico**

Fármaco (Clase)	Indicación Primaria	Dosis y Frecuencia (Metástasis)	Dosis (Osteoporosis/Prevención)	Duración Típica
Denosumab (Inhibidor del RANKL)	Prevención de SREs	120 mg subcutáneo Mensual	60 mg SC cada 6 meses	Continuo, a menudo hasta la progresión.
Ácido Zoledrónico (Bisfosfonato)	Prevención de SREs	4 mg IV. Cada 3-4 Semanas	5 mg IV una vez al año	Continuo, a menudo hasta la progresión.

Fuente: European Association of Urology (EAU) (101) - 2024, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2025 (102)

## 2.7. Situación en España y el País Vasco

En el sistema sanitario vasco, la disponibilidad de DXM es amplia en centros especializados, pero su uso en pacientes con cáncer prostático no siempre se realiza de forma sistemática, en muchos casos no se realiza densitometría basal al inicio de la TDA además no siempre se sigue las recomendaciones de las guías clínicas, que aconsejan el seguimiento de la salud ósea de estos pacientes, ya sea por desconocimiento o por la enorme carga asistencial.

Un factor de riesgo ambiental relevante en estos pacientes es la exposición solar insuficiente, lo que favorece la deficiencia de vitamina D y contribuye al deterioro de la salud ósea, incrementando el riesgo de fracturas. (96)

Estudios epidemiológicos han identificado niveles bajos de 25-hidroxivitamina D como un factor asociado a un mayor riesgo de fractura de cadera en personas mayores. (95)

La población del País Vasco tiene pacientes que reciben TDA, y son personas generalmente mayores de 60 años y que su vida se desarrolla en un medio bajo de exposición solar, argumentos que justifica este tipo de investigaciones, para establecer la mejor manera de diagnóstico precoz de alteraciones en el metabolismo óseo.

## **2.8. EVENTOS ÓSEOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA CON TDA**

La terapia de deprivación androgénica es el pilar fundamental en el manejo del cáncer de próstata avanzado, pero no está exento de efectos adversos importantes sobre el esqueleto.

La TDA provoca una pérdida acelerada de masa ósea y deterioro de la microarquitectura trabecular desde los primeros meses de tratamiento, lo que se traduce en un incremento claro de eventos óseos relacionados con el esqueleto, como son el riesgo de fracturas por fragilidad, dolor óseo, necesidad de radioterapia o cirugía sobre hueso y hospitalizaciones relacionadas con fracturas. (97)

### ***2.8.1. Epidemiología y magnitud del riesgo***

Múltiples revisiones y estudios de cohorte recientes muestran un aumento significativo del riesgo de fractura asociado a TDA. Meta-análisis y estudios de población indican que el riesgo de fractura aumenta desde los primeros 6 meses de tratamiento y se mantiene (o aumenta) con la duración de la TDA; estimaciones recientes reportan hazard ratios y odds ratios que varían según la población, pero consistentemente muestran un incremento clínicamente relevante del riesgo entre 1,5 y 2 veces más riesgo de fracturas que los hombres no tratados. (58)

### ***2.8.2. Mecanismos fisiopatológicos***

La supresión de andrógenos reduce también los niveles de estrógenos (por aromatización), alterando el balance remodelador óseo con predominio de la resorción osteoclástica. Esto se manifiesta por aumentos en marcadores de recambio óseo, pérdida

precoz de DMO (más notable en columna lumbar y cadera) y deterioro de la microarquitectura ósea. (97)

### **2.8.3. Mortalidad asociada**

Las fracturas osteoporóticas en varones con cáncer de próstata se asocian con un aumento de la mortalidad.

Se ha demostrado en múltiples estudios que la tasa de mortalidad en los hombres con cáncer próstata que recibían TDA y presentaban una fractura de cadera tenían 2,4 veces más probabilidades de morir que los pacientes con cáncer de próstata que no recibían TDA (IC del 95 %: 2,29-2,60), esto justifica la aplicación de guías de prevención en este colectivo. (98)

### **2.8.4. Costes sanitarios y carga para el sistema de Salud Vasco.**

Los costes derivados de estos eventos óseos incluyen hospitalizaciones por fractura, cirugías ortopédicas, rehabilitación y cuidado domiciliario, todo ello conlleva en costo económico además del detrimento en la calidad de vida.

En un estudio realizado en España entre el 2010 y el 2013 el coste medio por evento óseo (pacientes con cáncer de próstata) se situó entre 2.377,79 euros (radiación ósea) y 7.902,62 euros (compresión medular), entre otros costes como son hospitalización y atención en consultas. (99)

En el País Vasco, donde el porcentaje de población mayor es elevada, estos costes pueden incrementarse de forma considerable, tanto por el creciente número de pacientes bajo TDA como por la larga supervivencia de vida de estos.

### 3. JUSTIFICACION

La relevancia de investigar la alteración en la masa y la microarquitectura ósea en pacientes con cáncer de próstata tratados con TDA se justifica por las siguientes razones:

Los eventos óseos asociados a la TDA representan un impacto significativo tanto en la salud de los pacientes como en los costos sanitarios. El esfuerzo por determinar lo más preciso posible el grado de pérdida ósea, junto con la identificación de los factores de riesgo implicados, permitiría diseñar estrategias de monitoreo y prevención más eficaces. Esto incluiría, por ejemplo, la optimización de las guías clínicas, adaptadas al medio geográfico, respecto al momento oportuno para realizar densitometrías óseas, la selección adecuada de candidatos a intervenciones preventivas o terapéuticas, así como la implementación de recomendaciones de estilo de vida y otras medidas complementarias.

Actualmente existe evidencia científica sólida y concreta sobre los efectos de la TDA en la masa ósea y estrategias terapéuticas de carácter preventiva, pero la implementación clínica y la aplicación de estas en el día a día no es uniforme (muchos pacientes no son evaluados correctamente, y las guías no siempre se aplican). Además, comprender mejor los mecanismos de pérdida de masa ósea y la alteración de la microarquitectura ósea en este colectivo, puede abrir camino a nuevas líneas terapéuticas o de prevención, o incluso a ajustar los tratamientos existentes en prevención de evento óseos. Dado que la población con cáncer de próstata tratada con TDA presenta una mayor supervivencia gracias a las terapias farmacológicas modernas, las complicaciones a largo plazo entre ellas, la pérdida ósea adquiere un peso creciente tanto en los costos de salud pública como en el deterioro de la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, la afectación ósea constituye un desafío clínico y sanitario de relevancia creciente, con implicaciones directas para los sistemas de salud y para mantener la calidad de vida de quienes reciben esta terapia.

Por último, la elección del HUA (Hospital Universitario de Alava) como centro de estudio se apoya en la carga regional de pacientes con cáncer de próstata.

En España se estimaron aproximadamente 32,967 casos nuevos de cáncer de próstata en 2023, siendo el tumor maligno más frecuente en varones (REDECAN, 2023). La prevalencia estimada de supervivientes con diagnóstico previo se aproxima a 260,000 en España y la supervivencia neta a 5 años es aproximadamente 90 %, lo que refleja la

magnitud del problema y la necesidad de estudiar las complicaciones a largo plazo del tratamiento (AECC, 2024). En el País Vasco (Euskadi) se registraron en 2023 en torno a 1740 casos nuevos, datos que justifican la relevancia de un estudio regional en Vitoria-Gasteiz (Instituto Vasco de Estadística, 2024; REDECAN, 2023).

Por todas estas razones, se justifica la investigación porque además del aporte académico puede tener un impacto económico, práctico y clínico en la vida real del paciente.

### **3.1. Alcances y limitaciones**

#### ***3.1.1. Alcances***

Esta investigación permitirá cuantificar la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata tratados con TDA, mediante la obtención de datos cuantitativos como la densidad mineral ósea evaluada por DXM y cualitativos, a través de la medición de la calidad ósea mediante el índice TBS. Asimismo, analizará la relación de estas alteraciones con la aparición de eventos óseos que impactan negativamente en la calidad de vida de los pacientes. Cabe destacar que los resultados podrán constituir una herramienta adicional para establecer recomendaciones clínicas de seguimiento óseo, incluyendo la periodicidad adecuada de las densitometrías, el uso de suplementos o tratamientos farmacológicos, y la frecuencia del control densitométrico y clínico.

#### ***3.1.2. Limitaciones***

Una limitación relevante de este estudio radica en que el reclutamiento se llevará a cabo en un único centro, circunstancia que puede comprometer la representatividad de la muestra y disminuir la capacidad estadística para establecer diferencias entre subgrupos, especialmente aquellos que presentan variaciones en factores étnicos o en condiciones ambientales diferentes (9,10). Es ampliamente reconocido, a partir de múltiples estudios, que existe una asociación entre la alteración de la salud ósea y la menor exposición a la radiación solar, así como diferencias raciales en los patrones de osificación. En este sentido, el hecho de que el presente estudio se lleve a cabo en el norte de España (País vasco, una región caracterizada por una menor disponibilidad de luz solar debido a sus particularidades geográficas) constituye un factor a considerar. A ello se suma que la totalidad de los participantes pertenece a la raza blanca, lo cual limita la extrapolación de los hallazgos a poblaciones con distinta composición étnica. En conjunto, estas

condiciones representan una posible limitación para la generalización externa de los resultados.

Asimismo, el periodo de seguimiento propuesto (por ejemplo, 12 meses) podría ser insuficiente para la detección de fracturas como desenlace clínico, dado que estos eventos suelen requerir intervalos de observación más prolongados para reflejarse con precisión en poblaciones sometidas a terapia de deprivación androgénica.

#### **4. HIPOTESIS**

Está demostrado científicamente que el tratamiento hormonal del cáncer de próstata reduce la masa ósea, lo que provoca eventos óseos con traducción clínica.

Nuestra hipótesis de trabajo consiste en que la valoración de la densidad mineral ósea y del TBS a los 12 meses de tratamiento puede ser una herramienta útil para estimar el riesgo de aparición de dichos eventos óseos, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a TDA.

Además, la complementación tanto de la DXM y el TBS, mejorarán la predicción de eventos óseos.

Por otra parte, estimamos que debe de existir una prevalencia aumentada de deficiencia de vitamina D en esta población.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

Evaluar la evolución de la densidad mineral ósea y la microarquitectura trabecular en pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de deprivación androgénica (TDA) en un año de seguimiento, y relacionar dichos cambios con la aparición de eventos óseos clínicos (fracturas, dolor óseo, necesidad de radioterapia o intervenciones sobre el hueso).

### **5.2 Objetivos específicos**

Cuantificar la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con TDA, en diferentes localizaciones anatómicas (columna lumbar, cuello femoral, tercio proximal de fémur, región intertrocanterea, trocantes y triangulo de Ward).

Calcular el TBS en pacientes con TDA en la columna lumbar.

Establecer la sinergia de poder predictor entre la medición de la DXM y el TBS, en la determinación de eventos óseos.

Determinar el impacto clínico de disminución de masa ósea en términos de osteoporosis, osteopenia y eventos óseos.

Identificar los factores clínicos, analíticos, hábitos de vida y terapéuticos que favorecen una mayor pérdida ósea en pacientes con TDA.

Identificar factores de riesgo o moduladores de la pérdida ósea: edad del paciente, hábitos de vida, niveles de calcio, vitamina D, paratohormona entre otros.

## **6. MATERIAL Y METODOS**

### **6.1. Diseño del estudio**

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y longitudinal de una cohorte en el Hospital Universitario Araba (HUA), Vitoria-Gasteiz (País Vasco, España), con seguimiento a 12 meses, con dos registros de datos (al iniciar con la TDA y a los 12 meses posterior a ella).

### **6.2. Población y muestreo**

#### ***6.2.1. Población de referencia***

Según el observatorio contra el cáncer AECC (Asociación Española contra el Cáncer) y el REDECAN (Red Española de Registro de Cáncer), proyectado al 2022, la estimación de nuevos casos anuales de cáncer de próstata en Álava esta alrededor de 244 casos/año.

#### ***6.2.2. Tamaño de la muestra***

Para el cálculo de la población de estudio correspondiente a la cohorte de un año en Álava, se tomó como población los 244 casos nuevos proyectados con diagnóstico de cáncer de próstata.

Considerando que en torno al 40 % de los pacientes diagnosticados reciben TDA durante el curso de la historia natural de su enfermedad, la población calculada accesible para un año de seguimiento se estimó en aproximadamente 98 pacientes ( $244 \times 0,40$ ).

A partir de este tamaño poblacional ( $N = 98$ ), se procedió al cálculo del tamaño mínimo de muestra necesario para el estudio, aplicando la fórmula de tamaño muestral para poblaciones infinitas propuesta por Cochran<sup>100</sup>, que se expresa matemáticamente como:

$$n_0 = (Z^2 \cdot p \cdot (1-p)) / e^2$$

Donde  $Z = 1,96$  (nivel de confianza del 95 %),  $p = 0,5$  (proporción esperada, necesaria para significación estadística) y  $e = 0.05$  (margen de error).

Esta operación dio como resultado un tamaño muestral inicial de  $n_0 = 384,16$ .

Posteriormente, al tratarse de una población finita, se aplicó el ajuste correspondiente mediante la fórmula matemática:

$$n = n_0 / (1 + ((n_0 - 1)/N))$$

Tras sustituir los valores obtenidos, el tamaño de muestra ajustado resultó en aproximadamente  $n = 78$  pacientes.

Este valor representa el número mínimo necesario para garantizar una estimación estadísticamente significativa válida para medir las alteraciones en el metabolismo óseo en la cohorte de pacientes con cáncer de próstata tratados con TDA en Álava durante un año de seguimiento.

Nuestra población de estudio quedó conformada por una muestra consecutiva de 105 pacientes con cáncer de próstata que recibieron TDA, tamaño suficiente para realizar análisis y asociaciones estadísticas.

### ***6.2.3. Selección de pacientes***

Según los criterios de inclusión y exclusión que mencionan a continuación.

#### ***Criterios de inclusión:***

- Varones  $\geq 50$  años con diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de próstata.
- Indicación clínica para iniciar TDA
- Realización de DXM, análisis TBS y análisis bioquímico antes del inicio del tratamiento y a los 12 meses.
- Firma de consentimiento informado para participación en el estudio.

#### ***Criterios de exclusión:***

- Tratamiento antiresortivo (bisfosfonatos, denosumab) en los 12 meses previos.
- Enfermedades metabólicas óseas primarias (p.ej. hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget).
- Insuficiencia renal terminal (TFG  $< 30$  ml/min) o incapacidad para completar el seguimiento.

## **6.3. Variables e instrumentos**

### ***6.3.1. Variables sociodemográficas y clínicas.***

Edad, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular), consumo de tabaco y alcohol, estadio TNM, clasificación de cáncer metastásico en función de riesgo, grado Gleason y obesidad.

### ***6.3.2. Variables de medición ósea.***

- Densidad mineral ósea (DMO): Medida con densitometría en columna lumbar (L1–L4), cuello femoral y tercio proximal de fémur; valores en g/cm<sup>2</sup> y T-score (OMS).

