

Tesis doctoral

**Efecto precoz de la deprivación
androgénica sobre la sarcopenia.
Valoración de la masa muscular
mediante TC y DEXA**

Juan E. Bestard Vallejo

El **Dr. Juan Morote Robles**, profesor titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA,

que el trabajo titulado “**Efecto precoz de la deprivación androgénica sobre la sarcopenia. Valoración de la masa muscular mediante TC y DEXA**” se ha realizado bajo su dirección y reúne los requisitos científicos necesarios para ser defendido como tesis doctoral.

Y para que así conste, firma este certificado

Barcelona, a 23 de julio de 2012.

Juan Morote Robles

Agradecimientos

- Al Dr. Juan Morote por su empeño en que este trabajo viera la luz a pesar de las dificultades.
- A los Dres. Juan Palou y Alberto Prats por sus ideas y su colaboración en el diseño del estudio.
- A Javier Villacampa por su colaboración en el apartado de estadística.
- A Joan Nistal por el cuidado en la recogida de los datos y en el trato con los pacientes. Sin él, sin duda, no se podría haber llevado a cabo este proyecto.
- Al servicio de Urología del Hospital Vall d'Hebron entre los años 2004 y 2009, tanto a los adjuntos como a los residentes, por haberme ayudado a formar como especialista.
- A mi familia, y especialmente a mi madre, por los sacrificios que han tenido que llevar a cabo para permitirme estudiar Medicina. Este trabajo representa el final del camino que iniciamos hace tantos años.

INDICE

I.	INTRODUCCION	9
1.	Adenocarcinoma prostático	9
1.1.	Aspectos epidemiológicos y etiológicos	9
1.2.	Metodología diagnóstica	13
1.3.	Metodología para el estadiaje de la extensión local y la diseminación a distancia	16
1.4.	Tratamiento	19
2.	Tratamiento de privación androgénica	24
2.1.	Bases del tratamiento de privación androgénica	24
2.2.	Modalidades de tratamiento de privación androgénica	25
3.	Efectos adversos del tratamiento de privación androgénica	31
3.1.	Calidad de vida y esfera sexual	31
3.2.	Función neurocognitiva	33
3.3.	Sofocos	34
3.4.	Ginecomastia y mastodinia	36
3.5.	Anemia	37
3.6.	Pérdida de masa ósea	39
3.7.	Efectos adversos cardiovasculares	40
3.8.	Efectos sobre la composición corporal y la fuerza	42
II.	HIPOTESIS Y OBJETIVOS	51
1.	Objetivo primario	52
2.	Objetivos secundarios	52
III.	MATERIAL Y METODOS	53
1.	Diseño del estudio	53
2.	Pacientes	54
3.	Métodos y mediciones	56
3.1.	Examen físico	56
3.2.	Evaluación del tamaño muscular medido mediante TC	56
3.2.	Evaluación de la composición corporal	57
3.3.	Evaluación de la fuerza	58

3.4.	Evaluación del estado funcional	59
3.5.	Evaluación subjetiva del bienestar y fatiga	60
3.6.	Evaluación de los perfiles analíticos	62
3.7.	Evaluación de la tensión arterial	63
4.	Estudio estadístico	64
IV.	RESULTADOS	65
1.	Características de la muestra	65
2.	Resultados de variaciones en el volumen y área muscular medidos mediante TC	67
3.	Resultados de variaciones en la composición corporal medida mediante peso, IMC y DEXA	69
4.	Comparación entre las variaciones de masa muscular de ambos muslos medidas mediante DEXA y mediante TC	75
5.	Resultados de variaciones en la fuerza	80
6.	Resultados de variaciones en el estado funcional	84
7.	Resultados de variaciones en la fatiga y calidad de vida	85
8.	Resultados de variaciones en los perfiles analíticos	98
8.1.	Panel básico	98
8.2.	Panel hormonal	104
8.3.	Panel de lesión muscular	109
8.4.	Panel para la evaluación del síndrome metabólico	118
9.	Resultados de variaciones en la tensión arterial	124
10.	Correlaciones del volumen del muslo dominante con el resto de parámetros	126
11.	Correlaciones del volumen del muslo no dominante con el resto de parámetros	130
12.	Correlaciones del área del músculo recto-femoralis dominante con el resto de parámetros	134

13. Correlaciones del área del músculo recto-femoralis no dominante con el resto de parámetros	138
14. Correlaciones de la masa magra corporal total con el resto de parámetros	142
15. Correlaciones de la masa magra del muslo dominante con el resto de parámetros	146
16. Correlaciones de la masa magra del muslo no dominante con el resto de parámetros	151
V. DISCUSION	157
VI. CONCLUSIONES	183
VII. ABREVIATURAS	185
VIII. APENDICE I	187
IX. APENDICE II	191
X. BIBLIOGRAFIA	193

I. INTRODUCCION

1. ADENOCARCINOMA PROSTATICO

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Y ETIOLOGICOS

El adenocarcinoma prostático (ADKp) es el tumor hormonodependiente más frecuente [1] y en los Estados Unidos constituye la neoplasia maligna no dermatológica más frecuentemente diagnosticada, con una mortalidad de 25 por cada 100.000 habitantes [2]. En ese país uno de cada 6 varones será diagnosticado de ADKp a lo largo de su vida, siendo la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en esa región (13% del total) [3].

En España se trata de la segunda neoplasia maligna más frecuente en hombres, con una incidencia de 45 casos por cada 100.000 habitantes en el año 1998 (sólo superada por el cáncer de pulmón). Es igualmente la tercera causa de muerte por cáncer en hombres, con una tasa de 22,9 casos por cada 100.000 habitantes en 1996 (Tabla 1) [4].

		Todas las edades	
		Hombres	Mujeres
1º	Pulmón	15.432	Mama 5.663
2º	Colorrectal	6.448	Colorrectal 5.184
3º	Próstata	5.448	Tum. mal definidos 2.629
4º	Estómago	3.741	Estómago 2.340
5º	Tum. mal definidos	3.300	Páncreas 1.920
6º	Vejiga	3.189	Pulmón 1.876
7º	Páncreas	2.069	Útero 1.800
8º	Cav. bucal y faringe	1.833	Ovario 1.755
9º	Laringe	1.768	Leucemias 1.255
10º	Hígado primario	1.722	LNH 1.101
11º	Leucemias	1.608	Encéfalo 959
12º	Esófago	1.553	Vesícula 904
13º	LNH	1.234	Mieloma 784
14º	Encéfalo	1.224	Vejiga 720
15º	Riñón	1.097	Hígado primario 649

Tabla 1. Defunciones en España en el año 1996 por diferentes tipos de cáncer (adaptado de López-Abente et al.) [4].

Estas tasas de incidencia y mortalidad se encontraban por debajo de la media de la Unión Europea, donde en 1996 se describía una incidencia de 68 casos por cada 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad cáncer específica de 25,5 casos por cada 100.000 habitantes [4]. Sin embargo, diferentes factores como el envejecimiento de la población o la aplicación cada vez más extendida de las pruebas de cribaje han propiciado que en los últimos 15 años se haya incrementado de forma dramática el número de casos diagnosticados de ADKp. Según las Guías de la Sociedad Europea de Urología de 2011, en Europa es ya la neoplasia sólida más frecuentemente diagnosticada en hombres (214 por cada 100.000 habitantes) y la segunda causa de muerte por cáncer en ese sexo [5].

Dentro de la Unión se producen no obstante diferencias significativas en cuanto a la incidencia, presentando los países nórdicos como Finlandia o Suecia tasas de incidencia y mortalidad mucho más altas que los países mediterráneos como España o Grecia [5].

A nivel mundial existen también marcadas diferencias entre territorios. Se sabe que la incidencia es muy alta entre los afroamericanos residentes en Estados Unidos, y que en cambio resulta ser extremadamente baja entre los habitantes del Asia oriental. En el año 2000 en Shanghai la incidencia fue sólo de 3 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que en zonas más desarrolladas como Hong Kong, Japón o Singapur resultaban algo más altas (entre 10 y 17 casos por cada 100.000 habitantes) pero sin alcanzar nunca las tasas de occidente [6].

Entre las diferentes provincias españolas, en cambio, las tasas de incidencia y mortalidad no difieren en gran medida, presentando en Catalunya durante el período 1995-96 una incidencia de 29,4 casos por cada 100.000 habitantes. En este período figuraba como la 4ª causa de muerte por cáncer después del pulmón, colon y estómago, mientras que en el año 2000 ya figuraba como la 2ª causa de muerte por cáncer, sólo por detrás del cáncer de pulmón [7].

La etiología del ADKp es compleja, habiéndose detectado factores tanto endógenos como exógenos relacionados con la enfermedad. De entre los factores endógenos, la edad sería sin duda el principal de ellos. El ADKp es el cáncer que se diagnostica en pacientes de mayor edad: el 90% de los pacientes presentan más de 65 años en el momento del diagnóstico y la mayoría de fallecimientos se producen en edades superiores a los 75 años. El diagnóstico antes de la cuarta década de la vida es excepcional [4].

La relación de esta patología con la edad se evidencia también en los diferentes valores de incidencia según grupos de edad en nuestro país. Así, si en la franja de edad entre los 45 y 54 años la incidencia era sólo de 5,8 casos por cada 100.000 habitantes, ésta aumentaba a 51,5 casos por cada 100.000 habitantes entre los 55 y 64 años, y alcanzaba cifras de 277,3 casos por cada 100.000 habitantes por encima de los 75 años. [8]. El progresivo incremento de la esperanza de vida en las sociedades occidentales, juntamente con el uso cada vez más extendido de pruebas de diagnóstico precoz, hace esperar que el ADKp sea un problema cada vez más prevalente en este medio [9].

A parte de la edad, la raza ha sido considerada desde hace tiempo como otro factor implicado en la génesis de esta enfermedad: las mayores tasas de incidencia se dan entre los afroamericanos residentes en Estados Unidos, mientras que las más bajas se detectan entre los varones orientales. En un estudio en el que se practicó de forma sistemática la autopsia a pacientes mayores de 50 años de diferentes nacionalidades se demostró como la incidencia de ADKp asintomático era mayor en los pacientes afroamericanos (36,9%), seguidos de los americanos caucásicos (34,6%) y de los colombianos (31,5%), mientras que en los pacientes japoneses dicha incidencia descendía al 20,5%, independientemente de que residieran en Japón o en los Estados Unidos [10]. Estas diferencias raciales no se reflejan sin embargo a la hora de evaluar otros factores. En un reciente metaanálisis no se hallaron diferencias significativas en la supervivencia al compararse los pacientes de raza blanca y de raza negra afectos de ADKp. No obstante, estos últimos presentaban una menor edad al diagnóstico, un

menor intervalo entre diagnóstico y progresión, unos niveles mayores de PSA (antígeno específico prostático) y unos niveles menores de Hb (hemoglobina) plasmática comparados con los de raza blanca [11].