- Trabecular Bone Score (TBS): es un índice numérico derivado del análisis textural de la imagen de densitometría ósea (DXM) de la columna lumbar, que permite una estimación indirecta de la microarquitectura trabecular. En el presente estudio, las mediciones se realizaron mediante un densitómetro de origen francés Hologic, y el cálculo del TBS se efectuó utilizando el software TBS iNsight® v3.1.1 (Medimaps Group, Ginebra, Suiza), actualmente uno de los programas más utilizados y validados en Europa para este fin.

El TBS se obtiene a partir de la imagen bidimensional de la DXM lumbar (generalmente de L1 a L4), mediante un análisis matemático de las variaciones de niveles de gris entre los píxeles de la imagen. Este procesamiento genera un índice adimensional que refleja la calidad de la microarquitectura trabecular: valores más altos se asocian a una estructura ósea más densa y resistente, mientras que valores bajos indican deterioro de la microarquitectura. La medición del TBS no requiere una exploración adicional ni exposición radiológica extra, ya que se calcula retrospectivamente a partir de la misma imagen DXM empleada para determinar la densidad mineral ósea. Habitualmente, los valores de TBS se interpretan de la siguiente manera:  $\geq 1,310$  microarquitectura normal, entre 1,230 y 1,310 microarquitectura parcialmente degradada, y  $\leq 1,230$  microarquitectura degradada. (105)

- Eventos óseos: Fracturas (vertebrales y no vertebrales), dolor óseo de nueva aparición, radioterapia antiálgica, y procedimientos intervencionistas quirúrgicos.

### **6.3.3. Otras variables de interés.**

25-OH vitamina D, calcio sérico, perfil renal, hepático, TSH y PTH tanto al inicio como a los 12 meses de seguimiento.

## **6.4. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando un enfoque descriptivo e inferencial. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana, según su distribución, mientras que las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes. Para el estudio de la evolución longitudinal de la densidad mineral ósea y del Trabecular Bone Score se emplearon pruebas para muestras relacionadas, concretamente la prueba de McNemar, McNemar-Bowker. Para la comparación de variables categóricas ordinales en dos momentos temporales relacionadas la T de student para muestras pareadas. La asociación entre la microarquitectura ósea y la densidad mineral ósea se evaluó mediante el coeficiente Tau-b de Kendall.

Además de realizó tentativamente un modelo de regresión logística binaria para identificar los factores independientes asociados a la aparición de eventos óseos, calculando odds ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95 %. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ . El análisis se efectuó con el programa estadístico SPSS versión 26.

## **6.5. Consideraciones éticas**

Aprobación por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Araba (HUA), con fecha 20 de noviembre del 2022, CODIGO: sin código (Expte.2022-030).

## 7. RESULTADOS

La muestra valorada en nuestra investigación fue de 105 pacientes, el 100% de los cuales tenían diagnóstico de neoplasia de próstata y tratados mediante terapia de privación androgénica. La edad media de la cohorte fue de 74,4 años, con una desviación estándar de +/- 6,4 años, lo que refleja una población predominantemente de edad avanzada (adulto mayor joven según la OMS).

Además, el 41,9% (n=44) presentaba enfermedad no metastásica y el 58,1% (n=61) enfermedad metastásica al momento del diagnóstico inicial. Al realizar el análisis comparativo entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) ( $p = 0,58$ ); IC 95%: - 1,3 a 2,3). En cuanto a la evaluación de la microarquitectura ósea mediante el Trabecular Bone Score (TBS), se observó un deterioro progresivo y significativo en ambos grupos durante el periodo de seguimiento. En los pacientes con enfermedad metastásica, la prevalencia de TBS alterado se incrementó del 70,5% (n=43) al 86,9% (n=53) a los 12 meses ( $p < 0,001$ ). De manera análoga, en el grupo no metastásico, la proporción de pacientes con afectación de la microarquitectura ósea ascendió del 25,0% (n=11) al 63,6% (n=28) ( $p < 0,001$ ). Estos resultados indican que el compromiso de la calidad ósea ocurre de forma transversal en la muestra, independientemente del estadio metastásico inicial..

### 7.1. ANALISIS DE DATOS AL INICIO DE LA INVESTIGACIÓN

#### 7.1.1 Características epidemiológicas

Las características epidemiológicas basales de la población estudiada se recogen en la tabla 15 que se consigna a continuación. De esta tabla se destaca que el 74 % de los pacientes presentaba sobrepeso u obesidad, el 19 % eran fumadores activos y el 46 % refería consumo habitual de alcohol (definido como la ingesta de dos o más copas de vino al día). En cuanto al estilo de vida, únicamente el 28,6 % realizaba actividad física considerada óptima (entendida como ejercicio de al menos 30 minutos durante un mínimo de tres días por semana). En cuanto a variables de comorbilidad, el 48,6 % de los pacientes se clasificaron como pluripatológicos, y el 17 % presentaban síndrome metabólico. En relación con el estado funcional, la mayoría de la cohorte se encontraba asintomática al inicio del estudio, con un 84 % de los pacientes clasificados como ECOG 0.

**Tabla 14. Características epidemiológicas al inicio del estudio**

Características epidemiológicas basales			
	Subcategoría	Frecuencia	100%
IMC	Peso normal	27	25,7
	Sobrepeso	58	55,2
	Obesidad	20	19
Antecedente Ca próstata	No	90	85,7
	Si	15	14,3
Fumador	No	85	81
	Si	20	19
Alcohol	No	57	54,3
	Si	48	45,7
Actividad física	Óptima	75	71,4
	Subóptima	30	28,6
Pluripatología	No	54	51,4
	Si	51	48,6
Dislipidemia	No	57	54,3
	Si	48	45,7
Hipertensión	No	51	48,6
	Si	54	51,4
Síndrome metabólico	No	87	82,9
	Si	18	17,1
ECOG	Asintomático	89	84,8
	Limitación leve	16	15,2

### **7.1.2. Estadíaje, grupos de riesgo y tipo de bloqueo hormonal**

En relación a estas variables de estudio (consignadas en la tabla 16), el 40 % de los pacientes presentaban un cáncer de próstata localizado sin metástasis a distancia al inicio del estudio (42 pacientes). La mayoría de estos pacientes recibió terapia de deprivación androgénica larga (durante un período mínimo de 12 meses), administrada como tratamiento neoadyuvante a la radioterapia posterior, con intención curativa.

Respecto al tipo de bloqueo androgénico, el esquema terapéutico más utilizado fue el bloqueo hormonal único con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH), que se administró en el 55,2 % de los pacientes (58 pacientes). Además, se determinó que el 44,8 % de los pacientes (47 pacientes) recibió un bloqueo combinado,

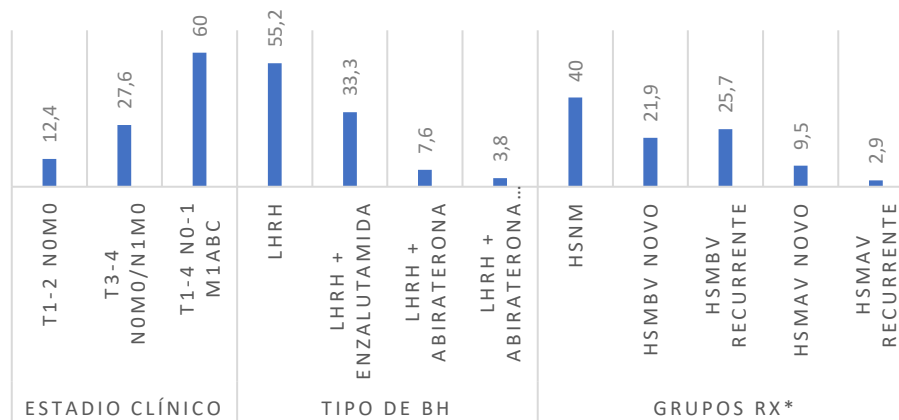
consistente en LHRH asociado a antiandrógenos de última generación, reflejando una intensificación terapéutica acorde con el tipo de pacientes en esta investigación.

En relación a la clasificación según el riesgo de enfermedad metastásica, los pacientes con cáncer de próstata metastásica de bajo volumen representaron el 47,6 % del total de la muestra (50 pacientes). Dentro de este grupo, el subgrupo más frecuente correspondió a los pacientes con enfermedad de bajo volumen recurrente, que constituyeron el 25,7 % de la población estudiada (27 pacientes). Este hallazgo resulta especialmente relevante desde el punto de vista de pronóstico, dado que este tipo de pacientes se asocia a una mejor tasa de supervivencia.

**Tabla 15. Estadía, grupos de riesgo y tipo de bloqueo hormonal**

Características clínicas al inicio del estudio			
Variables	Subcategorías	Frecuencia	%
Estadio clínico	T1-2 N0M0	13	12,4
	T3-4 N0M0/N1M0	29	27,6
	T1-4 N0-1 M1abc	63	60
Tipo de bloqueo hormonal	LHRH	58	55,2
	Enzalutamida + LHRH	35	33,3
	Abiraterona + LHRH	8	7,6
	Abiraterona + Docetaxel + LHRH	4	3,8
Grupos Riesgo* (según metástasis)	HSNM	42	40
	HSMBV Novo	23	21,9
	HSMBV Recurrente	27	25,7
	HSMAN Novo	10	9,5
	HSMAN Recurrente	3	2,9

\* HSNM: Hormono sensible No metastásico, HSMBV Novo: Hormono sensible metastásico de bajo volumen de Novo, HSMBV recurrente: Hormono sensible metastásico de bajo volumen recurrente, HSMAN Novo: Hormono sensible metastásico de alto volumen de Novo, HSMAN: Hormono sensible metastásico de alto volumen recurrente.



**Figura 6. Estadio clínico, Grupos de riesgo y tipo de bloqueo hormonal distribuidos en porcentajes**

\* HSNM: Hormono sensible No metastásico, HSMBV Novo: Hormono sensible metastásico de bajo volumen de Novo, HSMBV recurrente: Hormono sensible metastásico de bajo volumen recurrente, HSMVAV Novo: Hormono sensible metastásico de alto volumen de Novo, HSMVAV: Hormono sensible metastásico de alto volumen recurrente.

### 7.1.3. Características bioquímicas.

El antígeno prostático específico (PSA) presenta una media de 47,6 ng/mL y una mediana de 10 ng/mL, lo que evidencia una distribución asimétrica, compatible con la población a estudio (cáncer de próstata de alto riesgo y metastásico). Por otra parte, los niveles séricos de vitamina D (25-hidroxivitamina D) muestran una media de 19 ng/mL, situándose globalmente por debajo de los valores considerados normales, lo que indica una deficiencia generalizada de vitamina D en la población estudiada, que se acompaña de niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH), con una media de 73 pg/mL, valores superiores al rango de normalidad, compatibles con un probable hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D, como se puede apreciar en la siguiente tabla número 16.

**Tabla 16. Características bioquímicas al inicio del estudio**

Características bioquímicas al inicio del estudio					
	Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
PSA	47,6	10	150,7	1,2	1445
Vitamina D	19,6	18	9,2	5	55
Calcemia	9,5	9,4	0,4	8,2	10,9
Parathormona	73,3	67	30	30	186
Hemoglobina	14,2	14	1,3	11	17
Albumina	4,4	4,4	0,28	3,7	5
Fosfatasa alcalina	97,6	83	95,1	32	1019
Colesterol total	197	202	46	106	306
LDL	120	119	39,8	36	206
Triglicéridos	107	103	43,6	35	246
Glicemia	101	97	22,9	71	252
Hb glicosilada	6	6	0,68	4,7	9
Creatinina	0,9	0,9	0,3	0,6	3
TSH	1,8	1,7	0,88	0,5	4,7
Fosfato	3,7	3,6	0,89	2,1	9,4

A partir de estos valores bajos de vitamina D cuantificados en esta investigación, hemos categorizado esta variable según la clasificación bioquímica de deficiencia, el 54,3 % de los pacientes (57 pacientes) presentaron niveles disminuidos de vitamina D, confirmando una alta prevalencia de hipovitaminosis. De manera compensatoria secundaria, el 53,3 % de los pacientes (56 pacientes) mostraron niveles de PTH por encima del valor normal, la calcemia se mantuvo dentro de rangos normales en el 94,3 % de los casos (99 pacientes), hallazgo compatible con un hiperparatiroidismo secundario con calcio normal. Para mayor detalle véase tabla 17.

**Tabla 17. Vitamina D y sus relaciones hormonales al inicio de estudio.**

Características analíticas al inicio del estudio			
	Subcategoría	Frecuencia	%
Vitamina D	Normal	48	45,7
	Insuficiencia	34	32,4
	Deficiencia	23	21,9
Hormona paratiroidea	Normal	49	46,7
	Hiperparatiroidismo	56	53,3
Calcio	Normal	99	94,3
	Hipocalcemia	1	0,8
	Hipercalcemia	5	4,8

## 7.2. ANALISIS DE DATOS AL FINAL DE LA INVESTIGACIÓN

### 7.2.1. Características analíticas

Al final de la investigación, los niveles de vitamina D continúan situándose por debajo de los valores normales, con una media de 19,08 del mismo modo hay una elevación compensatoria de PTH con una media de 75,5 (hiperparatiroidismo secundario de carácter compensatorio) con calcio normal (media de 9,3). Véase con mayor detalle en la tabla 18.

**Tabla 18. Características analíticas a los 12 meses de estudio**

Características analíticas y clínicas a los 12 meses del estudio					
	Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
<b>Vitamina D</b>	<b>19,08</b>	<b>17</b>	<b>7,5</b>	<b>7</b>	<b>37</b>
<b>Calcemia</b>	<b>9,3</b>	<b>9,3</b>	<b>0,4</b>	<b>8,4</b>	<b>10,7</b>
<b>Paratohormona</b>	<b>75,5</b>	<b>70</b>	<b>32,5</b>	<b>29</b>	<b>227</b>
Hemoglobina	13,7	14	1,2	10	17
Albumina	4,2	4,3	0,31	3,3	5,2
Fosfatasa alcalina	98,6	90	39,8	48	396
Colesterol total	198	200	42,8	87	302
LDL	121	120	37,2	34	214
Triglicéridos	125	121	57,3	44	337
Glicemia	99	98	15,8	62	147
Hb glicosilada	5,9	6	0,66	5	8,2
Creatinina	0,94	0,9	0,3	0,6	2,3
TSH	2,1	2	1,01	0,3	6,5
Fosfato	3,6	3,5	0,6	2	6,5

### 7.3. CONTRASTE ANALITICO DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS A LOS DOCE MESES (BASAL – CONTROL)

Las variables analíticas con relevancia estadística a lo largo del seguimiento fueron el índice de masa corporal (IMC), el descenso de los niveles de hemoglobina, el aumento de los triglicéridos y la presencia de hipotiroidismo clínico, todas ellas con significación estadística ( $p < 0,05$ ).

Por el contrario, los niveles de vitamina D no mostraron variaciones estadísticamente significativas, manteniéndose persistentemente disminuidos durante el periodo de estudio. De forma concordante, los valores de paratohormona permanecieron elevados, evidenciando la persistencia de un hiperparatiroidismo secundario compensado, sin cambios relevantes a lo largo del seguimiento ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 19. Comparación de medias de variables analíticas (basal – control)**

Variables pareadas contrastadas						
Variables	Media	DS	95% IC		t	p
			Inferior	Superior		
<b>IMC1 - IMC2</b>	<b>-0,617</b>	<b>1,243</b>	<b>-0,858</b>	<b>-0,377</b>	<b>-5,09</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Vit D1 - Vit D2</b>	<b>0,543</b>	<b>7,03</b>	<b>-0,818</b>	<b>1,903</b>	<b>0,791</b>	<b>0,431</b>
Ca1 - Ca2	0,1448	0,453	0,057	0,232	3,272	0,101
<b>PTH1 - PTH2</b>	<b>-2,276</b>	<b>25,77</b>	<b>-7,264</b>	<b>2,712</b>	<b>-0,905</b>	<b>0,368</b>
Hb1 - Hb2	0,4819	1,059	0,276	0,687	4,659	<0,01
Albumi1 - Albumi2	0,0886	0,288	0,0328	0,144	3,151	0,002
FosfaAl1-FosfaAl2	-0,788	98,06	-19,86	18,283	-0,082	0,935
Coles1 - coles2	-1,019	31,908	-7,194	5,156	-0,327	0,744
LDL1 - LDL2	-1,467	31,552	-7,573	4,64	-0,476	0,635
Trigli1- Trigli2	-17,19	44,262	-26,356	-9,225	-4,119	<0,01
Glicemi1-Glicemi2	2,01	19,596	-1,773	5,811	1,056	0,294
HbGlico1-HbGlico2	0,073	0,717	-0,0654	0,212	1,048	0,297
Cr1 - Cr2	0,011	0,1669	-0,0213	0,0432	0,672	0,503
TSH1 - TSH2	-0,333	1,0437	-0,53543	-0,1314	-3,273	0,001
Fosfato1-Fosfato2	0,05	0,856	-0,1153	0,216	0,604	0,547

### 7.4. ANALISIS DENSITOMETRICO DE LOS PACIENTES

Se analiza la densidad mineral ósea (DMO) cuantificada por densitometría (DXM) al inicio de la investigación y a los doce meses, midiendo las siguientes estructuras a nivel pelvis:

DMO y DXM cuello femoral.  
 DMO y DXM trocánter fémur  
 DMO y DXM intertrocantérea fémur  
 DMO y DXM fémur proximal  
 DMO y DXM triangulo de Ward de fémur

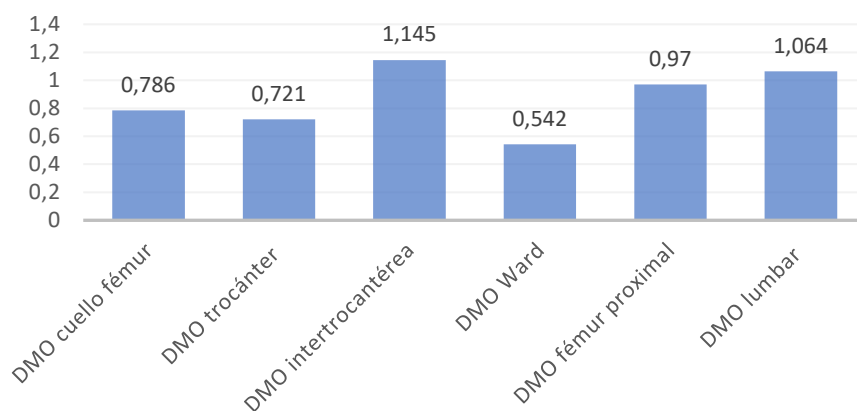
#### 7.4.1 Densidad mineral ósea por densitometría, al inicio de la investigación (basal)

Al inicio de la investigación, los valores más elevados de DMO se registraron en la región intertrocantérea, con una media de 1,145 g/cm<sup>2</sup> (DS: 0,148), y en la columna lumbar, con una media de 1,064 g/cm<sup>2</sup> (DS: 0,168).

Por el contrario, las menores densidades minerales óseas se observaron en el triángulo de Ward, con una media de 0,542 g/cm<sup>2</sup> (DS: 0,135), y en la región del trocánter, con una media de 0,721 g/cm<sup>2</sup> (DS: 0,130), para más detalle véase la tabla 20.

**Tabla 20. Cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO) al inicio de la investigación**

Densidad mineral ósea (DMO) basal (g/cm <sup>2</sup> )					
Pacientes	n	105			
	Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
DMO cuello fémur	0,786	0,798	0,12	0,526	1,148
<b>DMO trocánter</b>	<b>0,721</b>	<b>0,729</b>	<b>0,13</b>	<b>0,1</b>	<b>1,058</b>
<b>DMO intertrocantérea</b>	<b>1,145</b>	<b>1,147</b>	<b>0,148</b>	<b>0,809</b>	<b>1,5</b>
<b>DMO Ward</b>	<b>0,542</b>	<b>0,545</b>	<b>0,135</b>	<b>0,25</b>	<b>0,885</b>
DMO fémur proximal	0,97	0,966	0,13	0,638	1,284
<b>DMO lumbar</b>	<b>1,064</b>	<b>1,083</b>	<b>0,168</b>	<b>0,687</b>	<b>1,524</b>



**Figura 7. Media de la densidad mineral ósea (DMO) basal por densitometría**

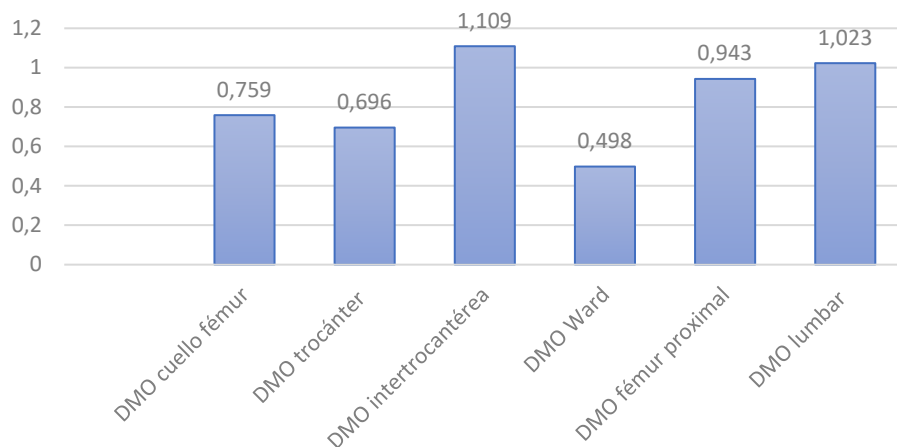
**7.4.2. Densidad mineral ósea por densitometría, al final de la investigación (control)**

Los valores más elevados de DMO lo tiene la región intertrocantérea con 1,109 g/cm<sup>2</sup> (DS: 0,156) y la región lumbar con 1023 g/cm<sup>2</sup> (DS: 0,17).

Por el contrario, las menores densidades minerales óseas se observaron en la región del triángulo de Ward, con una media de 0,498 g/cm<sup>2</sup> (DS: 0,123), y en el trocánter, con una media de 0,696 g/cm<sup>2</sup> (DS: 0,131).

**Tabla 21. Cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO) al final de la investigación**

Densidad mineral ósea control (g/cm <sup>2</sup> )					
Pacientes	n	105			
	Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
DMO cuello fémur	0,759	0,773	0,121	0,512	1,117
<b>DMO trocánter</b>	<b>0,696</b>	<b>0,7</b>	<b>0,131</b>	<b>0,1</b>	<b>1,039</b>
DMO intertrocantérea	1,109	1,108	0,156	0,683	1,526
<b>DMO Ward</b>	<b>0,498</b>	<b>0,5</b>	<b>0,123</b>	<b>0,227</b>	<b>0,871</b>
DMO fémur proximal	0,943	0,942	0,138	0,594	1,338
DMO lumbar	1,023	1,012	0,17	0,611	1,506



**Figura 8. Media de la densidad mineral ósea (DMO) control por densitometría**

### 7.4.3. Contraste de las variables al inicio y al final de la investigación

#### 7.4.3.1. Variación de la densidad mineral ósea (DMO) en un año de seguimiento

Todas las localizaciones anatómicas analizadas tuvieron un descenso de la DMO que fue clínicamente significativo, al superar el umbral del 3 % de pérdida, y estadísticamente significativo, con valores de  $p < 0,05$ . Al analizar la magnitud de dicha pérdida, se evidencia que el mayor descenso porcentual de la DMO se registró en el triángulo de Ward, con una reducción del 5,2 %, seguido de la columna lumbar, con un descenso del 3,8 %, y del cuello femoral, con una disminución del 3,3 %.

**Tabla 22. Pérdida porcentual de la DMO durante un año de seguimiento**

Diferencias entre cohortes emparejadas							
	Media	DS	Pérdida DMO%	95% IC		t	p
				Inferior	Superior		
<b>DMO cuello basal - control</b>	<b>0,02716</b>	<b>0,0363</b>	<b>-3,253</b>	<b>0,02013</b>	<b>0,03419</b>	<b>7,662</b>	<b>&lt;0,01</b>
DMO trocánter basal - control	0,0251	0,0348	-3,251	0,01837	0,03184	7,389	<0,01
DMO intertrocanterea basal - control	0,03598	0,0766	-2,939	0,02116	0,0508	4,815	<0,01
DMO fémur basal - control	0,02982	0,059	-2,802	0,01841	0,04124	5,181	<0,01
<b>DMO Ward basal - control</b>	<b>0,04311</b>	<b>0,0688</b>	<b>-5,223</b>	<b>0,02979</b>	<b>0,05642</b>	<b>6,418</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>DMO lumbar basal - control</b>	<b>0,04021</b>	<b>0,0514</b>	<b>-3,83</b>	<b>0,03026</b>	<b>0,05016</b>	<b>8,015</b>	<b>&lt;0,01</b>

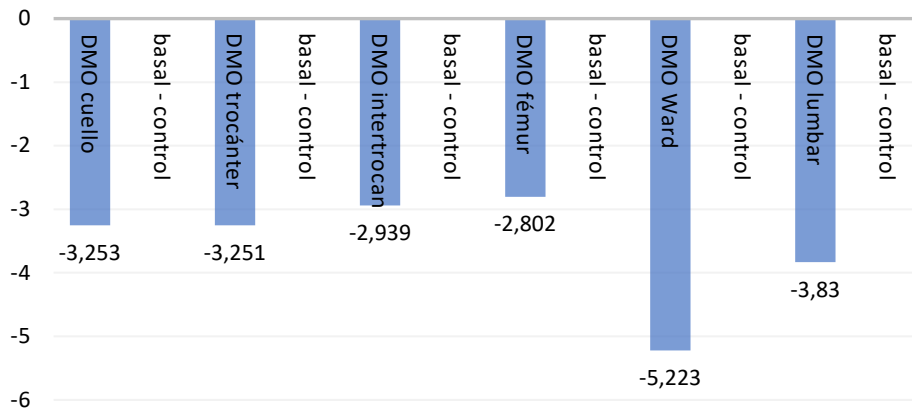


Figura 9. *Perdida porcentual de densidad mineral ósea (DMO) durante un año de seguimiento*

#### 7.4.3.2. Variación de la DMO en relación al tipo de bloqueo hormonal (BH)

El porcentaje de pérdida de la DMO, tuvo una asociación estadísticamente significativa con el tipo de bloqueo hormonal (BH). Específicamente, al contrastar el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) frente a la terapia combinada (LHRH + SA), se observó una mayor tasa de desmineralización en la columna lumbar en los pacientes bajo el régimen combinado ( $p=0,034$ ). Esta diferencia sugiere que el tratamiento combinado presenta una mayor predisposición a afectar preferentemente el hueso trabecular, el cual se encuentra en mayor proporción a nivel de la columna lumbar.

Tabla 23. *Pérdida porcentual de masa ósea en relación al tipo de bloqueo hormonal*

Perdida DMO con el tipo de bloqueo hormonal				
Perdida %	Tipo BH	n	% Media perdida	p valor
Cuello	LHRH	58	-2,8169	0,245
	LHRH + SA	47	-3,7926	
Triangulo de Ward	LHRH	58	-7,2015	0,982
	LHRH + SA	47	-7,2514	
<b>Lumbar</b>	<b>LHRH</b>	<b>58</b>	<b>-2,9766</b>	<b>0,034</b>
	<b>LHRH + SA</b>	<b>47</b>	<b>-4,8918</b>	
Trocánter	LHRH	58	-2,5876	0,113
	LHRH + SA	47	-4,0701	
Intertrocantérea	LHRH	58	-2,2897	0,259
	LHRH + SA	47	-3,7402	
Fémur proximal	LHRH	58	-2,2807	0,324
	LHRH + SA	47	-3,4467	

#### **7.4.3.3 Contraste del diagnóstico densitométrico (DXM) de la densidad mineral ósea (DMO) al final de la investigación (basal – control)**

En el análisis de muestras relacionadas mediante la prueba de McNemar-Bowker, la cual evidencia un deterioro sistémico y estadísticamente significativo de la densidad mineral ósea (DMO) a lo largo del seguimiento, con variaciones según la región anatómica evaluada.

Se observaron cambios significativos en todas las localizaciones analizadas, aunque las que fueron estadísticamente significativas fueron a nivel del cuello femoral, columna lumbar y triángulo de Ward. Concretamente en el cuello femoral ( $p < 0,003$ ), la columna lumbar ( $p < 0,027$ ) y el triángulo de Ward ( $p < 0,042$ ), lo que confirma una progresión del deterioro óseo inducido por la terapia de deprivación androgénica.

En cuanto a la magnitud del deterioro, ya en la evaluación basal se objetivó alteración de la densidad mineral ósea (osteopenia u osteoporosis) en el 52,4 % de los pacientes a nivel del cuello femoral, porcentaje que aumentó hasta el 64,8 % al final del seguimiento. De forma similar, en la columna lumbar la prevalencia de alteración densitométrica pasó del 36,2 % en la valoración inicial al 42,9 % a los 12 meses. Finalmente, el triángulo de Ward mostró la mayor afectación desde el inicio, con alteración en el 81 % de los pacientes, que se incrementó hasta el 88,5 % al final del estudio

Es de mencionar que, al hacer el análisis a nivel del triángulo de Ward, éste presentaba la mayor afectación de forma basal, pero su tasa de deterioro anual mostró una significación estadística limítrofe ( $p = 0.042$ ). Estos hallazgos sugieren que, si bien el hueso trabecular del área de Ward es el primero en comprometerse, las regiones lumbar y femoral experimentan una degradación más acelerada y estadísticamente robusta durante el primer año de tratamiento.