Esta mayor predisposición de la raza negra a sufrir la enfermedad se había supuesto asociada durante mucho tiempo a unos mayores niveles de T plasmática. Sin embargo, en 1992 Ross et al. [12] compararon los niveles de T (testosterona) en un grupo de voluntarios sanos de raza negra, caucásica y asiáticos japoneses, sin encontrar diferencias significativas entre ellos. Lo que sí describía este estudio era que tanto los voluntarios de raza blanca como los de raza negra presentaban unos niveles más altos de 3-alfa-17-beta-androstanediol glucurónido (25% y 31% más que los japoneses) y de androsterona glucurónido (41% y 50% más que los japoneses), ambos marcadores de la actividad de la hormona 5-alfa-reductasa.

Es también conocido el riesgo familiar de desarrollar ADKp. En un estudio en el que se compararon 691 pacientes con la enfermedad y 640 controles sanos se demostró que el 15% de los diagnosticados tenían padres o hermanos afectados de la enfermedad frente a sólo el 8% de los pacientes sanos. Dicha diferencia preveía un riesgo 2 veces mayor de desarrollar la enfermedad si el paciente tenía un familiar de primer grado afecto, siendo este riesgo 5 veces mayor si se tenían 2, y hasta 11 veces mayor si el número de familiares eran 3 [13].

Un estudio más reciente coincide en estos datos, estableciendo un riesgo 2,5 veces mayor ante la presencia de un familiar afecto, y 3,5 veces mayor ante la presencia de 2. Los pacientes que presentaban familiares afectados se caracterizaban igualmente por diagnosticarse en edades inferiores a los 60 años [14].

Sin embargo, sólo un 9% del total de casos constituyen verdaderos ADKp hereditarios, definiéndose estos como aquellos que presentan 3 o más familiares afectados o por el hecho de presentar 2 familiares diagnosticados con edades inferiores a 55 años. En estos casos el tumor tendía a aparecer entre 6 y 7 años antes que en el resto, pero sin presentar otras características diferenciales [15].

Si bien edad, la raza y la herencia son los únicos factores de riesgo bien establecidos hoy en día, existen otros muchos factores que han intentado relacionarse con el desarrollo esta patología. Como ya se ha apuntado anteriormente, es conocida desde hace tiempo la relación entre el ADKp y la T: se ha demostrado que la administración de niveles suprafisiológicos de dicha hormona en ratas induce la aparición de la enfermedad, mientras que la castración en las primeras décadas de la vida disminuye el riesgo de aparición [6].

Un metaanálisis publicado en 2000 que revisaba los estudios publicados hasta el momento sobre el riesgo hormonal de padecer ADKp indicaba que los hombres con niveles séricos de T o de IGF1 (factor de crecimiento insulínico, tipo I) en los cuartiles más altos tenían un riesgo 2,34 veces mayor de desarrollar la enfermedad. No parecían constituir en cambio un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad la presencia de valores altos de la DHT (dihidrotestosterona) o de estradiol. El único estudio multivariado que valoraba los niveles de SHBG (globulina ligadora de hormonas sexuales) parecía demostrar una relación inversa entre los valores de esta hormona y el riesgo de desarrollar la enfermedad [16].

Con la incorporación de la biología molecular son muchos los estudios que han intentado asociar la mutación de diferentes genes con el desarrollo del ADKp. Entre ellos podemos destacar los genes supresores de tumores BRCA2 y Rb1, ambos en el brazo largo del cromosoma 13 [17], y el gen CDKN1, un supervisor del ciclo celular situado en el brazo corto del cromosoma 27, que actuaría como un gen supresor de tumores. El polimorfismo de un solo nucleótido en la posición 79 de este gen (C/T) ha demostrado estar asociado de forma significativa con el desarrollo del ADKp en edades inferiores a 65 años [18].

Otros polimorfismos relacionados con el ADKp son los de los genes que codifican proteínas reguladoras del metabolismo de los estrógenos. Si bien los niveles elevados de esta hormona no han demostrado estar asociados al desarrollo del ADKp, sí que un estudio hecho con pacientes japoneses demostró la relación directa entre el desarrollo de la enfermedad y algunos polimorfismos en varios de estos genes: CYP19 aromataasa, Receptor de estrógenos alfa y Catecol-O-Metiltransferasa. Estos polimorfismos consistían también en cambios de un solo nucleótido, y la progresiva asociación de varios de ellos comportaba un aumento también progresivo en el riesgo de padecer la enfermedad [19].

Otras líneas de investigación que siguen abiertas a este respecto son las que estudian el papel que desempeñan el déficit de función de las telomerasa, los factores de crecimiento y los genes respondedores al estrés en el desarrollo y progresión del ADKp [20].

Por último, desde que a principios de los 90 un metaanálisis relacionara el riesgo de padecer ADKp con una mayor ingesta de grasas saturadas, la dieta ha sido un factor que se ha intentado relacionar en muchas ocasiones con esta patología [21]. Los resultados de este metaanálisis coinciden con otros estudios posteriores como el de Whittemore et al. [22], que describe como esta asociación resulta más significativa en el grupo de asiático-americanos que entre caucásicos y negros. Describe también como entre los asiático-americanos nacidos fuera de los Estados Unidos el riesgo de padecer la enfermedad aumenta de forma independiente con las grasas saturadas ingeridas y también con los años de residencia en Norteamérica.

La asociación entre el ADKp y los ácidos grasos insaturados ha sido recientemente descrita en otro estudio que relaciona su aparición con la ingesta en la dieta del ácido alfa-linoléico, un ácido graso de la familia de los omega 3 que se encuentra en pescados, aceite de linaza, hortalizas de hoja verde y cereales. Dicho metaanálisis analiza 9 estudios de casos y controles, asociando un riesgo relativo 1,7 veces mayor de padecer la enfermedad en pacientes con una elevada ingesta de este aceite en la dieta [23].

En cambio, los estrógenos naturales (básicamente derivados de la soja) han sido postulados como un posible factor protector, demostrándose entre los japoneses unos niveles de isoflavonoides en sangre de 7 a 110 veces mayor que los habitantes de Finlandia, uno de los países con mayor incidencia de la enfermedad [24]. Otro factor preventivo serían los licopenos, carotenoides contenidos en el tomate que actuarían como antioxidantes y que, en un metaanálisis que recogía 11 estudios de casos y controles y 10 estudios de cohortes, han demostrado tener un cierto efecto protector sobre el ADKp [25].

1.2. METODOLOGIA DIAGNOSTICA

Hasta la década de los 90 el tacto rectal y la ecografía transrectal eran las dos únicas herramientas que permitían detectar el ADKp. Con la aparición del PSA como test de despistaje éste se ha convertido en el principal método para detectar el ADKp asintomático. Actualmente se incluyen en el programa de detección precoz todos aquellos varones entre los 50 y los 80 años con buena calidad de vida, así como aquellos entre 40 y 50 años que sean de raza negra o que presenten antecedentes familiares de la enfermedad. La presencia de clínica del tracto urinario bajo como hematuria o hemospermia también serían criterios de inclusión [3].

El **tacto rectal** se trata del método más económico y sencillo para diagnosticar un ADKp. Un tacto rectal sospechoso es criterio absoluto de realizar una biopsia, y en un 18% de los casos el ADKp se detectará únicamente mediante este método. Sin embargo, el metaanálisis de Hoogendam et al. de 1999 [26] les otorga una especificidad del 71%, pero una sensibilidad sólo del 68%.

La **ecografía transrectal** es también otra prueba diagnóstica de utilidad. Teóricamente los ADKp se visualizarían como nódulos hipoecogénicos en la periferia prostática. En la práctica, sin embargo, muchos de estos tumores son isoecogénicos, y dicha prueba aporta poca información cuando el tacto rectal y PSA resultan negativos. El mismo estudio de Hoogendam et al. le atribuye una especificidad del 61% y una sensibilidad del 73% [26].

Esta baja rentabilidad diagnóstica hace que hoy en día el tacto rectal y la ecografía transrectal se complementen con la determinación de **PSA sérico**. Esta molécula fue identificada por primera vez por Hara M et al. en 1971 y se trata de una glicoproteína que se sintetiza en el epitelio ductal y en los acinos prostáticos, y se encuentra en el tejido prostático normal, hiperplásico y tumoral de la próstata. Al plasma sanguíneo llega por difusión desde las células luminares a través de la membrana basal epitelial y el estroma prostático. Hasta hace poco se consideraban niveles fisiológico aquellos entre 0 y 4 ng/mL [27]. Sin embargo, en un reciente estudio con pacientes jóvenes que presentaban niveles de PSA sérico entre 2 y 4 ng/mL se detectó ADKp en la biopsia en un 25% de los casos, por lo que los niveles fisiológicos se encuentran cada vez más ligados a la franja de edad de los pacientes [28].

En el plasma el PSA se puede encontrar de forma libre (5-50% del total) o formando complejos con diferentes inhibidores plasmáticos como la alfa-1-antitripsina y la alfa-2-macroglobulina [29].

Como variable independiente la determinación del PSA sérico se considera más eficaz que el tacto rectal y la ecografía transrectal en la detección del ADKp. Sin embargo, el mayor inconveniente que presenta la utilización del PSA sérico como marcador es que se puede considerar una molécula específica de órgano, pero no de tumor, lo cual le confiere una baja especificidad. El mismo estudio de Hoogendam et al. atribuye a unos niveles de PSA superiores a 4 ng/mL una sensibilidad del 91%, pero una especificidad de sólo el 36%. Con unos niveles de PSA superiores a 10 ng/mL la especificidad asciende hasta el 67%, si bien la sensibilidad disminuye hasta el 77% [26].