**Tabla 24. Contraste de diagnóstico por densitometría (DXM) al inicio y al final de la investigación**

Diagnostico densitometrico de densidad mineral ósea								
			DXM cuello control				McNemar-Bowker	p valor
			Normal	Osteopenia	Osteoporosis	Total		
DXM cuello basal	Normal	n	35	15	0	50	11,7	0,003
		%	33,3	14,3	0	47,6		
	Osteopenia	n	2	39	4	45		
		%	1,9	37,1	3,8	42,9		
	Osteoporosis	n	0	1	9	10		
		%	0	1	8,6	9,5		
	Total			37	55	13		
% del total			35,2	52,4	12,4	100		
			DXM lumbar control				McNemar-Bowker	p valor
			Normal	Osteopenia	Osteoporosis	Total		
DXM lumbar basal	Normal	n	59	8	0	67	7,24	0,027
		%	56,2	7,6	0	63,8		
	Osteopenia	n	1	25	4	30		
		%	1	23,8	3,8	28,6		
	Osteoporosis	n	0	1	7	8		
		%	0	1	6,7	7,6		
	Total			60	34	11		
% del total			57,1	32,4	10,5	100		
			DXM triangulo Ward control				McNemar-Bowker	p valor
			Normal	Osteopenia	Osteoporosis	Total		
DXM triangulo de Ward	Normal	n	8	11	1	20	7,86	0,042
		%	7,6	10,5	1	19		
	Osteopenia	n	4	49	8	61		
		%	3,8	46,7	7,6	58,1		
	Osteoporosis	n	0	2	22	24		
		%	0	1,9	21	22,9		
	Total			12	62	31		
% del total			11,4	59	29,5	100		

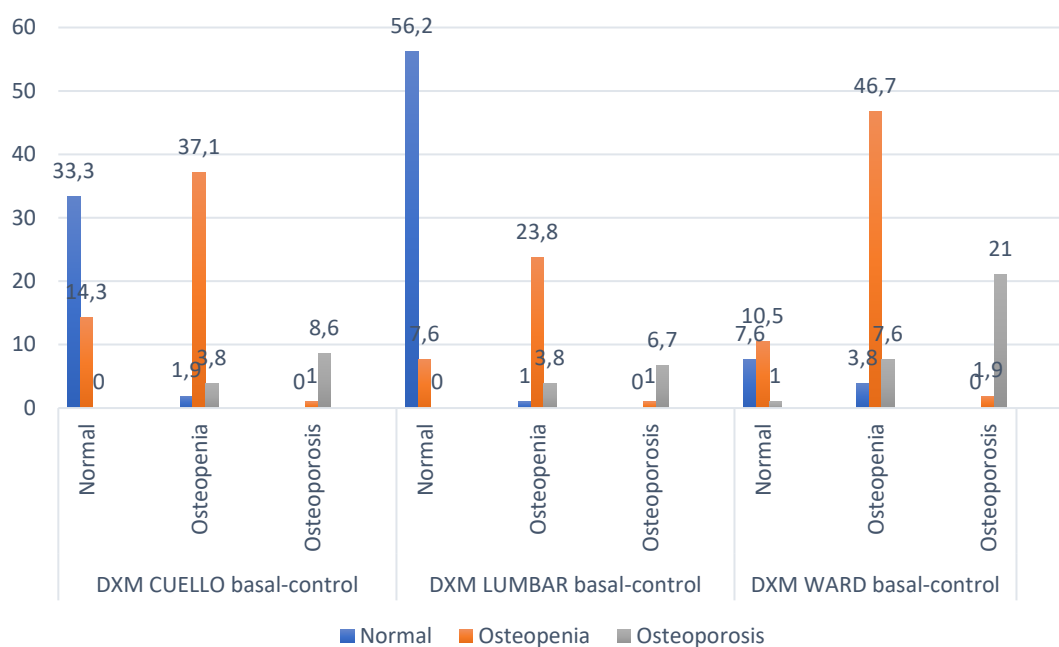


Figura 10. Distribución porcentual entre lugares anatómicos con significación estadística medidas por densitometría

## 7.5. ANALISIS DEL TBS (TRABECULAR BONE SCORE)

### 7.5.1. Análisis del TBS (basal – control)

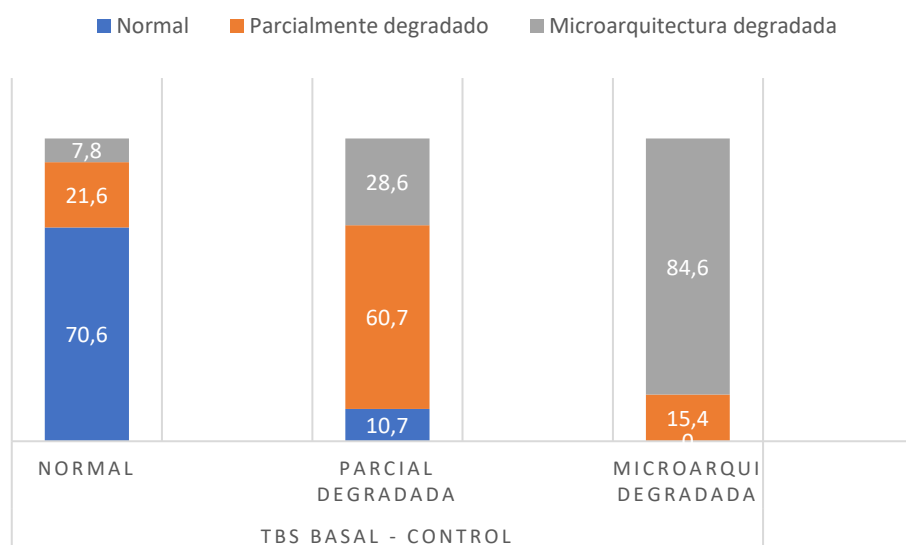
Se analiza el TBS, categorizado en tres niveles (microarquitectura normal, parcialmente degradada y degradada), fue evaluado de forma longitudinal al inicio del estudio y a los 12 meses de seguimiento.

En la valoración basal, el 26,7 % de los pacientes presentó una microarquitectura parcialmente degradada y el 24,8 % una microarquitectura degradada, lo que indica que más de la mitad de la cohorte presentaba ya un deterioro estructural trabecular al inicio del tratamiento. Al final del seguimiento, estos porcentajes aumentaron hasta el 30,5 % de microarquitectura parcialmente degradada y el 32,4 % de microarquitectura degradada, evidenciando una progresión del deterioro microestructural.

La comparación de la distribución de las categorías de TBS entre ambos momentos mostró cambios estadísticamente significativos, con un desplazamiento predominante hacia categorías de peor microarquitectura trabecular a los 12 meses, lo que fue confirmado mediante la prueba de McNemar–Bowker (p: 0,019).

**Tabla 25. Contraste del TBS al inicio y al final del estudio.**

TBS control								
		Normal	Parcialmente degradado	Microarquitectura degradada	Total	McNemar-Bowker	p valor	
TBS basal	Normal	n	36	11	4	51	9,9	0,019
		%	70,6	21,6	7,8	100		
	Parcialmente degradado	n	3	17	8	28		
		%	10,7	60,7	28,6	100		
	Microarquitectura degradada	n	0	4	22	26		
		%	0	15,4	84,6	100		
Total		39	32	34	105			
% del total		37,1	30,5	32,4	100			



**Figura 11. Frecuencia porcentual comparativa entre TBS basal – control**

### 7.5.2. Análisis del TBS y la densidad mineral ósea lumbar al final de la investigación

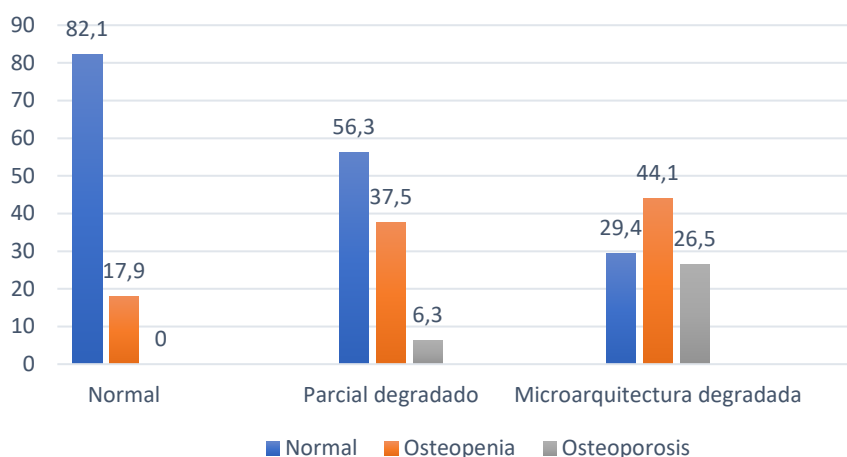
Se analizó la correspondencia diagnóstica entre la calidad de la microarquitectura trabecular, evaluada mediante el Trabecular Bone Score (TBS), y la cantidad ósea a nivel lumbar, determinada por densitometría ósea (DXM), al final del seguimiento.

Se observó que, entre los pacientes con TBS normal, el 82,1 % presentaba una DXM lumbar normal. En aquellos con TBS parcialmente degradado, la proporción de DXO

lumbar normal descendió al 56,3 %, mientras que, en los pacientes con microarquitectura trabecular degradada, únicamente el 29,4 % mantenía valores densitométricos normales. Estos hallazgos tuvieron una asociación estadísticamente significativa entre el estado de la microarquitectura trabecular y el diagnóstico densitométrico lumbar ( $p < 0,001$ ). El análisis mediante el coeficiente Tau-b de Kendall mostró un valor de 0,437; lo que confirma una asociación positiva de magnitud moderada-fuerte entre ambas variables. Estos resultados evidencian que el deterioro de la microarquitectura ósea se acompaña de un descenso progresivo de la densidad mineral ósea lumbar.

**Tabla 26. Comparación del TBS control con diagnóstico por DXM lumbar control**

Contraste de variables TBS control – DXM lumbar control								
DXM lumbar			Normal	Osteopenia	Osteoporosis	Total	Tau-b Kendall	p valor
TBS control	Normal	n	32	7	0	39	0,437	<,001
		%	<b>82,1</b>	<b>17,9</b>	<b>0</b>	<b>100</b>		
	Parcialmente degradado	n	18	12	2	32		
		%	<b>56,3</b>	<b>37,5</b>	<b>6,3</b>	<b>100</b>		
	Microarquitectura Degradada	n	10	15	9	34		
		%	<b>29,4</b>	<b>44,1</b>	<b>26,5</b>	<b>100</b>		
Total			60	34	11	105		
% del total			<b>57,1</b>	<b>32,4</b>	<b>10,5</b>	<b>100</b>		



**Figura 12. Frecuencia porcentual comparativa entre TBS control y densitometría lumbar**

### 7.5.3. Análisis del TBS y el tipo de bloqueo hormonal (BH) al final de investigación

Se analiza la afectación de la microarquitectura ósea, evaluada mediante el Trabecular Bone Score (TBS), en función del tipo de bloqueo hormonal recibido. Los pacientes tratados con bloqueo hormonal combinado (LHRH + antiandrógenos de última generación- SA) presentaron una mayor proporción de microarquitectura alterada (87,2 %) en comparación con aquellos que recibieron monoterapia con LHRH (69 %). El análisis evidenció que el tratamiento combinado se asocia a un incremento significativo del riesgo de deterioro de la microarquitectura ósea (OR = 3,075; IC 95 %: 1,107–8,540; p = 0,02), lo que indica elevar el riesgo hasta en 3 veces.

Tabla 27. Contraste de TBS con el tipo de Bloqueo Androgénico

Contraste de variables TBS control - Tipo de BH							
Tipo de BH		LHRH	LHRH + SA	Total	OR	p valor	
TBS control	Normal	n	18	6	24	3,07	0,02
		%	31	12,8	22,9		
	Microarquitectura degradada	n	40	41	81		
		%	69	87,2	77,1		
	Total		58	47	105		
% del total		100	100	100			

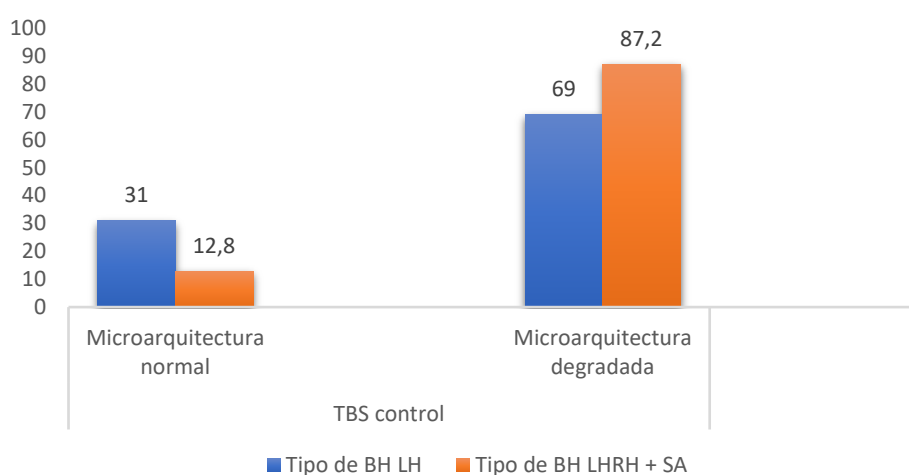


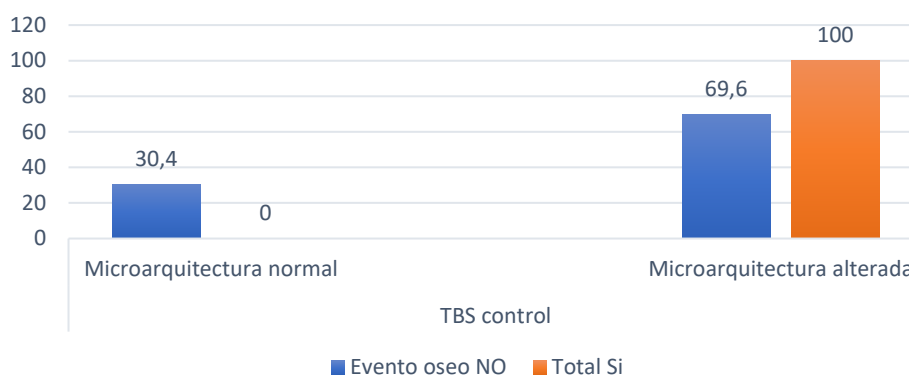
Figura 13. Frecuencia porcentual comparativa entre TBS control y tipo bloqueo hormonal (BH)

#### 7.5.4. Análisis del TBS y la presencia de evento óseo al final de investigación

Se analiza la fuerza de asociación entre la microarquitectura ósea (TBS) sobre la incidencia de eventos óseos. Los resultados revelan una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ , Prueba exacta de Fisher). Cabe destacar que el 100% de los eventos óseos registrados ( $n=26$ ) ocurrieron en pacientes que presentaban una microarquitectura alterada (parcialmente degradada y microarquitectura degradada), mientras que no se reportó ningún evento en el grupo con TBS normal. Debido a la ausencia de eventos en el grupo de control (TBS normal), el riesgo relativo es máximo, identificando al TBS degradado como una condición necesaria para la aparición del evento en la muestra estudiada.