Actualmente las guías clínicas recomiendan la combinación de los 3 métodos, obteniéndose así tasas de detección de ADKp en la biopsia de entre el 68 y el 76% [30].

Para aumentar la rentabilidad de las biopsias prostáticas en pacientes con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/mL se han propuesto varias determinaciones complementarias a esta técnica. Uno de ellos ha sido la densidad de PSA, término introducido por Benson et al. para corregir el nivel de PSA en función del tamaño prostático. La densidad de PSA se define como el cociente entre el PSA total sérico (ng/mL) y el volumen prostático medido mediante ecografía transrectal (cm³) [31]. Teóricamente permite diferenciar mejor entre HBP (hiperplasia benigna de próstata) y ADKp en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/mL y tacto rectal negativo: en esta franja los pacientes con una densidad $\geq 0,15$ ng/mL/cm³ presentarían una mayor probabilidad de sufrir ADKp [32]. Sin embargo otros autores como Catalona et al. son críticos con la utilización de este cociente, ya que en un estudio multicéntrico llevado a cabo por ellos se determinó cómo hasta la mitad de los casos no eran diagnosticados si se utilizaba dicho punto de corte [33].

La velocidad de PSA es otro concepto que intenta aumentar la rentabilidad diagnóstica de esta molécula. Introducido por Carter et al. [34], se basa en el incremento de la concentración de PSA en función del tiempo, teóricamente mayor en el ADKp que en la HBP. Se calcula mediante la fórmula abajo indicada, donde el tiempo se expresa en años y PSA 1, 2 y 3 son las tres mediciones de PSA en un periodo de 2 años (Figura 1). Carter et al. establecieron que una velocidad superior a 0,75 ng/mL/año implicaba una sensibilidad del 72% y una especificidad del 95% para la detección de ADKp en la biopsia. Otros estudios posteriores demostraron sin embargo que la velocidad del PSA no aportaba información adicional a la determinación de PSA sérico, por lo que su utilización no es avalada por las guías clínicas actuales [5].

$$1/2 \times \left(\frac{\text{PSA2}-\text{PSA1}}{t} + \frac{\text{PSA3}-\text{PSA2}}{t} \right)$$

Figura 1. Análisis de la velocidad de PSA (adaptado de Carter et al.)[34].

Desde que Christensson et al. demostraran que el porcentaje de PSA libre es superior en pacientes con HBP que en aquellos con ADKp, este ha sido otro parámetro que se utiliza de forma paralela al PSA total. Si bien se desconoce exactamente el motivo de esta variación, se hipotetiza con que ésta podría ser debida a diferentes mecanismos de producción de la alfa-1-antiquimotripsina en el tejido hiperplásico y en el tejido maligno. Se acepta que el PSA libre logra una mejor discriminación entre ADKp y HBP que el PSA total cuando es aplicado a pacientes con un PSA total inferior a 10 ng/mL, ya que por encima de este dintel el aumento de la especificidad se produce a expensas de una notable disminución de la sensibilidad. Se estima que la biopsia prostática de un paciente con PSA entre 4 y 10 ng/mL y una ratio de PSA libre/PSA total inferior al 20% obtendría una sensibilidad del 88% y una especificidad de hasta el 50% [35].

Los tumores prostáticos diagnosticados exclusivamente por una elevación del PSA se enmarcarían en la clasificación TNM como cT1c. Hoy en días el 50% de ADKp se diagnostican en este estadio y, aunque un 11-26% se traten de tumores insignificantes (aquellos de grado bajo y que ocupan menos de un 5% del volumen prostático), en un 18-49% se tratan de tumores ya localmente avanzados [36].

La introducción del PSA ha sido el responsable de un importante incremento en la incidencia de la enfermedad durante los últimos 15 años, así como también una disminución de la edad media de los pacientes al diagnóstico y de los casos que debutaban como metastáticos [3]. Si analizamos la incidencia y tasas de mortalidad por esta causa en los Estados Unidos veremos como los casos diagnosticados aumentaron de 85.000 en 1985 hasta 317.100 en 1996, si bien los fallecimientos por esta causa aumentaron en un porcentaje mucho menor (35.000 en 1985 frente 41.400 en 1996) [37].

En el año 2009 se publicó un estudio sobre 162.243 hombres entre 50 y 74 años a los que se les ofrecía de forma randomizada llevar a cabo o no determinaciones de PSA sérico. Este estudio demostró que durante un tiempo medio de seguimiento de 9 años el riesgo relativo de muerte por ADKp en el grupo sometido a despistaje se redujo de forma significativa en un 20%, si bien era necesario tratar 49 pacientes para evitar 1 muerte por ADKp [38].

Si bien los métodos anteriormente descritos pueden ayudarnos a la hora de cribar los pacientes con un posible ADKp, la confirmación de esta patología se realiza en último término mediante la realización de una **biopsia prostática ecoguiada** con aguja de 18 G. Antiguamente se solían realizar 3 tomas de biopsia de cada lóbulo, pero posteriormente se comprobó como la toma de entre 13 y 18 cilindros aumentaba la detección de tumores en un 35% sin aumentar de forma significativa la morbilidad asociada [39].

Estos tumores se identifican en un 98% en la periferia prostática, localizándose sólo un 2% en la zona transicional, que no debería ser biopsiada en primera instancia. Tras una primera biopsia negativa la mayoría de autores están de acuerdo si persiste la sospecha en repetir una segunda biopsia, que puede detectar entre un 10 y un 35% de tumores [40]. Sin embargo no existe un consenso sobre la rentabilidad de terceras o cuartas biopsias a la hora de diagnosticar nuevos tumores. Actualmente esta operación se suele realizar previa anestesia local de las bandeletas neurovasculares, siendo esta de aplicación sencilla y demostrando en la mayoría de estudios ventajas respecto a la utilización de placebo o gel anestésico endorrectal [5].

La clasificación de Gleason es hoy en día la más utilizada para determinar el grado tumoral. Para llevar a cabo dicha gradación es necesaria una muestra biopsica (no se puede hacer sobre citología), siendo el grado la suma de los 2 patrones más frecuentes que se observen (de 2 a 10). Si sólo hay un patrón el grado se dobla, debiéndose tener en cuenta todos los patrones visibles, incluidos aquellos que ocupan menos del 5% de la biopsia. Grados de Gleason inferiores a 5 no deberían informarse en la biopsia de próstata, sólo en la resección transuretral.

1.3. METODOLOGIA PARA EL ESTADIAJE DE LA EXTENSION LOCAL Y LA DISEMINACION A DISTANCIA

En el ADKp la presencia de extensión tanto a nivel local (invasión del tejido periprostático) como sistémico (ya sea por vía linfática o hematológica) va a condicionar de forma importante las posibilidades terapéuticas y el pronóstico de la enfermedad.

La clasificación más utilizada hoy en día para determinar la extensión del ADKp es la TNM propuesta en el año 2002 y revisada en el año 2009, que diferencia en 3 grados según esta sea a nivel local, por vía linfática o por vía hematológica (Tabla 2).

Clasificación TNM 2009
Categoría T: extensión local
<p>Tx: Tumor no clasificable T0: Sin evidencia de tumor T1: ADKp incidental. Se trata de un cáncer clínicamente inaparente, no palpable ni visible por técnicas de imagen. T1a: Carcinoma incidental focal. Se trata de un hallazgo histológico incidental en $\leq 5\%$ del tejido muestreado. T1b: Carcinoma incidental difuso. También es un hallazgo incidental pero presente en $>5\%$ de la muestra. T1c: Tumor detectado por biopsia como consecuencia del aumento del PSA. T2: ADKp organoconfinado. En este caso es palpable y/o visible por técnicas de imagen. La invasión de la cápsula sin extensión extracapsular se considera T2. T2a: Afectación de menos de la mitad de un solo lóbulo. T2b: Afectación de más de la mitad de un solo lóbulo. T2c: Afectación de ambos lóbulos. T3: Extensión tumoral extracapsular. T3a: Extensión extracapsular sin afectación de vesículas seminales. T3b: Afectación de vesículas seminales. T4: Cáncer localmente avanzado, que invade estructuras adyacentes como el cuello vesical, recto, etc.</p>
Categoría N (afectación ganglios regionales)
<p>Nx: No se puede clasificar N0: No afectación. N1: Afectación de ganglios linfáticos regionales (si son inferiores a 2 mm se consideran pN1mi).</p>
Categoría M (Metástasis a distancia)
<p>Mx: No se puede clasificar M0: Ausencia de metástasis. M1: Presencia de metástasis: M1a: Adenopatías extrarregionales. M1b: Metástasis óseas. M1c: Otras.</p>

Tabla 2. Clasificación TNM para el estadiaje del ADKp (adaptado de Heidenreich et al.)[5].

Igual que para realizar el diagnóstico, el tacto rectal ha sido desde antaño el principal método para determinar la **extensión local** del ADKp. Se sabe sin embargo que el tacto rectal suele infraestimar la invasión extraprostática, habiéndose demostrado una correlación inferior al 50% entre el estadio clínico por tacto rectal y el estadio anatomopatológico final [41].

Desde finales de los 80 se sumó a este examen la ecografía transrectal con transductor de 7,5 MHz, si bien un estudio ha demostrado no ser superior al tacto rectal para determinar la extensión, y sólo ofrece cierta utilidad en los tumores localizados en la zona posterior [42]. La determinación de PSA sérico puede tener cierta utilidad en el estudio de extensión local, pues se sabe que éste aumenta en los tumores localmente avanzados, aunque con unas tasas de especificidad bastante bajas [5].

Tampoco la RNM (resonancia nuclear magnética) ni la TC (tomografía computerizada) han demostrado tener suficiente fiabilidad para determinar la extensión local del ADKp, si bien la RNM con coil endorrectal o el uso asociado de espectroscopia sí que parecen poderla predecir de forma más fiable [43]. La RNM por su parte ha demostrado ser especialmente útil a la hora de determinar la afectación de las vesículas seminales (estadio cT3b) y ha hecho prescindible la biopsia por punción de las mismas en el caso en que existían una ecografía o un tacto rectal sugestivos [44].

El hecho de que ninguna prueba pueda predecir de forma fehaciente la presencia de tumor extracapsular hace que en la práctica clínica se utilicen nomogramas en los que, combinando varios factores (PSA sérico, grado de Gleason, número de biopsias positivas...) se determine de forma más fiable cuál sería la probabilidad de extensión local [45].

Para determinar la **extensión linfática** del ADKp existen también múltiples herramientas disponibles, aunque, como veremos, ninguna hoy en día es suficientemente fiable para evitar la linfadenectomía en caso de sospecha.

El estadio clínico local nos puede ya orientar sobre una posible afectación linfática: es sabido que la incidencia de presentar afectación ganglionar en pacientes con estadio cT1c es del 1% [46], mientras que esta aumenta hasta un 8% en los pacientes con estadio cT2 (si bien series históricas establecían esta incidencia en un 15%) [47]. Series más antiguas que valoraban esta incidencia en pacientes con estadio cT3 elevaban esta afectación hasta el 50% [48].

También al grado de Gleason y el PSA se han descrito como un factor predictivo de metástasis ganglionares, siendo el riesgo de afectación linfática del 62-93% en pacientes con Gleason 8-10 [45]. Es sabido además que el valor de PSA previo a la cirugía se correlaciona de forma directa con un mayor riesgo de afectación linfática: en pacientes con PSA entre 20 y 50 ng/ml éste sería del 22%, mientras que en pacientes con PSA superiores a 50 ng/mL el riesgo aumentaría hasta un 38% [49]. Recientemente, el número de cilindros afectados en la biopsia ha sido descrito como la variable independiente más influyente en cuanto a la predicción de afectación ganglionar, por encima del resto de variables antes mencionadas [50].

Analizando todas estas variables se han creado diferentes nomogramas que permiten prever la afectación ganglionar de estos pacientes. El nomograma de Partin es el más conocido, el cual se publicó a raíz de analizar el grado de Gleason, el estadio clínico y el PSA prequirúrgico en un grupo de 4.133 pacientes [51].

Las pruebas de imagen disponibles hoy en día no aportan grandes beneficios a la estadificación linfática de la enfermedad. En una revisión de mediados de los 90 en el que se analizaban 25 trabajos que estudiaban la utilidad de distintas técnicas [52] se concluyó que tanto la TC como la RNM presentaban una baja sensibilidad (36%) pero una alta especificidad (97%) en ADKp de alto riesgo según la clasificación de d'Amico et al. En ambas pruebas se toman como patológicos los ganglios redondos > 0,8 cm o bien lo ovalados de diámetro menor > 1 cm. Si existen dudas se puede plantear hacer una PAAF de los ganglios, pero a sabiendas de que la tasa de falsos negativos asciende hasta el 40%.

El uso de la inmunogammagrafía y de la tomografía de emisión de positrones con colina han sido igualmente estudiados, si bien se consideran aún técnicas experimentales [53][54].

Así pues, no existe actualmente ninguna prueba que ofrezca suficientes garantías diagnósticas para poder evitar la disección ganglionar. Únicamente una linfadenectomía extendida o bien la técnica del ganglio centinela permiten un correcto estadiaje ganglionar, ya que una disección centrada solamente en la fosa obturatriz puede obviar hasta el 50% de los ganglios positivos. Según el nomograma de Partin se asume que sólo en ADKp estadio \leq cT2 con Gleason 6 y PSA < 20 las posibilidad de tener afectación ganglionar es inferior al 10% y por tanto no sería necesario llevar a cabo linfadenectomía de estadiaje [51].

Sí que existen en cambio métodos fiables que permiten predecir la **diseminación hematogena** del ADKp. Ésta fue objetivada en el 35% las necropsias de un grupo 1589 pacientes afectos de ADKp, siendo el hueso el lugar de elección (Tabla 3) [55]:

Hueso	90%
Pulmón	46%
Hígado	25%
Pleura	21%
Suprarrenales	13%

Tabla 3. Porcentaje de afectación de los principales órganos en el cáncer de próstata metastático (adaptado de Bubendorf et al.) [55].

La determinación de fosfata alcalina sérica ha demostrado tener una correlación con la afectación ósea metastática y, junto con una clínica de dolores óseos, puede ser el primer signo de alerta ante tal eventualidad [56]. Unos niveles elevados de esta molécula pueden indicar la presencia de diseminación ósea hasta en el 70% de los casos y, a diferencia del PSA, esta molécula sí demuestra una correlación estadística con la carga metastática ósea. No obstante, la determinación de PSA sérico sigue siendo útil para establecer dicha afectación: unos valores de PSA > 100 ng/mL suponen un valor predictivo positivo del 100% para la presencia de diseminación ósea [57].

La gammagrafía ósea con Tecnecio 99 metaestable se considera la prueba de elección para determinar la existencia de metástasis óseas, con un índice de falsos negativos inferior al 1% [58]. La tomografía de emisión de positrones con fluorina-18-deoxiglucosa puede ser una alternativa a la gammagrafía para la detección de metástasis óseas. Ambas técnicas difieren en que, mientras la primera detecta únicamente la

reacción osteoblástica del hueso, la segunda detecta la actividad metabólica aumentada de las células tumorales [59].

El estudio de diseminación metastática al resto de tejidos blandos (ya sea con una placa de tórax para evaluar la diseminación pulmonar o una TC o RNM para evaluar el resto de órganos) estaría indicado sólo si existe una clínica sugestiva [5].

En la práctica habitual, ante un ADKp que se sospeche localizado se suele utilizar la clasificación en grupos de riesgo propuesto por d'Amico et al., la cual nos permite predecir de forma bastante fiable la agresividad y el pronóstico de dichos tumores una vez tratados. Estos autores consideraban de bajo riesgo los pacientes ADKp Gleason 6, cT2a o inferior y PSA < 10 ng/mL, riesgo intermedio los tumores con Gleason 7, cT2b y PSA entre 10 y 20 ng/mL, y alto riesgo aquellos tumores con Gleason 8, cT2c o superior y PSA > 20 ng/mL [60]. Dichos grupos de riesgo marcarán junto con el estado funcional y los antecedentes patológicos del paciente el tratamiento que se le va a ofrecer.

1.4. TRATAMIENTO

El hecho de que el ADKp sea una enfermedad de progresión relativamente lenta y de que aparezca en pacientes en edades avanzadas favorece en muchos casos que evolucione de forma indolente. Se denomina **tratamiento expectante** aquel en el que se decide no tratar de forma activa al paciente cuando éste es diagnosticado, tratando de forma paliativa los síntomas cuando estos aparecen.

En un estudio retrospectivo en el que se observaron las causas de muerte de 584 pacientes diagnosticados de ADKp se vio como sólo el 54% fallecieron debido directamente a la enfermedad, mientras que el 46% restante lo hicieron por otras causas (fundamentalmente enfermedades de origen cardiovascular). La edad era el factor que mayor importancia tenía en la causa de muerte: más del 75% de los pacientes diagnosticados antes de los 60 años fallecieron a causa del tumor, mientras que en el grupo comprendido por encima de los 80 años este porcentaje no superaba el 40% [2].

El grado de Gleason es otro de los factores que condiciona el pronóstico de estos tumores. Albertsen et al. [61] observaron como en los pacientes con ADKp localizado Gleason 5 o inferior que no habían recibido tratamiento la probabilidad de muerte a los 15 años era inferior al 12%, la probabilidad en ADKp Gleason 6 era de entre 18 y 30%, y ascendía hasta el 87% en pacientes con Gleason 10. Sin embargo, estudios más recientes parecen demostrar que, si bien los primeros 10 años ciertos ADKp pueden comportarse de forma indolente, en pacientes con esperanza de vida superior a 15 años existe un riesgo más alto de fallecer por ADKp incluso en tumores bien o moderadamente diferenciados [62].

Basándonos en la clasificación TNM, los tumores pT1a son aquellos más susceptibles a seguir un tratamiento expectante. Chodak et al. [63] observaron que la supervivencia a los 10 años de los ADKp pT1a era del 96% y el 94% respectivamente para los pacientes con tumores grado I (Gleason 2-5) y II (Gleason 6). La supervivencia libre de metástasis a los 10 años era del 92% para los pacientes con ADKp grado I, si

bien sólo del 78% para los pacientes con ADKp grado II. Según Lowe et al, a pesar de que sólo un 5% de los ADKp estadio cT1a progresaban a los 5 años, esta progresión llegaba a ser de hasta el 50% a los 10-13 años. En los estadios cT1b, en cambio, más del 50% de los pacientes presentan progresión a los 5 años [64].

Para cualquier otro tumor que no sea el pT1a Gleason ≤ 6 , el tratamiento expectante sólo estaría indicado en pacientes con tumores localizados, bien o moderadamente diferenciados y con esperanza de vida inferior a 10 años [5].

Otra opción terapéutica recientemente propuesta es la de la **vigilancia activa**, que al contrario que el tratamiento expectante implica demorar un tratamiento con intención curativa en pacientes con bajo riesgo de progresión, repitiendo de forma periódica tanto las determinaciones de PSA sérico como las biopsias de próstata.

En general se consideran tumores con bajo riesgo de progresión los \leq cT2a Gleason 6 diagnosticados con PSA ≤ 10 ng/mL, que presenten 1 o 2 biopsias positivas y con ninguna biopsia afectada en más de un 50%. No existen en cambio criterios unánimes sobre cada cuánto se deben repetir la determinaciones de PSA sérico y las biopsias (desde anuales hasta cada 4 años), ni tampoco sobre qué se considera progresión tumoral: parece claro que lo sería un Gleason igual o superior a 7, pero los criterios en cuanto a tiempo de doblaje de PSA varían (desde 2 hasta 4 años) [65].

Si bien parece que esta técnica puede ser ampliamente utilizada en el futuro, a fecha de hoy las Guías de la Sociedad Europea de Urología concluyen en que no hay suficiente evidencia para recomendarla [5].

Dentro de los tratamientos con intención curativa, la cirugía y la RDT (radioterapia) prostática son las dos opciones que cuentan con mayor aceptación. La técnica de la **prostatectomía radical** perineal fue descrita por primera vez por Young en 1905 [66]. Posteriormente Memmelaar y Millin popularizaron el abordaje suprapúbico [67], y en los años 80 Walsh y Donker describieron la anatomía del complejo venoso dorsal y de las bandeletas neurovasculares, lo cual permitió reducir el sangrado y mejorar las tasas de erección y continencia [68]. Actualmente se trata de una técnica ampliamente extendida en la mayoría de centros de nuestro medio, y en los últimos años los abordajes por vía laparoscópica o por vía robótica parecen haber reducido la morbilidad de la intervención sin disminuir por ello su eficacia [69].