**Tabla 28. Contraste del TBS con la presencia de evento óseo**

Contraste de variables TBS control - evento óseo						
			Evento óseo			p valor
			No	Si	Total	
TBS control	Microarquitectura normal	n	24	0	24	0,001
		%	30,4	0	22,9	
	Microarquitectura Alterada	n	55	26	81	
		%	69,6	100	77,1	
	Total		79	26	105	
	% del total		100	100	100	



**Figura 14. Frecuencia porcentual comparativa entre TBS control y evento óseo**

## 7.6. ANALISIS REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIO

### 7.6.1 *Eventos óseos*

Al analizar la expresión clínica en función de los eventos óseos, se encuentra que estos se produjeron en un 24, 8% (26 pacientes), distribuidos entre:

Lumbago 16,2% (17 pacientes)

Fractura de cadera 3,8% (4 pacientes)

Fractura de columna lumbar 1,9% (2 pacientes)

Radioterapia antiálgica 2,9% (3 pacientes).

De los 6 pacientes con fracturas, 4 recibieron BH + SA (67%) y 2 recibieron solo BH (33%).

Además, se observó que la incidencia de eventos óseos fue del 30,6% (n=19) en el grupo con enfermedad metastásica, en comparación con un 15,9% (n=7) en el grupo no metastásico. Aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística convencional ( $p = 0,074$ ; IC 95%: 0,9 – 6,3), se advierte una tendencia hacia la significación. Es probable que este hallazgo se encuentre limitado por el tamaño muestral, sugiriendo que un incremento en la cohorte podría confirmar la relevancia clínica de esta observación.

### 7.6.2 *Modelo de regresión logística binaria.*

El modelo de regresión logística binaria, nos calcula un valor de Nagelkerke de 0,53 lo que significa que dicho modelo podría explicar el 53% de la probabilidad de que ocurra un evento óseo.

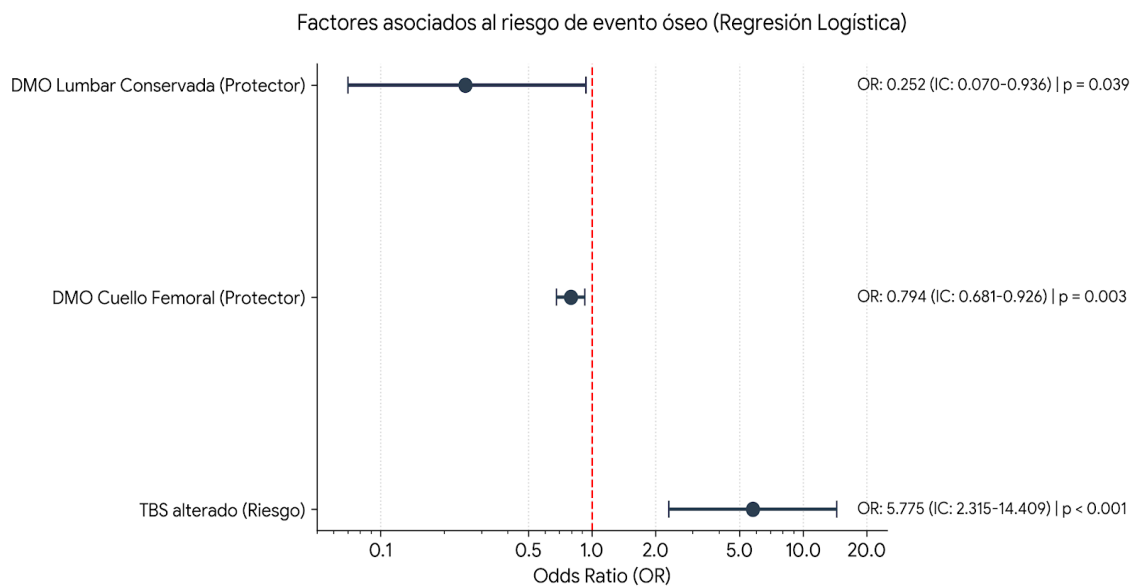
El modelo explica que un TBS alterado se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de evento óseo (OR: 5,775; IC 95 %: 2,315–14,409;  $p < 0,001$ ), constituyéndose como el principal factor de riesgo independiente. Por el contrario, una mayor DMO en cuello femoral se comportó como un factor protector (OR: 0,794; IC 95 %: 0,681–0,926;  $p: 0,003$ ), al igual que la densidad lumbar conservada (OR: 0,252; IC 95 %: 0,070–0,936;  $p: 0,039$ ).

Este modelo de análisis de regresión logística binaria confirmó que la calidad de la microarquitectura ósea, evaluada mediante el TBS (Trabecular Bone Score), es el predictor más robusto de riesgo en la muestra estudiada. Se observó que los pacientes con un TBS alterado presentan una probabilidad 5,77 veces mayor de sufrir un evento óseo

en comparación con aquellos con valores normales (OR:5,775;  $p < 0001$ ), manteniendo el ajuste por el resto de las variables.

**Tabla 29. Variables dentro del modelo de regresión binaria predecir un evento óseo**

Modelo de regresión logística binaria							
	B	Error estándar	Wald	Sig. (p)	OR	R <sup>2</sup>	IC 95% para OR
TBS alterado	1,754	0,466	14,132	<0,001	5,775	0,533	2,315 - 14,409
Perdida DMO cuello femoral	-0,23	0,078	8,677	0,003	0,794		0,681 - 0,926
DXM lumbar alterado	-1,361	0,661	4,246	0,039	0,252		0,070 - 0,936
Constante	-3,539	0,897	15,565	<0,001	0,029		



**Figura 15. Regresión logística binaria: Variables con significación estadística del modelo.**

Cuando se retira del modelo la variable TBS se encuentra que la DXM es el indicador más importante para predecir un evento óseo, como lo muestra la tabla 30.

**Tabla 30. Variables dentro del modelo de regresión binaria que predecir un evento óseo (excluyendo TBS)**

Modelo de regresión logística binaria							
	B	Error Est.	Wald	Sig. (p)	OR	R <sup>2</sup>	IC 95% para OR
Tipo BH	- 0,177	0,063	7,879	0,005	0,838	0,381	<b>0,74 - 0,948</b>
Perdida DMO cuello femoral	1,028	0,545	3,564	0,059	2,796		<b>0,962 - 8,128</b>
DXM lumbar alterado	- 2,183	0,589	13,73	0	0,113		<b>0,036 - 0,358</b>
Constante	- 1,364	0,481	8,053	0,005	0,256		

La comparación entre ambos modelos de regresión logística pone de manifiesto que la densitometría ósea y el TBS evalúan dimensiones distintas pero complementarias de la salud ósea. Mientras que los parámetros densitométricos reflejan fundamentalmente la cantidad de hueso, el TBS aporta información específica sobre la microarquitectura trabecular, mostrando una asociación independiente y de mayor magnitud con la aparición de eventos óseos. La persistencia del efecto del TBS en modelos ajustados por DXM indica que ambas herramientas no son intercambiables, sino complementarias, y su uso conjunto mejora la estratificación del riesgo óseo en pacientes sometidos a terapia de privación androgénica.

## **8. DISCUSION**

### **8.1. Resultados epidemiológicos y analíticos**

Nuestra población de estudio, estaba compuesto por 105 pacientes con cáncer de próstata tratados mediante terapia de deprivación androgénica (TDA) presentó una edad media de 74,4 años; lo que corresponde a una población predominantemente de edad avanzada (adulto mayor joven según la clasificación de la OMS). Es en este periodo de edad donde el riesgo a tener cáncer de próstata aumenta, es decir la incidencia se incrementa significativamente a partir de los 65 años, y constituye por sí mismo un marcador de riesgo independiente para la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) y el desarrollo de osteoporosis. (108)

El elevado porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad (74 %) encontrada en nuestra cohorte de investigación, concuerda con lo descrito en series amplias de varones con cáncer de próstata sometidos a TDA, donde se han documentado cambios metabólicos relevantes que incluyen aumento del IMC, dislipidemia y resistencia a la insulina, todos ellos con impacto negativo sobre la salud ósea (108). Asimismo, la presencia de tabaquismo activo (19 %) y consumo habitual de alcohol (46 %) en esta cohorte constituye un factor adicional de riesgo, ya que ambos hábitos se asocian con disminución de la masa ósea y aumento del riesgo de fracturas en varones adultos. (109)

Desde el punto de vista de comorbilidad, el 48,6 % de los pacientes eran pluripatológicos y el 17 % presentaban síndrome metabólico, hallazgos que refuerzan el papel de los trastornos metabólicos en la pérdida ósea acelerada durante la TDA, tal como se ha descrito en diversos estudios, tanto transversales como longitudinales sobre los efectos endocrino metabólicos de la deprivación androgénica. (108)

Clínicamente, la mayoría de los pacientes se encontraban asintomáticos al inicio (84 % con ECOG 0), sin embargo, la reducción de este porcentaje hasta el 48 % al final del seguimiento ( $p < 0,05$ ) evidencia un deterioro funcional significativo, que puede relacionarse con el impacto sistémico de la TDA (110), además ya de un deterioro de la calidad ósea por pertenecer a este grupo etario.

En el análisis analítico, el descenso de los niveles de hemoglobina, el aumento de los triglicéridos y la presencia de hipotiroidismo subclínico mostraron variaciones estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Estos hallazgos concuerdan con estudios que demuestran que las alteraciones endocrino metabólicas inducidas por la TDA afectan directamente al recambio óseo, favoreciendo la pérdida de masa ósea y la aparición de osteoporosis. (108)

Por el contrario, los niveles de vitamina D permanecieron persistentemente bajos sin cambios significativos, y los valores de paratohormona se mantuvieron elevados, evidenciando un hiperparatiroidismo secundario compensatorio, con niveles de calcio normal. Esta situación es frecuente en varones adultos mayores y se asocia con mayor riesgo de resorción ósea y por ende de riesgo de fractura, lo que subraya la importancia de la monitorización y corrección activa de estos parámetros en pacientes sometidos a TDA, de acuerdo con las diferentes guías europeas de manejo de la osteoporosis. (111).

Es de mencionar a la vez que según la literatura europea el valor medio de Vitamina D es de 25 ng/dl (112), mientras que en nuestra cohorte estudiada fue de 19 ng/dl, valores que evidencian necesidades precoces de suplementación en este colectivo, además si sumamos la región donde se ha realizado la investigación, lo que agrava el riesgo de deterioro óseo.

## **8.2. Resultados de la densidad mineral ósea medida por densitometría**

La literatura general sobre osteoporosis en hombres indica que, aunque la prevalencia global de osteoporosis en varones es menor que en mujeres, una proporción significativa de hombres presenta densidad mineral ósea reducida (osteopenia u osteoporosis) sobre todo en sitios críticos como la columna lumbar y cuello femoral. Datos epidemiológicos amplios muestran que la prevalencia combinada de baja masa ósea es común en adultos mayores de 50 años, con estimaciones de osteopenia del 43 % y osteoporosis alrededor del 10 % cuando se consideran cuello femoral y columna lumbar en conjunto (113).

En nuestra cohorte, la prevalencia basal de osteopenia y osteoporosis fue del 42,9 % y 9,5 %, respectivamente. Tras 12 meses de seguimiento, periodo durante el cual los pacientes recibieron terapia de deprivación androgénica, estas cifras aumentaron hasta el 52,4 % de osteopenia y el 12,4 % de osteoporosis, evidenciando una progresión

significativa del deterioro densitométrico óseo asociada al tratamiento hormonal en un año de seguimiento.

Al realizar la prueba de McNemar-Bowker aplicada al análisis de muestras relacionadas reveló un deterioro sistémico de la DMO con variaciones anatómicas significativas ( $p < 0,05$ ) en cuello femoral, región lumbar y triángulo de Ward. Estos resultados son consistentes con lo reportado en estudios longitudinales y transversales donde se observa que distintas regiones esqueléticas no se deterioran de manera uniforme: la columna lumbar y el cuello femoral suelen presentar pérdidas más rápidas de DMO en contextos de envejecimiento o bajo tratamiento que disminuyan los esteroides (por ejemplo, la TDA). (114)

Se ha determinado que a nivel del cuello femoral la composición de hueso cortical es de 70-75% y trabecular 25-30%, pero múltiples estudios han encontrado que es en esta zona la probable génesis para fractura ósea por osteoporosis (119), esto también se ha reflejado en nuestra investigación, es decir deterioro más rápido y probablemente sostenido en el tiempo.

El cálculo del Odds Ratio (OR) indirecto utilizando McNemar-Bowker indica que la probabilidad de progresión hacia estadios patológicos en la columna lumbar (OR: 8) y el cuello femoral (OR: 7,5) fue substancialmente mayor que la probabilidad de recuperación ósea en estos sitios durante el seguimiento. Esto sugiere que estas regiones tienen un mayor riesgo de pérdida ósea frente a factores adversos, lo cual coincide con investigaciones en pacientes sometidos a terapias que afectan la homeostasis hormonal, en donde se observa un incremento progresivo de osteoporosis con el tiempo, particularmente en columna lumbar y cuello femoral. (4)

La composición del triángulo de Ward es predominantemente hueso trabecular, 95% frente al 5% de hueso cortical (120), por lo que es una zona de mucho interés en este tipo de población. Aunque el triángulo de Ward presentaba la mayor afectación basal (esto probablemente por el tipo de población y la región de estudio), su tasa de deterioro anual mostró un OR: 3, menor en comparación con las zonas descritas previamente, además una significación estadística limítrofe ( $p: 0,042$ ), lo que podría interpretarse, que si bien el hueso trabecular de esta área es especialmente susceptible por tener mayores pérdidas

iniciales de masa ósea, su progresión a lo largo del tiempo es menos acelerada comparada con regiones como la columna o el cuello femoral. Este patrón también se ha señalado en estudios que analizan variaciones de pérdida ósea según diferentes sitios del cuerpo y su respuesta a factores hormonales o de envejecimiento. (114)

En la cuantificación de pérdida de masa ósea se observó un descenso clínicamente y estadísticamente significativo de la densidad mineral ósea (DMO) en todas las localizaciones anatómicas evaluadas tras un año de seguimiento en pacientes con cáncer de próstata tratados con terapia de privación androgénica (TDA). Pero superando el umbral del 3 % de pérdida considerado clínicamente relevante (121), en nuestro estudio se dio a nivel lumbar, cuello femoral y triángulo de Ward. Este hallazgo es concordante con múltiples estudios que demostraron que la TDA induce una pérdida ósea acelerada, especialmente durante los primeros 12 meses de tratamiento. (108)

La mayor pérdida porcentual observada fue en el triángulo de Ward (-5,2 %), seguida de la columna lumbar (-3,8 %) y del cuello femoral (-3,3 %), refleja la diferente susceptibilidad de los compartimentos óseos cortical y trabecular a la privación hormonal. Estudios longitudinales han demostrado que la pérdida ósea es más pronunciada en regiones ricas en hueso trabecular, como la columna lumbar y el fémur proximal, debido a su mayor recambio metabólico, lo que explica el deterioro precoz observado en estas localizaciones (4).