Se trata del único tratamiento para el ADKp localizado que ha demostrado una supervivencia cáncer-específica superior a la vigilancia activa en un estudio prospectivo randomizado [70]. Las Guías de la Sociedad Europea de Urología la indican en pacientes con estadio cT1b o cT2 sin evidencia de diseminación ganglionar ni hematológica y con esperanza de vida superior a los 10 años [5].

Este tratamiento también puede estar indicado en pacientes con ADKp estadio cT1a y esperanza de vida larga, así como en ciertos tumores localmente avanzados (cT3) siempre y cuando presenten niveles de PSA sérico inferiores a 20 ng/mL, un grado de Gleason inferior o igual a 8 y no exista afectación de las vesículas seminales (cT3a) [5]. En nuestro medio los pacientes con ADKp localmente avanzado suelen ser tributarios de tratamiento con RDT, si bien sus resultados no han demostrado ser superiores al tratamiento quirúrgico [71].

Los efectos adversos más frecuentes tras la prostatectomía radical son la fístula urinaria (hasta un 4%), la estenosis de uretra (hasta un 9%) y la incontinencia urinaria

severa (hasta un 15% al año). La disfunción eréctil solía verse en prácticamente todos los pacientes, si bien la preservación de las bandeletas neurovasculares puede disminuir este porcentaje hasta un 30% [72]. De todas formas, la preservación de bandeletas debería evitarse ante la posibilidad de enfermedad localmente avanzada, como son los estadios superiores a cT2b, los ADKp con Gleason superiores a 7 y los pacientes con PSA>10 ng/mL.

Si bien la presencia de adenopatías patológicas en el estudio de extensión sería contraindicación para el tratamiento quirúrgico, la realización de una linfadenectomía en el mismo acto quirúrgico es recomendable para muchos de estos pacientes. Por un lado es la única forma segura de establecer la afectación ganglionar (ninguna técnica de imagen ofrece suficientes garantías diagnósticas), y por otro existen evidencias de que iniciar un tratamiento de deprivación androgénica (TDA) inmediatamente después de constatar una invasión ganglionar aumenta la supervivencia global, la supervivencia cáncer-específica y la supervivencia libre de progresión de estos pacientes (Figura 2) [73].

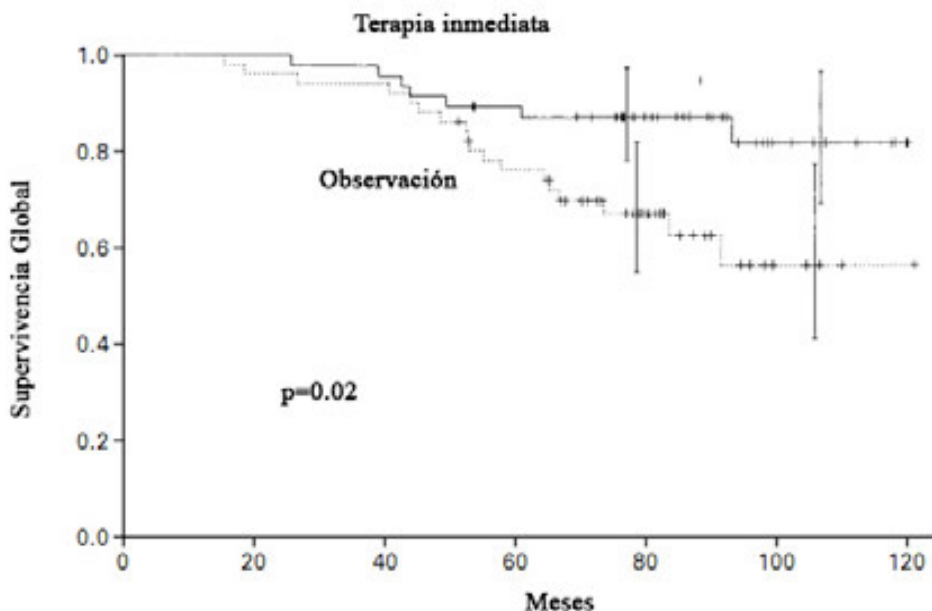


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier que estima la supervivencia global de los pacientes que han recibido TDA inmediato y diferido tras diagnosticarse afectación ganglionar en la prostatectomía radical (adaptado de Messing et al.) [73].

Sin embargo este estudio, desarrollado en la era anterior al PSA, incluía pacientes de mal pronóstico con alta carga tumoral, y en todos los casos la linfadenectomía se centraba sólo en la fosa obturatriz. Hoy en día hay datos que apuntan a que dicho tratamiento puede no tener beneficio en pacientes con 1 o 2 ganglios afectados, y también en aquellos inferiores a 2 mm (pN1mi) [74].

Varios estudios prospectivos de la clínica Mayo han demostrado también el beneficio del TDA adyuvante en los pacientes con ADKp estadio pT3b, si bien las guías de la EAU no contemplan el TDA en este caso como una primera opción [75].

La **RDT** es otro tratamiento con intención curativa globalmente aceptado. A pesar de que no existe ningún estudio randomizado que compare la efectividad de la RDT y la cirugía para el tratamiento del ADKp, según los estatutos de consenso del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos de 1988, la RDT externa ofrece los mismos resultados a largo término en cuanto a supervivencia que la prostatectomía radical, con una calidad de vida como mínimo iguales.

En el ADKp localizado de bajo riesgo (T1-T2a, Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/mL) se recomiendan dosis como mínimo de 72 Gy [76], mientras que en los de riesgo intermedio (T2b, Gleason 7, PSA 10-20 ng/mL) se beneficiarían de una escalada de dosis hasta alcanzar niveles de 78 Gy [77]. En los últimos 10 años se ha difundido la RDT de intensidad modulada, que permite aumentar de forma homogénea la dosis en el volumen diana hasta sobrepasar los 80 Gy.

En el ADKp localizado de alto riesgo según la clasificación de d'Amico (T2c, Gleason > 7 o PSA > 20 ng/mL), así como en el ADKp localmente avanzado, ha demostrado tener utilidad el TDA administrado de forma neoadyuvante, adyuvante y/o concomitante a la RDT. En un estudio prospectivo randomizado sobre 1.544 pacientes con este tipo de ADKp se comparó el beneficio de tratarlos con 4 meses de goserelina (2 antes y 2 después de la RDT) o alargar el TDA durante 2 años. Este último grupo de pacientes presentaba una mejoría en supervivencia libre de recidiva bioquímica, menor incidencia de metástasis, y mejor supervivencia libre de enfermedad. Además, en los pacientes diagnosticados en la biopsia de ADKp Gleason 8-10 se demostró un beneficio en la supervivencia global a los 5 años de seguimiento (81% vs 70%) (Figura 3) [78].

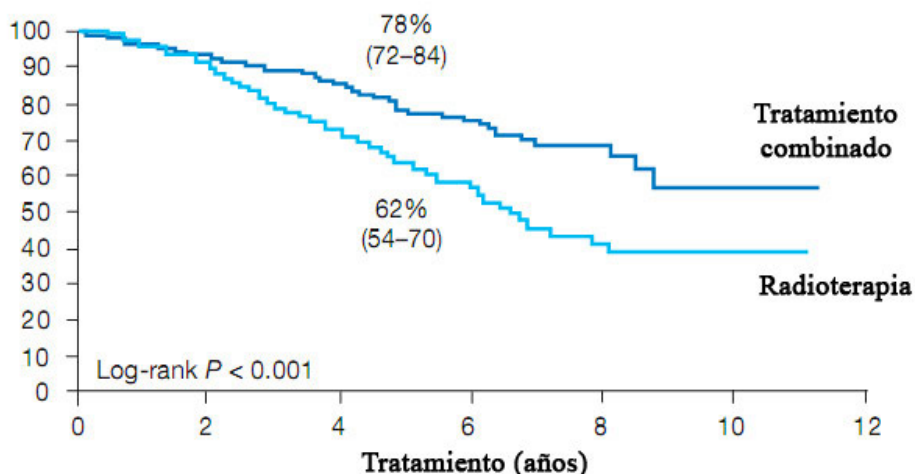


Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de los pacientes sometidos a RDT o a tratamiento combinado con análogos (adaptado de Hanks et al.) [78].

En los ADKp de riesgo intermedio a los que no se les pudiera ofrecer dosis superiores a 75 Gy un TDA adyuvante durante 6 meses puede tener también efectos beneficiosos [5].

La irradiación de los tejidos circundantes a la próstata puede provocar una serie de efectos adversos que se manifiestan meses o años después del tratamiento. En global, el 23% de los pacientes sometidos a RDT externa presentarán algún tipo de toxicidad, siendo las más frecuentes la proctitis (8%), la estenosis de la vía urinaria (7%), la cistitis (5%) la hematuria (5%), la incontinencia urinaria (5%) y la diarrea crónica (4%) [79]. La incidencia de presentar disfunción eréctil es del 45% al año de la irradiación [80]. También se ha detectado una mayor incidencia de presentar neoplasias tras el tratamiento con RDT que en la población general, siendo el cáncer de recto hasta 1,7 veces más frecuente [81] y el cáncer de vejiga 2,34 veces mayor [82]

La braquiterapia transperineal consiste en la colocación directa en la próstata de semillas de material radiactivo. Estaría indicada en aquellos pacientes con ADKp localizado estadio cT1c o T2a, PSA inicial < 10 ng/mL y un Gleason ≤ 6 en menos de la mitad de los cilindros. El volumen prostático debe ser inferior a 50 cc y el paciente no debe presentar clínica importante de prostatismo. Dicha técnica presentaría unos resultados libres de recidiva bioquímica comparables a los de la RDT externa y unos efectos adversos también similares, si bien con mayor tendencia a la obstrucción de la vía urinaria baja (hasta un 8,7% de los pacientes requerirán de resección transuretral de próstata) [83].

Recientemente un estudio prospectivo randomizado ha demostrado que, tras detectarse en la pieza de prostatectomía de pacientes con ADKp de alto riesgo un estadio pT3 o bien un margen quirúrgico positivo, el hecho de iniciar una RDT adyuvante precoz mejora la tasa de recidiva bioquímica de estos pacientes tras un seguimiento medio de 5 años, pero no la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad [71].

La **crioterapia** prostática es otra opción terapéutica recientemente recogida dentro de las guías clínicas. Esta técnica usa la congelación para producir la muerte celular mediante deshidratación (por desnaturalización de proteínas), ruptura directa de las membranas celulares por los cristales de hielo y por isquemia (secundaria a la formación de microtrombos en la circulación). La congelación se obtiene mediante la colocación de agujas de 17 G por vía perineal, colocando un termosensor a nivel del esfínter interno y un catéter calentador a nivel de la uretra. Se suelen llevar a cabo 2 ciclos que consiguen temperaturas en la glándula y las bandeletas neurovasculares de -40°C [84].

Los candidatos a crioterapia serían pacientes con ADKp organoconfinado y de bajo riesgo (estadio $\leq T2a$, PSA < 10 ng/mL y Gleason ≤ 6). La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 7 años es del 61% en este grupo de pacientes, inferiores a los aportados por la RDT o la prostatectomía radical [85]. No existen estudios evaluando los resultados a más de 10 años.

La complicación más frecuentes de esta técnica son la disfunción eréctil (80%), seguida de la necrosis tisular (3%), la incontinencia urinaria (4%) y la retención urinaria (2%) [5].

Por último, si el paciente no es tributario de tratamiento con intención curativa, si existe afectación ganglionar tras la prostatectomía, o bien si se plantea realizar adyuvancia al tratamiento de RDT prostática, el paciente es tributario de TDA.

2. TRATAMIENTO DE DEPRIVACION ANDROGENICA

2.1. BASES DEL TRATAMIENTO DE DEPRIVACION ANDROGENICA

La LHRH (factor liberador de la hormona luteinizante) es una hormona hipotalámica producida en el núcleo arcuato y que se elimina de forma cíclica y pulsátil hacia la hipófisis. En la hipófisis esta hormona activa la secreción de LH (hormona luteinizante), la cual en las células de Leydig estimula la secreción de T, el principal andrógeno masculino. El 95% de esta hormona se producirá en el testículo, mientras que el resto (androstendiona, dihidroepiandrosterona y dihidroepiandrosterona-sulfato) se sintetizará en las glándulas suprarrenales (Figura 4) [1].

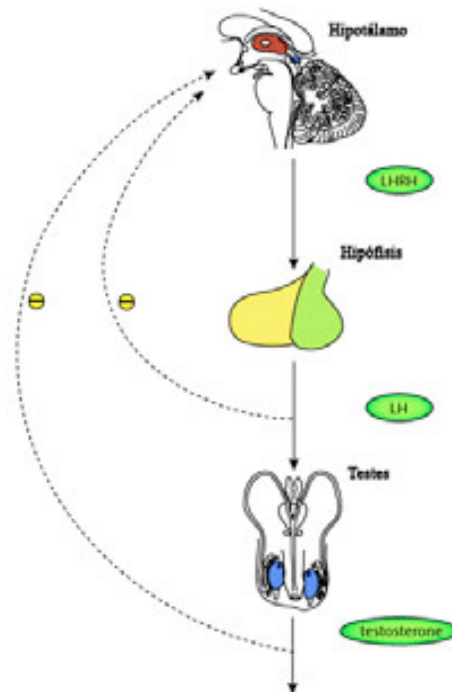


Figura 4: Esquema del eje hipofisis-hipotálamo-gonadal (adaptado de Cartwright y Hussain) [86].

En el plasma la T circula unida a la albúmina (65%), a la SHBG (33%) o bien libre (biodisponible) entre un 1 y un 3%.

La T libre difunde de forma pasiva al citoplasma celular, donde puede convertirse en estradiol o DHT. El estradiol es una hormona que se produce a nivel periférico, a expensas de la CYP19-aromatasa (hormona femenina cuya función en el hombre no queda del todo clara). Junto con los andrógenos, estos estrógenos ejercerán un efecto de feedback negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario. La DHT se produce en la próstata a expensas de la enzima 5-alfa-reductasa. Es un andrógeno mucho más potente y el principal dentro de esta glándula.

Al entrar en la célula la T se une al receptor androgénico (RA) y el complejo de la T con el RA se transloca al núcleo celular, donde se une con su ligando para modificar la expresión de genes. Al mismo tiempo, la T también puede activar otros genes de forma directa, como por ejemplo aumentando la síntesis de IGF1, el cual a su vez promueve la síntesis de proteínas musculares.

En 1941 Huggins y Hodges demostraron por primera vez el efecto beneficioso de la castración sobre el ADKp [87]. Posteriormente se demostró que la T, si bien no era carcinogénica, resultaba esencial para el crecimiento y mantenimiento de las células tumorales. En estudios realizados in vitro las células tumorales presentan apoptosis si se les retira la estimulación hormonal [88].

En la actualidad se asume que el TDA en el ADKp puede retrasar la progresión, prevenir las complicaciones y paliar los síntomas de la enfermedad, pero no existen conclusiones evidentes de que este tratamiento permita alargar la vida media en pacientes con afectación metastásica [5]. La vida media de un paciente con ADKp metastático es de 28-53 meses, y sólo un 7% seguirá vivo tras 10 años de seguimiento. En cambio, en pacientes con ADKp localmente avanzado o con recidivas bioquímicas tras tratamientos con intención curativa la supervivencia supera en muchos casos los 10 años, por los que si se instaura el TDA desde el primer momento van a ser los pacientes que más experimenten los efectos adversos de esta terapia [89].

2.2. MODALIDADES DE TRATAMIENTO DE DEPRIVACION ANDROGENICA

Las diferentes modalidades de TDA son la castración, el tratamiento con AA (antiandrogénos) y las terapias de combinación de ambos.

La castración es el tratamiento que busca reducir al mínimo los niveles de T. Los niveles de T que se consideran óptimos en la castración han variado a lo largo del tiempo. Antiguamente se tomaba como óptimos unos niveles de inferiores a 50 ng/dL en las medidas realizadas mediante la técnica de dilución de derivado del doble isótopo. Sin embargo, desde hace 10 años la determinación automática con el método quimioluminiscente permite detectar niveles en orquiectomizados quirúrgicos por debajo de los 20ng /dL en el 95% de los casos [90]. Un estudio con 70 pacientes con ADKp sometidos a supresión androgénica demostró que el mínimo nivel de T con relevancia clínica era de 32 ng/mL [91].

La **orquiectomía bilateral** se considera el “gold standard” de la castración, frente a la que se comparan el resto de tratamientos. Es la mejor forma de castración en relación coste-eficacia [92]. Tanto la orquiectomía como el resto de las formas de castración descritas a continuación tienen una eficacia terapéutica similar, diferenciándose en los diferentes efectos adversos asociados. Los niveles de T sérica obtenidos tras la castración bilateral son de media de 15 ng/mL y carece del fenómeno

de “flare up”, descrito en la castración con análogos. Esta disminución en la T sérica es ya visible a las 12 horas de la intervención, si bien esta opción posee la desventaja de no poderse revertir en caso de desearse tratamiento intermitente [90].

Sin embargo, el tratamiento con **análogos de la LHRH** es el método más extendido hoy en día para obtener niveles de T de castración. Estas moléculas actúan inicialmente estimulando los receptores de dicha hormona, lo cual condiciona un incremento puntual de la LH y FSH (hormona estimulante de los folículos) que provoca a su vez un incremento en los niveles de T. Este fenómeno se conoce como “flare up”, suele iniciarse a los 2 o 3 días después de la primera inyección del análogo y desaparece a la semana. A partir de entonces estas moléculas ejercerán un efecto de feedback negativo que provocarán una reducción de la síntesis de LH y FSH a nivel de la hipófisis. El 90% de los pacientes conseguirán unos niveles de T equivalentes a los de la orquiectomía a las 2 o 4 semanas [90].

Este aumento inicial de la síntesis de T puede provocar en pacientes con importante carga metastática un aumento de los dolores óseos, de la posibilidad de obstrucción de la vía urinaria, compresión medular o eventos cardiovasculares secundarios a un estado de hipercoagulabilidad. Para evitar este efecto se recomienda iniciar un tratamiento con AA el mismo día en que se administra la inyección y mantenerlo durante 15 días, si bien esta medida no disminuye por completo la posibilidad de que esto suceda [93].

Actualmente los análogos de la LHRH comercializados en nuestro país son la goserelina (ZoladexTM) la triptorelina (DecaptylTM), la buserelina (SuprefactTM) y la leuprorelina (ProcrinTM, EligardTM), en sus diferentes formulaciones depot. Ninguno de los análogos ha demostrado beneficios respecto al resto, pudiéndose considerar moléculas equivalentes en cuanto a efectividad y efectos adversos. Por su fácil administración, por evitar los efectos psicológicos que puede suponer la orquiectomía bilateral y por eludir los efectos adversos cardiovasculares de los tratamientos estrogénicos, son actualmente el tratamiento de elección cuando se requiere de TDA.

Otra posibilidad para conseguir niveles de T de castración es el uso de **antagonistas de la LHRH**. Éstas son moléculas que se unen de forma inmediata y competitiva con los receptores de la LHRH de la hipófisis, provocando una disminución rápida de los niveles de LH, FSH y T sin que exista fenómeno de “flare up”. Sin embargo, su uso no se ha extendido por presentar los compuestos iniciales muchos efectos secundarios alérgicos, así como también por no existir hasta fechas recientes formulaciones depot.

Una de las primeras formulaciones depot que se comercializó en los Estados Unidos fue Abarelix, cuyo efecto en pacientes con ADKp metastático o recurrente ha demostrado ser equivalente al de la castración con análogos [94] o al TDA completo [95], así como presentar una tasa equivalente de efectos adversos, incluyendo reacciones alérgicas. En Europa se comercializa desde abril de 2009 el antagonista Degarelix (FirmagonTM), que está disponible en formulaciones depot mensuales [5].

Por último, el tratamiento con **estrógenos** constituiría la cuarta forma de conseguir unos niveles de T de castración. A parte de ejercer un efecto de feedback negativo sobre la hipófisis, a estos compuestos se les atribuyen también otros

mecanismos de acción como pueden ser un efecto de inactivación androgénica, una supresión directa de la función de las células de Leydig o una citotoxicidad directa sobre las células del epitelio prostático (demostrada únicamente in vitro) [96].