Además, al analizar de forma específica la pérdida de masa ósea a los 12 meses de seguimiento exclusivamente en los pacientes que presentaron fracturas, se observó que la mayor pérdida porcentual se concentró en el triángulo de Ward, con una media de disminución del 5 %. Este hallazgo sugiere que, incluso considerando las limitaciones inherentes al tamaño muestral de este subgrupo, el deterioro del compartimento trabecular constituye el principal determinante estructural asociado a la aparición de fracturas en nuestra cohorte (probablemente porque al iniciar estos pacientes TDA, ya tenían de base una estructura trabecular degradada, a pesar incluso que la velocidad de degradación en la totalidad de la cohorte fue algo menor en comparación con el cuello femoral y la columna lumbar).

Al analizar la variación de la DMO en función del tipo de bloqueo hormonal, se evidenció una asociación estadísticamente significativa, siendo mayor la pérdida en los pacientes tratados con terapia combinada (agonistas de LHRH + nuevos antiandrógenos) en comparación con los tratados únicamente con LHRH. En particular, la columna lumbar mostró una mayor tasa de desmineralización en el grupo de tratamiento combinado ( $p:0,034$ ), lo que sugiere una mayor vulnerabilidad del hueso trabecular. Estos resultados son coherentes con los descritos por Bruder et al., quienes observaron que los pacientes con cáncer de próstata bajo TDA presentan una prevalencia significativamente mayor de osteopenia y osteoporosis en columna lumbar y cuello femoral, especialmente con tratamientos más intensivos (114).

Desde el punto de vista fisiopatológico, este comportamiento patológico se explica por la supresión profunda de los esteroides sexuales inducida por la TDA. La reducción de testosterona y, especialmente de estradiol (hormona clave en el mantenimiento de la microarquitectura ósea en el varón) se asocia directamente con un aumento de la resorción ósea y una pérdida acelerada de DMO, tal como lo ha demostrado múltiples estudios realizados, donde se demostró que los niveles bajos de estradiol se asocian con mayor deterioro estructural del hueso y mayor riesgo de fractura en varones mayores (110,115).

Finalmente, en nuestra cohorte, uno de cada cuatro pacientes (24,8 %) presentó algún evento óseo clínicamente relevante, siendo el lumbago (dolor de nueva aparición) el evento más frecuente (16,2 %), seguido de las fracturas (5,7%).

Los resultados de otros estudios son muy dispares, algunos reportan incidencias de 8% frente a 5%, en relación a estar recibiendo TDA (79), mientras que otros reportan incidencias de fracturas en 4,6% en usuarios de TDA. (118).

El hecho de que el 67 % de las fracturas se produjera en pacientes tratados con bloqueo hormonal combinado (BH + antiandrógenos de última generación) refuerza la hipótesis de que la intensificación del bloqueo androgénico conlleva un deterioro estructural más profundo del hueso (4).

### **8.3. Resultados de la valoración de la calidad ósea (cuantificación de la microestructura trabecular ósea expresado por TBS)**

En nuestra investigación, el análisis progresivo del Trabecular Bone Score (TBS) mostró un deterioro significativo de la microarquitectura ósea trabecular tras 12 meses de terapia de deprivación androgénica (TDA), con un desplazamiento estadísticamente significativo hacia categorías de peor calidad estructural (prueba de McNemar–Bowker: 9,9; p: 0,019). Este hallazgo concuerda con la evidencia de que la TDA no solo reduce la cantidad de masa ósea, sino que compromete de forma temprana la calidad microestructural, un determinante clave del riesgo de fractura independiente de la densidad mineral ósea (116).

La asociación altamente significativa observada entre el deterioro del TBS y la disminución de la DMO lumbar al final del seguimiento ( $p < 0,001$ ; Tau-b de Kendall: 0,437) confirma que la pérdida de cantidad ósea y el deterioro de la microarquitectura progresan de forma paralela y correlacionada, aunque no idéntica. Esta relación ya fue descrita por otros estudios, quienes demostraron que el TBS aporta información complementaria a la densitometría en la predicción del riesgo de fractura, identificando pacientes con alto riesgo incluso con diagnóstico densitométrico no osteoporótico (117,83).

El análisis según el tipo de bloqueo hormonal reveló que los pacientes tratados con terapia combinada (LHRH + antiandrogénos de última generación) presentaron una mayor proporción de microarquitectura degradada (87,2 %) en comparación con la monoterapia con LHRH (69 %), con un incremento significativo del riesgo de deterioro del TBS (OR: 3,075; p: 0,02). Este resultado es coherente con la fisiopatología descrita en la literatura, donde la supresión más profunda de testosterona y, especialmente, de estradiol inducida por la intensificación del bloqueo androgénico se asocia con un deterioro acelerado de la microarquitectura ósea. El estudio STRAMBO demostró que niveles bajos de estradiol se relacionan directamente con peor microarquitectura trabecular y mayor riesgo de fractura en varones mayores. (110)

En nuestra investigación la asociación entre el TBS degradado y la aparición de eventos óseos fue clínicamente contundente: el 100 % de los eventos óseos ocurrieron en pacientes con microarquitectura alterada (parcialmente degradada y microestructura

degradada) con significación estadística ( $p$ : 0,001; prueba exacta de Fisher), y en los pacientes con TBS normal no se registró ningún evento óseo. Este hallazgo refuerza el valor del TBS como predictor estructural de fragilidad ósea, capaz de identificar de forma precoz a los pacientes con mayor riesgo de fractura bajo TDA, incluso antes de que la densitometría alcance umbrales osteoporóticos. Estudios longitudinales han demostrado que el TBS predice fracturas de forma independiente y complementaria a la densitometría, especialmente en poblaciones de alto riesgo como los varones ancianos y los pacientes oncológicos (105).

#### **8.4. Modelo de regresión logística en la predicción de un evento óseo**

Basado en nuestra data, hicimos un modelo de regresión logística binaria, donde se valoró la presencia o no de un evento óseo al final de la investigación, el modelo hallado confirmó que el TBS alterado es el predictor independiente más robusto de evento óseo, con una probabilidad casi seis veces mayor de sufrir un evento (OR: 5,775;  $p < 0,001$ ). Este resultado apoya la evidencia de que la microarquitectura ósea es un determinante clave de la fragilidad y su medición es de vital importancia para diferenciar los pacientes de riesgo. De forma concordante se ha determinado en un metaanálisis que la combinación de la densitometría y TBS mejora de manera significativa la predicción de fractura frente a la densitometría aislada (83).

Por el contrario, una mayor densidad mineral ósea en cuello femoral y columna lumbar se comportó como un factor protector, confirmando el papel de la densitometría como marcador de densidad de masa ósea. Sin embargo, al retirar el TBS del modelo, la densitometría pasó a ser el principal predictor, lo que pone de manifiesto que ambas herramientas evalúan dimensiones distintas pero complementarias de la salud ósea. Este concepto ha sido ampliamente validado en estudios poblacionales, donde se demuestra que el TBS aporta información estructural independiente y complementaria a la DMO en la estratificación del riesgo de fractura (83).

En conjunto, estos resultados consolidan al TBS como un biomarcador estructural clave en la predicción de eventos óseos en varones con cáncer de próstata bajo TDA, respaldando el uso conjunto de la densitometría y TBS como estrategia óptima para la evaluación integral del riesgo de fragilidad ósea y la prevención precoz de fracturas.

## 9. CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio confirma que la terapia de privación androgénica (TDA) en pacientes con cáncer de próstata, se asocia a un deterioro precoz, progresivo y clínicamente significativo de la salud ósea, incluso observable ya durante el primer año de tratamiento, afectando tanto a la cantidad como a la calidad del hueso.

2. La deficiencia persistente de vitamina D, junto con la edad avanzada y la residencia en regiones con baja exposición a la luz solar, constituyen factores de riesgo adicionales para la alteración de la densidad mineral ósea en los pacientes incluidos en el presente estudio.

3. La densitometría ósea en nuestra investigación, evidenció un descenso clínicamente significativo (>3 %) y estadísticamente significativo de la densidad mineral ósea (DMO) en el triángulo de Ward, la columna lumbar y el cuello femoral, lo que sugiere una afectación preferente del hueso trabecular, metabólicamente más activo.

4. En nuestro estudio, la columna lumbar y el cuello femoral experimentan una degradación más acelerada durante el primer año de TDA, constituyéndose como regiones críticas para el seguimiento clínico.

5. El bloqueo hormonal combinado (LHRH + antiandrógenos de última generación) en nuestro estudio, se asoció a una mayor pérdida de densidad mineral ósea lumbar y a un mayor deterioro de la microarquitectura trabecular, lo que respalda un mayor control en este tipo de pacientes.

6. En nuestro estudio el Trabecular Bone Score (TBS) demostró un deterioro significativo a los 12 meses de recibir TDA, confirmando que la degradación de la microarquitectura ósea inducida por la TDA es un proceso continuo y progresivo, que se puede detectar para establecer medidas preventivas.

8. El TBS se comportó como un marcador clave de riesgo clínico, dado que el 100 % de los eventos óseos registrados en nuestra investigación, ocurrieron en pacientes con

microarquitectura trabecular alterada (parcialmente degradada y microarquitectura degradada).

9. La comparación entre modelos de regresión logística demuestra que la densitometría ósea y el TBS no son herramientas intercambiables, sino complementarias, ya que evalúan aspectos distintos de la fragilidad ósea. Su uso conjunto permite una mejor estratificación del riesgo óseo en pacientes con cáncer de próstata sometidos a TDA.

10. Los resultados de este estudio apoyan a la incorporación sistemática del TBS como complemento a la densitometría ósea en el seguimiento de pacientes tratados con TDA, especialmente en aquellos sometidos a bloqueo hormonal combinado, con el objetivo de identificar de forma precoz a los pacientes con mayor riesgo de eventos óseos, y así poder aplicar estrategias de prevención y tratamiento de las complicaciones esqueléticas.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Wang T, Wang X, Ding G, Liu H, Ma X, Ma J, Cui Y, Wu J.  
Efficacy and safety evaluation of androgen deprivation therapy-based combinations for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Cancer*. 2024 Nov;131(8):1363-1377.  
[https://doi: 10.1038/s41416-024-02823-3](https://doi.org/10.1038/s41416-024-02823-3)
  
2. Maiorano BA, De Giorgi U, Roviello G, Messina C, Altavilla A, Cattrini C, Mennitto A, Maiello E, Di Maio M.  
Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.  
*ESMO Open*. 2022 Oct;7(5):100575.  
<https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100575>
  
3. Ilyas, K. ., Hafeez, Z., & Latif, R. . (2022).  
Effect of androgen deprivation therapy on bone mineral density in patients with prostate cancer.  
*Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2022. 38(5).  
<https://doi.org/10.12669/pjms.38.5.5446>
  
4. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, Encabo G, Reventos J.  
Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*. 2007 Mar;69(3):500-4.  
[https://doi: 10.1016/j.urology.2006.11.002](https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.11.002)
  
5. Hussain, A., Tripathi, A., Pieczonka, C. et al. Bone health effects of androgen-deprivation therapy and androgen receptor inhibitors in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer.  
*Prostate Cancer Prostatic Dis* 24, 290–300 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41391-020-00296-y>

6. Hara T, Nishimoto H, Terakawa T, Okamura Y, Suzuki K, Bando Y, Chiba K, Hyodo Y, Teishima J, Nakano Y, Kuroda R, Miyake H.  
Temporal declines in bone mineral density and trabecular bone score during androgen deprivation therapy. *J Bone Miner Metab.* 2024 Nov;42(6):668-674.  
[https://doi: 10.1007/s00774-024-01537-z](https://doi.org/10.1007/s00774-024-01537-z)
7. Hu J, Aprikian AG, Vanhuysse M, Dragomir A. Contemporary Population-Based Analysis of Bone Mineral Density Testing in Men Initiating Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer.  
*J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Oct 1;18(10):1374-1381.  
[htt://doi: 10.6004/jnccn.2020.7576](http://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7576)
8. Wang CL, Wang SS, Chen CS, Hung SC, Chen CC, Yang CK, Li JR, Chiu KY, Lin CY.  
Enhancing screening rates for bone health management in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy with an automated outpatient system. *Sci Rep.* 2024 Nov 18;14(1):28460.  
[htt://doi: 10.1038/s41598-024-79888-w](http://doi.org/10.1038/s41598-024-79888-w)
9. Nam HS, Shin MH, Zmuda JM, Leung PC, Barrett-Connor E, Orwoll ES, Cauley JA; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Race/ethnic differences in bone mineral densities in older men. *Osteoporos Int.* 2010 Dec;21(12):2115-23.  
[htt://doi: 10.1007/s00198-010-1188-3](http://doi.org/10.1007/s00198-010-1188-3)
10. Khodabakhshi A, Davoodi SH, Vahid F.  
Vitamin D status, including serum levels and sun exposure are associated or correlated with bone mass measurements diagnosis, and bone density of the spine. *BMC Nutr.* 2023 Mar 14;9(1):48.  
[htt://doi: 10.1186/s40795-023-00707-y](http://doi.org/10.1186/s40795-023-00707-y)
11. Rawla, Prashanth.  
"Epidemiology of Prostate Cancer."

World Journal of Oncology [Online], 10.2 (2019): 63-89.

<https://doi.org/10.14740/wjon1191>

12. Culig, Z.

Response to Androgens and Androgen Receptor Antagonists in the Presence of Cytokines in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 12;13(12):2944.

<https://doi.org/10.3390/cancers13122944>

13. Ehsani M, David FO, Baniahmad A.

Androgen Receptor-Dependent Mechanisms Mediating Drug Resistance in Prostate Cancer.

*Cancers (Basel)*. 2021 Mar 26;13(7):1534.

<https://doi.org/10.3390/cancers13071534>

14. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P.

Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2003 Dec 10;107(5):797-803.

<https://doi.org/10.1002/ijc.11466>

15. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, Garofalo A, Gulati R, Carreira S, Eeles R, Elemento O, Rubin MA, Robinson D, Lonigro R, Hussain M, Chinnaiyan A, Vinson J, Filipenko J, Garraway L, Taplin ME, AlDubayan S, Han GC, Beightol M, Morrissey C, Nghiem B, Cheng HH, Montgomery B, Walsh T, Casadei S, Berger M, Zhang L, Zehir A, Vijai J, Scher HI, Sawyers C, Schultz N, Kantoff PW, Solit D, Robson M, Van Allen EM, Offit K, de Bono J, Nelson PS. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer.

*N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):443-53.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>

16. Bhardwaj A, Srivastava SK, Khan MA, Prajapati VK, Singh S, Carter JE, Singh AP.

Racial disparities in prostate cancer: a molecular perspective.

*Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017 Jan 1;22(5):772-782.