El más frecuentemente usado es el dietilestilbestrol a dosis de 1-5 mg/día. Sin embargo su principal efecto adverso es la alta toxicidad cardiovascular debido a la formación de metabolitos trombogénicos a nivel del hígado, el cuál se ha descrito incluso con las dosificaciones más bajas [97].

No obstante, en los últimos años se ha reavivado el interés por estos compuestos debido a que su coste es mucho menor que el de los análogos y que, al contrario que estos, no han demostrado provocar un deterioro cognitivo ni tampoco pérdida de masa ósea [98]. Por otra parte, estudios en fase II en pacientes hormonorrefractarios han demostrado disminuciones del PSA de hasta el 86% al ser tratados con DES, y recientemente se ha descrito un nuevo receptor androgénico (ER β) posiblemente relacionado con el ADKp [96].

Con el fin de evitar los efectos adversos tromboembólicos de los estrógenos se ha propuesto la administración de estos junto con agentes cardioprotectores (ácido acetil salicílico, warfarina), así como su administración por vía parenteral para evitar el primer paso hepático [99]. Sin embargo, estas medidas no excluyen de momento una tasa inaceptablemente alta de efectos adversos cardiovasculares, por lo que las Guías de la Sociedad Europea de Urología no las recomiendan como un tratamiento de primera línea para el ADKp avanzado [5].

Los AA constituirían una segunda modalidad de TDA. Son moléculas que compiten con la T por unirse a los receptores del núcleo celular, promoviendo la apoptosis y evitando el crecimiento de las células tumorales [100]. Dentro de este grupo se distinguen los esteroideos y los no esteroideos.

Entre los **AA esteroideos** el acetato de ciproterona (AndrocurTM) fue el primero en comercializarse y es el AA esteroideo más usado, a dosis de 100 mg/8-12 h. Otros como el acetato de medroxiprogesterona o de megestrol (MegestrolTM) han demostrado una menor eficacia en comparación con este primer fármaco [101].

Sus principales efectos adversos son los secundarios a su acción inhibidora de las gonadotropinas: la pérdida de libido y la disfunción eréctil. Presentan además hepatotoxicidad y toxicidad cardiovascular, si bien la ginecomastia es rara en comparación con los no esteroideos.

Los AAs esteroideos presentan además propiedades progestágenas, inhibiendo la formación de LH y FSH a nivel hipofisario.

Los **AA no esteroideos** en cambio son compuestos que carecen de efectos sobre la libido y la función eréctil, así como tampoco sobre la masa ósea y el rendimiento físico. Sus principales efectos adversos son los sofocos, astenia, disfunción hepática, diarrea (más la flutamida), mastodinia y ginecomastia (más la bicalutamida), así como disminución de la adaptación visual a la oscuridad (nilutamida) [102].

La flutamida (EulexinTM) fue el primero de estos compuestos que se comercializó. Presenta la desventaja que su metabolito activo tiene una vida media de 5-

6 horas, por lo cual debe administrarse 3 veces al día para mantener unos niveles terapéuticos en suero (250 mg/8 horas) [103]. También existen dudas sobre su preservación de la función sexual, demostrando un reciente estudio que solo un 20% de los pacientes tratados con este fármaco presentan actividad sexual a los 7 años [104].

La nilutamida (no comercializado en España) es otro AA que demostró tener sólo un 38% de respuesta objetivable en pacientes con ADKp metastático [105]. Sin embargo, en combinación con la castración quirúrgica a dosis de 300 mg/24h hubo un estudio en el que demostró tener beneficios sobre la supervivencia global y cáncer específica comparado con la castración simple [106].

La bicalutamida (CasodexTM, PencialTM, ProbicTM) es el AA más utilizado en nuestro medio. A dosis de 150 mg diarios administrados en monoterapia ha demostrado tener un efecto sobre los niveles de PSA sérico similares a los de la castración con unos efectos adversos tolerables [107]. Esta ha sido la dosis que se ha utilizado para compararlo con la castración, demostrándose una supervivencia global equivalente en pacientes con ADKp localmente avanzados [108]. Sin embargo, en un estudio con pacientes metastáticos el brazo tratado con bicalutamida presentaba una supervivencia global significativamente inferior a la de los pacientes castrados, aunque esta diferencia fuera sólo de 6 semanas [109]. A la hora de administrarlo junto con análogos de la LHRH (ya sea para llevar a cabo un TDA completo o para evitar el fenómeno de “flare up”) la dosis de elección suele ser de 50 mg/24h.

La ginecomastia y el dolor mamario son efectos adversos propios de esta molécula, atribuidos a una alteración de la ratio andrógenos/estrógenos. Se llega a dar hasta en un 70% de los pacientes, obligando a un 16% de ellos a suspender el tratamiento. Esta alteración se puede prevenir con antiestrógenos (acetato de megestrol) y tratar mediante RDT mamaria (ver apartado 3.4 en la página 33) [110].

Las Guías de la Sociedad Europea de Urología aceptan la monoterapia con bicalutamida a dosis de 150 mg/24 h como una alternativa válida a la castración en los pacientes con enfermedad localmente avanzada, pero no en la enfermedad metastática ni tampoco en la enfermedad localizada, donde los AAs en monoterapia han demostrado tener peores resultados que el tratamiento expectante [111].

Dentro de las terapias de combinación, el **TDA completo** consiste en la administración de un AA en un paciente castrado por cualquiera de los métodos descritos. Su utilización supone un incremento pequeño en la supervivencia global de los pacientes en comparación con la monoterapia (inferior al 5%). Este incremento parece limitarse a los AAs no esteroideos y no aparece hasta los 5 años de seguimiento. En cambio, sí aumentan de forma significativa los costes, la incidencia de efectos adversos (gastrointestinales, hematológicos y oftalmológicos) y se reduce significativamente la calidad de vida [112].

El **TDA mínimo**, en cambio, consiste en la administración de un inhibidor de la 5-alfa-reductasa (finasterida) junto a un AA no esteroideo. Se basa en el principio de que la finasterida reduciría los niveles intraprostáticos de DHT, mientras que el AA inhibiría la unión de la DHT restante con el receptor intracelular. Esta maniobra no altera los niveles circulantes de T sérica, y estudios fase II han descrito una preservación de la función sexual en un 55-86% de los pacientes [113]. Sin embargo aún no existen

estudios comparativos a largo plazo y el TDA mínimo resulta aún un tratamiento experimental.

Otro concepto ya ampliamente aceptado es el la alternancia de fases de TDA con fases en el que el paciente no recibe tratamiento, y que se conoce como **TDA intermitente**.

Por motivos aún no bien conocidos llega un momento en que el TDA deja de frenar el crecimiento de las células tumorales, desarrollándose estas independientemente de los niveles de T séricos. El tiempo medio de este acontecimiento es de 24 meses, y una teoría que lo explica es la selección de cepas de células hormonorresistentes a partir de células pluripotenciales de la próstata. El concepto inicial del TDA intermitente residía en que un menor tiempo de castración retrasaría la selección de cepas hormonorresistentes inducida por esta maniobra, además de liberar a los pacientes de los efectos adversos que supone la castración y reducir los costes de tratamiento [114].

Existen ya varios estudios que demuestran que el TDA intermitente no retrasa la aparición del estado de hormonorresistencia, si bien presenta resultados como mínimo equivalentes al TDA continuado, con un tiempo de tratamiento hasta un 40% inferior al que hubiera supuesto esta modalidad de tratamiento [115].

Un reciente estudio randomizado comparó el TDA continuo frente al intermitente en 626 pacientes con ADKp avanzado (cT3-4, M0-1). Todos los pacientes eran sometidos a un TDA inicial de 3 meses con análogos depot mensuales de la LHRH. El grupo sometido a intermitencia reiniciaba el TDA si existía un incremento del PSA por encima de 10 o 20 ng/mL, según se tratara de pacientes sintomáticos o asintomáticos, o bien si su PSA se incrementaba por encima de un 20% del valor nadir. Tras un seguimiento medio de 51 meses más de la mitad de los pacientes no requirieron de castración durante el año siguiente al TDA inicial, y aquellos que presentaron un nadir de PSA inferior a 2 ng/mL no requirieron de tratamiento durante el 82% del estudio. No hubo diferencias significativas en la progresión ni en la supervivencia global y cáncer-específica. Los efectos adversos se dieron con más frecuencia en los pacientes del brazo del tratamiento continuo, y la calidad de vida también fue más alta en el grupo de intermitencia a expensas de la función sexual [116].

Actualmente las guías de la Sociedad Europea de Urología recomiendan ofrecer TDA intermitente en pacientes con ADKp localmente avanzado o con poca carga metastática. El ciclo inicial de TDA no debería superar los 6 meses (periodos mayores no permitirían normalizar posteriormente los niveles de T) y, tras este periodo, el PSA debería de ser < 4 ng/mL en pacientes metastáticos o < 0,5 ng/mL en pacientes no metastáticos. El hecho de no alcanzar estos niveles descartaría a estos pacientes como tributarios de realizar intermitencia. Posteriormente el PSA debería evaluarse cada 3-6 meses, reintroduciendo el TDA si el PSA supera los 10 ng/mL en pacientes metastáticos o los 4 ng/mL en pacientes no metastáticos. Los nuevos periodos de TDA deberían ser también de 3-6 meses y la intermitencia debería suspenderse a los primeros signos de hormonorefractariedad [5].

El hecho de iniciar el TDA al diagnóstico de la enfermedad (**TDA inmediato**) o ante la presencia de clínica (**TDA diferido**) es aún tema de discusión.

Un metaanálisis de la Cochrane Library de 2002 analizó un total de 4 estudios randomizados anteriores a la utilización del PSA en los que se comparaban los resultados del TDA precoz y diferido en pacientes con ADKp avanzado. Según esta revisión el TDA precoz reducía de forma significativa las tasas de complicaciones y la progresión de la enfermedad, pero no mejoraba la supervivencia cáncer específica, y sólo a los 10 años de seguimiento mejoraba la supervivencia global de forma significativa (18% en el grupo de TDA precoz frente a un 12% en el grupo de TDA diferido) [117]. A tenor de estos datos las Guías de la Sociedad Europea de Urología recomiendan la castración inmediata en aquellos pacientes con metástasis tanto sintomáticas como asintomáticas para reducir la progresión a la fase sintomática.