<https://doi.org/10.2741/4515>

17. Pelsler C, Mondul AM, Hollenbeck AR, Park Y.  
Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Apr;22(4):697-707.  
[https://doi: 10.1158/1055-9965](https://doi.org/10.1158/1055-9965)
18. Giona S.  
The Epidemiology of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors.  
Prostate Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 May 27. Chapter 1.  
Available from:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571326/?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571326/?utm_source=chatgpt.com)  
[https://doi: 10.36255/exonpublications.prostatecancer.epidemiology.2021](https://doi.org/10.36255/exonpublications.prostatecancer.epidemiology.2021)
19. Stensland KD, Caram MEV, Herr DJ, Burns JA, Sparks JB, Elliott DA, Shin C, Morgan TM, Zaslavsky A, Hollenbeck BK, Tsodikov A, Skolarus TA.  
National Long-term Survival Estimates After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Urology.* 2024 Feb;184:135-141.  
[Http://doi: 10.1016/j.urology.2023.10.018](Http://doi.org/10.1016/j.urology.2023.10.018)
20. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Farolfi A, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Henry AM, Lardas M, van Leenders GJLH, Liew M, Linares Espinos E, Oldenburg J, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Roberts MJ, Rouvière O, Schoots IG, Schouten N, Smith EJ, Stranne J, Wiegel T, Willemse PM, Tilki D.  
EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2024 Aug;86(2):148-163.  
[Http://doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027](Http://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027)
21. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, Perrotte P, Montorsi F, Briganti A, Trinh QD, Karakiewicz PI, Sun M.  
Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate.* 2014 Feb;74(2):210-6.  
[Http://doi: 10.1002/pros.22742](Http://doi.org/10.1002/pros.22742)

22. Maekawa, S.; Takata, R.; Obara, W.  
Molecular Mechanisms of Prostate Cancer Development in the Precision Medicine Era:  
A Comprehensive Review. *Cancers* 2024, 16, 523.  
<https://doi.org/10.3390/cancers16030523>
23. Testa U, Castelli G, Pelosi E.  
Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development:  
Therapeutic Implications.  
*Medicines (Basel)*. 2019 Jul 30;6(3):82.  
<https://doi: 10.3390/medicines6030082>
24. Lonergan PE, Tindall DJ.  
Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J  
Carcinog*. 2011;10:20.  
<https://doi: 10.4103/1477-3163.83937>
25. Espiritu SMG, Liu LY, Rubanova Y, Bhandari V, Holgersen EM, Szyca LM, Fox  
NS, Chua MLK, Yamaguchi TN, Heisler LE, Livingstone J, Wintersinger J, Yousif F,  
Lalonde E, Rouette A, Salcedo A, Houlahan KE, Li CH, Huang V, Fraser M, van der  
Kwast T, Morris QD, Bristow RG, Boutros PC.  
The Evolutionary Landscape of Localized Prostate Cancers Drives Clinical Aggression.  
*Cell*. 2018 May 3;173(4):1003-1013.e15.  
<https://doi: 10.1016/j.cell.2018.03.029>
26. Kang J, La Manna F, Bonollo F, Sampson N, Alberts IL, Mingels C, Afshar-  
Oromieh A, Thalmann GN, Karkampouna S.  
Tumor microenvironment mechanisms and bone metastatic disease progression of  
prostate cancer. *Cancer Lett*. 2022 Apr 1;530:156-169.  
<https://doi: 10.1016/j.canlet.2022.01.015>
27. Vessella RL, Corey E.  
Targeting factors involved in bone remodeling as treatment strategies in prostate cancer  
bone metastasis. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6285s-6290s.

[https://doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0813](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0813)

28. Wong SK, Mohamad NV, Giaze TR, Chin KY, Mohamed N, Ima-Nirwana S. Prostate Cancer and Bone Metastases: The Underlying Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2019 May 27;20(10):2587.  
[https://doi: 10.3390/ijms20102587](https://doi.org/10.3390/ijms20102587)

29. Briganti A, Suardi N, Capogrosso P, Passoni N, Freschi M, di Trapani E, Gallina A, Capitanio U, Abdollah F, Tutolo M, Bianchi M, Salonia A, Da Pozzo LF, Montorsi F, Rigatti P. Lymphatic spread of nodal metastases in high-risk prostate cancer: The ascending pathway from the pelvis to the retroperitoneum. *Prostate*. 2012 Feb 1;72(2):186-92.  
[https://doi: 10.1002/pros.21420](https://doi.org/10.1002/pros.21420)

30. Tappero S, Piccinelli ML, Incesu RB, Cano Garcia C, Barletta F, Morra S, Scheipner L, Baudo A, Tian Z, Parodi S, Dell'Oglio P, de Cobelli O, Graefen M, Chun FKH, Briganti A, Longo N, Ahyai S, Carmignani L, Saad F, Shariat SF, Suardi N, Borghesi M, Terrone C, Karakiewicz PI. Overall Survival of Metastatic Prostate Cancer Patients According to Location of Visceral Metastatic Sites. *Clin Genitourin Cancer*. 2024 Apr;22(2):47-55.  
[https://doi: 10.1016/j.clgc.2023.08.004](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2023.08.004)

31. el-Shirbiny AM. Prostatic specific antigen. *Adv Clin Chem*. 1994;31:99-133.  
[https://doi: 10.1016/s0065-2423\(08\)60334-0](https://doi.org/10.1016/s0065-2423(08)60334-0)

32. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.  
[https://doi: 10.1056/NEJMoa1503747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747)

33. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sultur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN.

Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial.

Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686-700.

[https://doi: 10.1016/S1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8)

34. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). El impacto económico y social del cáncer en España. Madrid: AECC; 2020. Disponible en:

<https://www.contraelcancer.es/sites/default/files/content-file/Informe-Los-costes-cancer.pdf>

35. Neal D. Shore, Alicia K. Morgans, Charles J. Ryan,

Resetting the Bar of Castration Resistance – Understanding Androgen Dynamics in Therapy Resistance and Treatment Choice in Prostate Cancer,

Clinical Genitourinary Cancer, Volume 19, Issue 3, 2021, Pages 199-207,

<https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.08.008>.

36. Gunner C, Gulamhusein A, Rosario DJ.

The modern role of androgen deprivation therapy in the management of localised and locally advanced prostate cancer.

J Clin Urol. 2016 Dec;9(2 Suppl):24-29.

[https://doi: 10.1177/2051415816654048](https://doi.org/10.1177/2051415816654048)

37. SPINA, Catalina

Terapia de privación androgénica y radioterapia para el cáncer de próstata: el mecanismo subyacente a la sinergia terapéutica.

Translational Cancer Research , Norteamérica, 7 de junio de 2018.

<https://tcr.amegroups.org/article/view/22080>

38. Connolly RM, Carducci MA, Antonarakis ES.

Use of androgen deprivation therapy in prostate cancer: indications and prevalence.

Asian J Androl. 2012 Mar;14(2):177-86.

[https://doi: 10.1038/aja.2011.103](https://doi.org/10.1038/aja.2011.103)

39. Pertejo Fernández A, Pinto Marín Á.

Terapia hormonal en cáncer de próstata metastásico.

Rev Cancer. 2023;37(6):302-309.

<http://dx.doi.org/10.20960/revcancer.00047>

40. Sharifi N , Gulley JL , Dahut WL.

Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata. JAMA.

2005;294(2):238–244.

[https://doi:10.1001/jama.294.2.238](https://doi.org/10.1001/jama.294.2.238)

41. Rick FG, Block NL, Schally AV.

An update on the use of degarelix in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer.

Onco Targets Ther. 2013 Apr 16;6:391-402.

[https://doi: 10.2147/OTT.S32426](https://doi.org/10.2147/OTT.S32426)

42. Russell N, Grossmann M.

Management of bone and metabolic effects of androgen deprivation therapy. Urol

Oncol. 2021 Oct;39(10):704-712.

[https://doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.007](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.10.007)

43. Bienz M, Saad F.

Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review.

Bonekey Rep. 2015 Jun 24;4:716.

[https://doi: 10.1038/bonekey.2015.85](https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.85)

44. Corona G, Filippi S, Bianchi N, Dicuio M, Rastrelli G, Concetti S, Sforza A, Maggi M.

Cardiovascular Risks of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. World J Mens Health. 2021 Jul;39(3):429-443.

<https://doi: 10.5534/wjmh.200109>

45. Shim M, Bang WJ, Oh CY, Lee YS, Cho JS.

Androgen deprivation therapy and risk of cognitive dysfunction in men with prostate cancer: is there a possible link?

Prostate Int. 2022 Mar;10(1):68-74.

<https://doi: 10.1016/j.pnil.2021.02.002>

46. Reiss AB, Gulkarov S, Pinkhasov A, Sheehan KM, Srivastava A, De Leon J, Katz AE.

Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: Focus on Cognitive Function and Mood.

Medicina (Kaunas). 2023 Dec 30;60(1):77.

<https://doi: 10.3390/medicina60010077>

47. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM.

Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer.

J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6410-7.

<https://doi: 10.1210/jc.2005-0183>

48. Morote J, Orsola A, Abascal JM, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, Encabo G, Reventos J.

Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression.

J Urol. 2006 May;175(5):1679-83; discussion 1683.

[https://doi: 10.1016/S0022-5347\(05\)00999-7](https://doi: 10.1016/S0022-5347(05)00999-7)

49. Manolagas SC.

Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis.

Endocrine Reviews. 2000;21(2):115–137

<https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0395>

50. Jilka RL.

Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis.

Med Pediatr Oncol. 2003 Sep;41(3):182-5.

[https://doi: 10.1002/mpo.10334](https://doi.org/10.1002/mpo.10334)

51. Frost HM.

Bone's mechanostat: a 2003 update.

Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003 Dec;275(2):1081-101.

[https://doi: 10.1002/ar.a.10119](https://doi.org/10.1002/ar.a.10119)

52. Shevroja E, Cafarelli FP, Guglielmi G, Hans D. DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis.

Endocrine. 2021 Oct;74(1):20-28.

[https://doi: 10.1007/s12020-021-02806-x](https://doi.org/10.1007/s12020-021-02806-x)

53. Siddiqui JA, Partridge NC.

Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement.

Physiology (Bethesda). 2016 May;31(3):233-45.

[https://doi: 10.1152/physiol.00061.2014](https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014)

54. Vanderschueren D, Bouillon R.

Androgens and bone.

Calcif Tissue Int. 1995 May;56(5):341-6.

[https://doi: 10.1007/BF00301598](https://doi.org/10.1007/BF00301598)

55. Bienz M, Saad F.

Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review.

Bonekey Rep. 2015 Jun 24;4:716.

[https://doi: 10.1038/bonekey.2015.85](https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.85)

56. Ru JY, Wang YF.

Osteocyte apoptosis: the roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases.

Cell Death Dis. 2020 Oct 12;11(10):846.

[https://doi: 10.1038/s41419-020-03059-8](https://doi.org/10.1038/s41419-020-03059-8)

57. Jilka RL, O'Brien CA.

The Role of Osteocytes in Age-Related Bone Loss.

Curr Osteoporos Rep. 2016 Feb;14(1):16-25.

[https://doi: 10.1007/s11914-016-0297-0](https://doi.org/10.1007/s11914-016-0297-0)

58. Wu CC, Chen PY, Wang SW, Tsai MH, Wang YCL, Tai CL, Luo HL, Wang HJ, Chen CY.

Risk of Fracture During Androgen Deprivation Therapy Among Patients With Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Front Pharmacol. 2021 Aug 6;12:652979.

[https://doi: 10.3389/fphar.2021.652979](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.652979)

59. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG.

Estrogen and the skeleton.

Trends Endocrinol Metab. 2012 Nov;23(11):576-81.

[https://doi: 10.1016/j.tem.2012.03.008](https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008)

60. Streicher C, Heyny A, Andrukhova O, Haigl B, Slavic S, Schüler C, Kollmann K, Kantner I, Sexl V, Kleiter M, Hofbauer LC, Kostenuik PJ, Erben RG.

Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells.

Sci Rep. 2017 Jul 25;7(1):6460.

[https://doi: 10.1038/s41598-017-06614-0](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06614-0)

61. Holick MF.

Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease.

Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.

[https://doi: 10.1093/ajcn/80.6.1678S](https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S)

62. Jaschke N, Wang A, Hofbauer LC, Rauner M, Rachner TD.  
Late-onset hypogonadism: Clinical evidence, biological aspects and evolutionary considerations.  
*Ageing Res Rev.* 2021 May;67:101301.  
[https://doi: 10.1016/j.arr.2021.101301](https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101301)
63. Maren M, de Jong M, van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen MLG, van den Bergh JP.  
The risk of fragility fractures in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy.  
*Osteoporos Int.* 2024 Nov;35(11):2037-2045.  
[https://doi: 10.1007/s00198-024-07180-8](https://doi.org/10.1007/s00198-024-07180-8)
64. Patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy have increased risk of fractures-a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO).  
*Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):115-125.  
[https://doi: 10.1007/s00198-018-4722-3](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4722-3)
65. Hussain A, Tripathi A, Pieczonka C, Cope D, McNatty A, Logothetis C, Guise T.  
Bone health effects of androgen-deprivation therapy and androgen receptor inhibitors in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021 Jun;24(2):290-300.  
[https://doi: 10.1038/s41391-020-00296-y](https://doi.org/10.1038/s41391-020-00296-y)
66. Leitzmann MF, Rohrmann S.  
Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol.* 2012;4:1-11.  
[https://doi: 10.2147/CLEP.S16747](https://doi.org/10.2147/CLEP.S16747)
67. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, Bray F, Brawley O, Luckenbaugh AN, Mucci L, Morgan TM, Carlsson SV.  
2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *Eur Urol.* 2023 Aug;84(2):191-206.  
[https://doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.021](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021)

68. David K, Devos G, Narinx N, Antonio L, Devlies W, Deboel L, Schollaert D, Eisenhauer A, Cavalier E, Vanderschueren D, Claessens F, Joniau S, Decallonne B. Changes in bone and mineral homeostasis after short-term androgen deprivation therapy with or without androgen receptor signalling inhibitor - substudy of a single-centre, double blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *EBioMedicine*. 2023 Nov;97:104817.  
[https://doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104817](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104817)
69. Kim DK, Lee JY, Kim KJ, Hong N, Kim JW, Hah YS, Koo KC, Kim JH, Cho KS. Effect of Androgen-Deprivation Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Jan 18;8(1):113.  
[https://doi: 10.3390/jcm8010113](https://doi.org/10.3390/jcm8010113)
70. Papaioannou A, Kennedy CC, Cranney A, Hawker G, Brown JP, Kaiser SM, Leslie WD, O'Brien CJ, Sawka AM, Khan A, Siminoski K, Tarulli G, Webster D, McGowan J, Adachi JD. Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2009 Apr;20(4):507-18.  
[https://doi: 10.1007/s00198-008-0720-1](https://doi.org/10.1007/s00198-008-0720-1)
71. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Seibel MJ, Blyth FM, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Creasey HM, Waite LM. Predictors of the rate of BMD loss in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporos Int*. 2013 Jul;24(7):1951-63.  
[https://doi: 10.1007/s00198-012-2226-0](https://doi.org/10.1007/s00198-012-2226-0)
72. Holmes-Walker DJ, Woo H, Gurney H, Do VT, Chipps DR. Maintaining bone health in patients with prostate cancer. *Med J Aust*. 2006 Feb 20;184(4):176-9.  
[https://doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00180.x](https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00180.x)
73. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6410-7.  
[https://doi: 10.1210/jc.2005-0183](https://doi.org/10.1210/jc.2005-0183)

74. Hara T, Nishimoto H, Terakawa T, Okamura Y, Suzuki K, Bando Y, Chiba K, Hyodo Y, Teishima J, Nakano Y, Kuroda R, Miyake H. Temporal declines in bone mineral density and trabecular bone score during androgen deprivation therapy. *J Bone Miner Metab.* 2024 Nov;42(6):668-674.

<https://doi.org/10.1007/s00774-024-01537-z>

75. Lassemillante AC, Doi SA, Hooper JD, Prins JB, Wright OR. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014 Apr;45(3):370-81.

<https://doi.org/10.1007/s12020-013-0083-z>

76. Chen, L., Shuang, H., Qingjian, W. et al. Manejo de la salud ósea en pacientes con cáncer de próstata tratados con endocrinología: resumen de la evidencia. *BMC Urol* 24 , 271 (2024).

<https://doi.org/10.1186/s12894-024-01663-w>

77. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, Encabo G, Reventos J. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology.* 2007 Mar;69(3):500-4.

<https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.11.002>

78. Wallander, M., Axelsson, KF, Lundh, D. et al. Pacientes con cáncer de próstata y terapia de privación androgénica presentan un mayor riesgo de fracturas: un estudio de la cohorte de fracturas y lesiones por caídas en ancianos (FRAILCO). *Osteoporos Int* 30, 115–125 (2019).

<https://doi.org/10.1007/s00198-018-4722-3>

79. Kim DK, Lee HS, Park JY, Kim JW, Ahn HK, Ha JS, Cho KS. Androgen-deprivation therapy and the risk of newly developed fractures in patients with prostate cancer: a nationwide cohort study in Korea. *Sci Rep.* 2021 May 12;11(1):10057.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-89589-3>

80. Van Hemelrijck M, Garmo H, Michaëlsson K, Thorstenson A, Akre O, Stattin P, Holmberg L, Adolfsson J.

Mortality following hip fracture in men with prostate cancer. *PLoS One*. 2013 Sep 27;8(9):e74492.

[https://doi: 10.1371/journal.pone.0074492](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074492)

81. van Oostwaard, MM, Wyers, CE, Driessen, JHM et al. Riesgo de fracturas por fragilidad en hombres con cáncer de próstata tratados con terapia de privación androgénica. *Osteoporos Int* 35 , 2037–2045 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00198-024-07180-8>

82. Gatineau G, Hans D, Hind K. Trabecular Bone Score to Enhance Fracture Risk Prediction and Treatment Strategies in Osteoporosis.

*Semin Musculoskelet Radiol*. 2024 Oct;28(5):539-546.

[https://doi: 10.1055/s-0044-1788886](https://doi.org/10.1055/s-0044-1788886)

83. Eugene V McCloskey, Anders Odén, Nicholas C Harvey, William D Leslie, Didier Hans, Helena Johansson, Reinhard Barkmann, Stephanie Boutroy, Jacques Brown, Roland Chapurlat, Petra JM Elders, Yuki Fujita, Claus-C Glüer, David Goltzman, Masayuki Iki, Magnus Karlsson, Andreas Kindmark, Mark Kotowicz, Norio Kurumatani, Timothy Kwok, Oliver Lamy, Jason Leung, Kurt Lippuner, Östen Ljunggren, Mattias Lorentzon, Dan Mellström, Thomas Merlijn, Ling Oei, Claes Ohlsson, Julie A Pasco, Fernando Rivadeneira, Björn Rosengren, Elisabeth Sornay-Rendu, Pawel Szulc, Junko Tamaki, John A Kanis.

Un metaanálisis de la puntuación del hueso trabecular en la predicción del riesgo de fractura y su Relación con FRAX, *Journal of Bone and Mineral Research* , Volumen 31, Número 5, 1 de mayo de 2016, Páginas 940–948.

<https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>

84. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec;15(6):521-531.

[https://doi: 10.1007/s11914-017-0410-z](https://doi.org/10.1007/s11914-017-0410-z)

85. Popp AW, Meer S, Krieg MA, Perrelet R, Hans D, Lippuner K.  
Bone mineral density (BMD) and vertebral trabecular bone score (TBS) for the identification of elderly women at high risk for fracture: the SEMOF cohort study.  
Eur Spine J. 2016 Nov;25(11):3432-3438.  
[https://doi: 10.1007/s00586-015-4035-6](https://doi.org/10.1007/s00586-015-4035-6)
86. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, Bryce A, Chapin B, Cheng HH, D'Amico AV, Desai N, Dorff T, Eastham JA, Farrington TA, Gao X, Gupta S, Guzzo T, Ippolito JE, Kuettel MR, Lang JM, Lotan T, McKay RR, Morgan T, Netto G, Pow-Sang JM, Reiter R, Roach M, Robin T, Rosenfeld S, Shabsigh A, Spratt D, Teply BA, Tward J, Valicenti R, Wong JK, Shead DA, Snedeker J, Freedman-Cass DA. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Oct;21(10):1067-1096.  
[https://doi: 10.6004/jnccn.2023.0050](https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0050)
87. Casado E, Borque-Fernando A, Caamaño M, Graña J, Muñoz-Rodríguez J, Morote J.  
Multidisciplinary Consensus on the Prevention and Treatment of Osteoporosis and Fragility Fractures in Patients with Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy.  
World J Mens Health. 2022 Jan;40(1):74-86.  
[https://doi: 10.5534/wjmh.210061](https://doi.org/10.5534/wjmh.210061)
88. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM.  
The assessment of fracture risk.  
J Bone Joint Surg Am. 2010 Mar;92(3):743-53.  
[https://doi: 10.2106/JBJS.I.00919](https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00919)
89. Jain RK, Vokes T.  
Dual-energy X-ray Absorptiometry.  
J Clin Densitom. 2017 Jul-Sep;20(3):291-303.  
[https://doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.014](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.014)
90. Anupama S, Lim SY, Bolster MB.

Updates on the Role of DXA in the Evaluation and Monitoring of Osteoporosis.

Curr Rheumatol Rep. 2025 Nov 1;27(1):38.

[https://doi: 10.1007/s11926-025-01205-9](https://doi.org/10.1007/s11926-025-01205-9)

91. Dehghanbanadaki H, Fahimfar N, Aazami H, Mansourzadeh MJ, Noorali S, Yarmohammadi H, Hajivalizadeh S, Sanjari M, Khalagi K, Larijani B, Ostovar A. Bibliometric analysis of publications on trabecular bone score (TBS).

J Diabetes Metab Disord. 2023 Dec 7;23(1):699-708.

[https://doi: 10.1007/s40200-023-01338-7](https://doi.org/10.1007/s40200-023-01338-7)

92. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, Hans D, Muschitz GK, Fahrleitner-Pammer A, Resch H. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. Bone. 2015 Oct;79:259-66.

[https://doi: 10.1016/j.bone.2015.06.007](https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.007)

93. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP.

Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image.

J Bone Miner Res. 2017 Nov;32(11):2319.

[https://doi: 10.1002/jbmr.2176](https://doi.org/10.1002/jbmr.2176)

94. Takuto Hara 1, Hanako Nishimoto 2, Tomoaki Terakawa 1, Yasuyoshi Okamura 1, Kotaro Suzuki 1, Yukari Bando 1, Koji Chiba 1, Yoji Hyodo 1, Jun Teishima 1, Yuzo Nakano 1, Ryosuke Kuroda 3, Hideaki Miyake 1

Temporal declines in bone mineral density and trabecular bone score during androgen deprivation therapy 2024.

[https://doi: 10.1007/s00774-024-01537-z](https://doi.org/10.1007/s00774-024-01537-z)

95. Ning Wang, Yungang Chen, Jindou Ji, Jinlei Chang, Shengwen Yu.

The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta-analysis.

J Orthop Surg Res. 2020 Feb 27;15(1):81.

[https://doi: 10.1186/s13018-020-01603-y](https://doi.org/10.1186/s13018-020-01603-y)

96. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, Marcocci C, Bilezikian JP.  
Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. 2023 Jan;79(1):31-44.  
[https://doi: 10.1007/s12020-022-03208-3](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03208-3)
97. Catherine Handforth a,b, Margaret A Paggiosi b, Richard Jacques c, Fatma Gossiel b, Richard Eastell b, Jennifer S Walsh b, Janet E Brown b. The impact of androgen deprivation therapy on bone microarchitecture in men with prostate cancer: A longitudinal observational study (The ANTELOPE Study). *J Bone Oncol*. 2024 Jun 18;47:100611.  
[https://doi: 10.1016/j.jbo.2024.100611](https://doi.org/10.1016/j.jbo.2024.100611)
98. Gomez, F., Almonacid, H., González-Márquez, M., Bermejo, M., & Stattin, P. (2013). Mortality following hip fracture in men with prostate cancer. *PLoS ONE*, 8(9), e74492.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074492>
99. Durán I, Garzón C, Sánchez A, García-Carbonero I, Pérez-Gracia JL, Seguí-Palmer MÁ, Wei R, Restovic G, Gasquet JA, Gutiérrez L.  
Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours.  
*Clin Transl Oncol*. 2014 Mar;16(3):322-9.  
[https://doi: 10.1007/s12094-013-1077-2](https://doi.org/10.1007/s12094-013-1077-2)
100. Cochran WG. Sampling techniques. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1977
101. Grossmann M, Zajac JD.  
Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: how should the side effects be monitored and treated? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Mar;74(3):289-93.  
[https://doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03939.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03939.x)

102. Compston J.

Bone fragility in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(1):18–20.

103. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, Drake CG, de Bono JS.

Prostate cancer. Lancet. 2016 Jan 2;387(10013):70-82.

[https://doi: 10.1016/S0140-6736\(14\)61947-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61947-4)

104. Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC, Hotte SJ, Winquist E; Cancer Care Ontario Genitourinary Cancer Disease Site Group. Bone Health and Bone-targeted Therapies for Prostate Cancer: a Programme in Evidence-based Care - Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 Jun;29(6):348-355.

[https://doi: 10.1016/j.clon.2017.01.007](https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.01.007)

105. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos BM, Reginster JY, Rizzoli R, Kanis JA. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone. 2015 Sep;78:216-24.

[https://doi: 10.1016/j.bone.2015.05.016](https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016)

106. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Glüer CC, Roux C.

Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. Bone. 2013 Nov;57(1):232-6.

[https://doi: 10.1016/j.bone.2013.07.040](https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.040)

107. Díaz-Curiel M, Espinoza Pineda J. Osteoporosis en el varón en España. Rev Esp Enferm Metab Óseas [Internet]. 2003;12(1):1-3. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-osteoporosis-el-varon-espana-13044994>

108. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, Kantoff PW. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):599-603.  
[https://doi: 10.1210/jcem.87.2.8299](https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8299)
109. Ward KA, Prentice A, Kuh DL, Adams JE, Ambrosini GL. Life course dietary patterns and bone health in later life in a British birth cohort study. *J Bone Miner Res.* 2016;31(6):1167-1176.  
[https://doi:10.1002/jbmr.2798](https://doi.org/10.1002/jbmr.2798)
110. Piot A, Chapurlat RD, Claustrat B, Szulc P. Relationship between sex steroids and bone microarchitecture deterioration in older men: the prospective STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2019;34(10):1783-1793.  
[https://doi:10.1002/jbmr.3746](https://doi.org/10.1002/jbmr.3746)
111. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31(1):209. doi: 10.1007/s00198-019-05184-3. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):801. doi: 10.1007/s00198-020-05303-5
112. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holick MF, Hoffman AR, et al. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1214-1222.  
[https://doi:10.1210/jc.2008-1784](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1784)
113. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, Dawson-Hughes B. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res.* 2014 Nov;29(11):2520-6.  
[https://doi: 10.1002/jbmr.2269](https://doi.org/10.1002/jbmr.2269)

114. Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, Welch MD. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology*. 2006 Jan;67(1):152-5.

[https://doi: 10.1016/j.urology.2005.07.017](https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.07.017)

115. Laurent M, Antonio L, Sinnesael M, Dubois V, Gielen E, Classens F, Vanderschueren D. Androgens and estrogens in skeletal sexual dimorphism. *Asian J Androl*. 2014 Mar-Apr;16(2):213-22.

[https://doi: 10.4103/1008-682X.122356](https://doi.org/10.4103/1008-682X.122356)

116. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, McCloskey EV, Kanis JA, Hans D. Fracture prediction from trabecular bone score is unaffected by anti-resorptive treatment: a registry-based cohort study. *J Clin Densitom*. 2023;26(3):393-400.

[https://doi:10.1016/j.jocd.2023.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2023.01.001).

117. Del Rio Barquero L, Romera M, Pino AM, et al. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):991-999.

[https://doi:10.1007/s00198-012-2008-8](https://doi.org/10.1007/s00198-012-2008-8)

118. Myint ZW, Kunos CA. Bone fracture incidence after androgen deprivation therapy-investigational agents: results from Cancer Therapy Evaluation Program-sponsored early phase clinical trials 2006–2013. *Front Oncol*. 2020;10:1125.

[https://doi:10.3389/fonc.2020.01125](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01125).

119. Blain H, Chavassieux P, Portero-Muzy N, Bonnel F, Canovas F, Chammas M, Maury P, Delmas PD. Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis. *Bone*. 2008 Nov;43(5):862-8.

[https://doi: 10.1016/j.bone.2008.07.236](https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.07.236)

120. Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res*. 2009 Mar;24(3):468-74.

[https://doi: 10.1359/jbmr.081108](https://doi.org/10.1359/jbmr.081108)

121. Slart RHJA, Punda M, Ali DS, Bazzocchi A, Bock O, Camacho P, Carey JJ, Colquhoun A, Compston J, Engelke K, Erba PA, Harvey NC, Krueger D, Lems WF, Lewiecki EM, Morgan S, Moseley KF, O'Brien C, Probyn L, Rhee Y, Richmond B, Schousboe JT, Shuhart C, Ward KA, Van den Wyngaert T, Zhang-Yin J, Khan AA; International Working Group on DXA Best Practices. Updated practice guideline for dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025 Jan;52(2):539-563.

[https://doi: 10.1007/s00259-024-06912-6](https://doi.org/10.1007/s00259-024-06912-6)

122. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon: IARC; 2022 [cited 2026 Jan 28]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>

123. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023 [Internet]. Madrid: SEOM; 2023 [cited 2026 Jan 28]. Available from: <https://seom.org/>

124. Euskal Estatistika Erakundea – Instituto Vasco de Estadística (Eustat). Estadística de Defunciones. Informe de Mortalidad 2023 [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Eustat; 2024 [cited 2026 Jan 28]. Available from:

[https://www.euskadi.eus/informacion/registros\\_mortalidad/web01-a3regepi/es/](https://www.euskadi.eus/informacion/registros_mortalidad/web01-a3regepi/es/)