Otras indicaciones de la castración inmediata serían tras la constatación de una invasión ganglionar en una prostatectomía radical [73], o el TDA administrado de forma adyuvante a la RDT en los ADKp localizados de alto riesgo o en los localmente avanzados [78]. En ambos casos se ha demostrado un incremento de la supervivencia respecto del TDA diferido.

Mención a parte merecen las recidivas bioquímicas después de un tratamiento con intención curativa. Estas son elevaciones del PSA que anteceden en bastante tiempo a la recidiva clínica, y tributarios en muchos casos de un TDA diferido cuando se sospecha una recidiva local y el paciente no es tributario de otro tratamiento con intención curativa.

Sin embargo, ante una sospecha de diseminación a distancia el hecho de iniciar un TDA precoz ha demostrado aumentar la supervivencia libre de metástasis en pacientes sometidos tanto a RDT [118] como a prostatectomía radical [119]. En ambos casos la sospecha de diseminación a distancia vendría marcada por un tiempo de doblaje de PSA inferior a 12 meses, y en el caso de la prostatectomía se beneficiarían sobretodo los pacientes que en la pieza hubieran presentado un ADKp Gleason ≥ 8 . Cabe destacar sin embargo que en ninguno de los 2 casos se ha demostrado que el TDA precoz mejore la supervivencia global, por lo que el hecho de iniciar TDA al diagnóstico o bien esperar a la aparición de metástasis debe de ser cuidadosamente evaluado junto con el paciente.

Las Guías de la Sociedad Europea de Urología recomienda también el TDA inmediato en pacientes con ADKp localizado o localmente avanzado sintomáticos y que no son tributarios de tratamiento con intención curativa. No se pronuncian en cambio sobre el beneficio de iniciar una castración precoz en estos mismos casos cuando los pacientes no presentan síntomas, siendo posiblemente este el grupo de pacientes que podría beneficiarse de forma más evidente de un TDA diferido [5].

3. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO DE DEPRIVACION ANDROGENICA

3.1. CALIDAD DE VIDA Y ESFERA SEXUAL

Son múltiples los estudios que han demostrado una pérdida de la calidad de vida en pacientes sometidos a castración tanto a corto plazo (menos de un año) [120-122] como a largo plazo (más de un año) [123, 124].

Herr y O'Sullivan [120] evaluaron la calidad de vida de 144 pacientes asintomáticos con ADKp en TDA, demostrando un incremento en la fatiga, en el malestar emocional y en la percepción general de la calidad de vida tanto a los 6 meses como al año de seguimiento. Los pacientes en TDA eran sometidos tanto a orquiectomía bilateral como a castración con análogos, con o sin flutamida asociada. Al comparar ambos grupos los pacientes con TDA completo demostraron una peor calidad de vida en relación con los pacientes tratados mediante TDA simple, presentando las mejores puntuaciones los pacientes orquiectomizados.

Basaria et al. [123] estudiaron mediante el instrumento SF-36 la calidad de vida de 20 pacientes en TDA, 20 controles sanos y 20 pacientes sometidos a prostatectomía radical o RDT por ADKp localizado. Los pacientes en TDA debían haber sido tratados durante un mínimo de 12 meses, y de ellos el 35% presentaban diseminación metastática. Según sus datos los pacientes en TDA presentaban peor calidad de vida a expensas del bienestar físico, limitaciones de rol físico y percepción de salud física en comparación con los otros dos grupos.

Dacal et al. [122] utilizaron también el cuestionario SF-36 para evaluar la calidad de vida de pacientes sometidos a TDA y de voluntarios sanos de edades similares. Su estudio evidenció que los pacientes en TDA presentaban unos peores resultados en bienestar físico y bienestar general en relación con los voluntarios sanos. La T se relacionaba de forma inversa con la puntuación de varias de estas escalas, no habiendo diferencias significativas entre la calidad de vida de los pacientes sometidos a TDA durante más de 6 meses respecto de aquellos sometidos a TDA durante menos de 6 meses.

Potosky et al. [121] analizaron la calidad de vida de un grupo de 661 pacientes con ADKp localizado de los cuales 245 recibieron TDA y 416 fueron sometidos a observación. Tras un año de seguimiento los pacientes en TDA presentaban unos mayores niveles de malestar físico que los pacientes sin tratamiento, más preocupaciones referidas a sus limitaciones físicas y más preocupaciones referidas a su ADKp. Sin embargo, estas diferencias no resultaban significativas en el análisis multivariante. Al analizar la calidad de vida en función de los grupos de riesgo de Partin, estos autores demostraron que los pacientes con bajo riesgo que recibieron TDA presentaron al año un mayor malestar físico que los pacientes de bajo riesgo en observación. Los pacientes de alto riesgo en TDA, por su parte, presentaron una mayor limitación de sus actividades diarias al año de tratamiento en comparación con los pacientes en observación. Sin embargo, al preguntar a ambos grupos de pacientes si tras un año de seguimiento estaban satisfechos con la opción elegida, expresaban más satisfacción los pacientes en TDA (56%) que los pacientes en observación (45%).

No obstante, no todos los estudios coinciden en esta pérdida de calidad de vida. El estudio más amplio al respecto ha sido el de Lubeck et al. [125], en el que se analizaba la calidad de vida de 1178 pacientes diagnosticados de ADKp según hubieran sido tratados con prostatectomía radical, RDT, TDA o vigilancia. Se entregó a los pacientes el cuestionario SF-36 y el UCLA Prostate Cancer Index justo después y al año del tratamiento. Tras un año de seguimiento los pacientes sometidos a TDA tenían únicamente disminuidos los parámetros de función sexual y de preocupación sexual, sin que hubiera empeoramiento significativo en los referentes a bienestar funcional, físico, emocional, social, general, sensación de dolor y sensación de fatiga. Tampoco empeoraban los parámetros de función y preocupación miccional ni el de los de función y preocupación gastrointestinal.

Los pacientes sometidos a vigilancia, en cambio, sí referían un empeoramiento del bienestar físico, funcional, social y de salud general. Los parámetros que hacían referencia a la preocupación urinaria y sexual también empeoraban, si bien esta variación no resultaba ser estadísticamente significativa. En lo que respecta a los tratamientos con intención curativa, se evidenció cómo los pacientes sometidos a RDT presentaban una mejoría en su bienestar emocional, preocupación urinaria y función gastrointestinal, sin que hubiera variaciones significativas en el resto de parámetros. Los pacientes sometidos a prostatectomía radical presentaron una mejoría significativa en todos los parámetros excepto en el de preocupación sexual y el de salud general, que no variaban.

Donde sí parece haber coincidencia es en el efecto beneficioso sobre la calidad de vida que se produce al tratar mediante TDA a pacientes con diseminación metastática extensa. Moinpuor et al. [126] analizaron la calidad de vida de 739 pacientes con ADKp diseminado los cuales fueron randomizados a orquiectomía bilateral más placebo frente a orquiectomía bilateral más flutamida. Tras 6 meses de TDA se evidenció una mejoría en la calidad de vida de ambos grupos, si bien el grupo con TDA simple demostraba una mejoría más marcada que los pacientes con TDA completo, aunque sólo fuera a expensas de los campos referentes a las diarreas (a los 3 meses) y al funcionamiento emocional (a los 3 y 6 meses).

Otro estudio que evaluó también la calidad de vida de un grupo de 63 pacientes metastáticos sometidos a castración o a TDA completo demostró que tras 12 meses de tratamiento 10 de los 14 campos estudiados habían mejorado de forma significativa. En este caso no se hallaron diferencias entre los pacientes tratados mediante TDA simple o a TDA completo [127].

También son múltiples los estudios que han demostrado alteraciones en la esfera sexual de estos pacientes como parte de su calidad de vida.

En un subapartado de su artículo, Potosky et al. [121] analizaron la función sexual utilizando un cuestionario propio no validado en un grupo de pacientes con ADKp localizado que recibieron TDA u observación durante 1 año. De los 444 pacientes que presentaban algún tipo de interés sexual en la determinación basal (149 que recibirían TDA y 295 que no recibirían tratamiento) los pacientes que recibieron TDA mostraban una mayor pérdida de interés por las relaciones sexuales (54%) que los pacientes en observación (13%). De los 311 pacientes potentes en la determinación basal (88 que recibieron TDA y 233 que se observaron) hubo un mayor índice de disfunción eréctil en el grupo de TDA (80%) que en el grupo de observación (30%). Los pacientes en TDA expresaban igualmente un mayor índice de preocupaciones

sexuales que los pacientes en observación, si bien las diferencias no resultaban significativas. Los resultados no diferían al analizar por separado los pacientes según los diferentes grupos de riesgo de Partin.

Basaria et al. [123], en el artículo comentado anteriormente, estudiaron mediante el cuestionario de función sexual de Watts la salud sexual de 20 pacientes en TDA durante al menos 12 meses por ADKp en comparación con un grupo de 20 controles sanos y de 20 pacientes sometidos a prostatectomía radical o RDT por ADKp localizado. Su estudio demostró que los pacientes sometidos a TDA presentaban unos resultados peores que el resto de grupos, con un menor interés por mantener relaciones sexuales y una menor excitación. Además, los pacientes en TDA referían una tasa más baja de erecciones matinales y una mayor dificultad para conseguir y mantener erecciones. El deseo sexual se relacionaba de forma inversa con la duración del TDA.

En otro estudio, el 91% de los pacientes referían disfunción eréctil al año de iniciar el TDA. Los autores demostraron además que las alteraciones de la imagen corporal, la pérdida de energía y los síntomas relacionados con el sistema urinario tenían un efecto negativo sobre las relaciones íntimas de los pacientes [128].

Para intentar mejorar la esfera sexual de estos pacientes puede valorarse la posibilidad del TDA intermitente, el cuál ha demostrado una mejor calidad de vida y función sexual cuando el paciente deja el tratamiento [129, 130].

3.2. FUNCION NEUROCOGNITIVA

Es sabido que en la población anciana los síntomas depresivos o neurocognitivos (demencia, alteraciones de la memoria...) se han relacionado con unos niveles bajos de T. Un grupo de varones hipogonádicos diagnosticados de depresión mayor refractaria al tratamiento convencional demostró una importante mejoría de su clínica al tratarse con suplementos de T. Esta clínica depresiva volvía a reaparecer en el momento en que se cambiaba el tratamiento con T por placebo. De la misma forma, la administración de T a un grupo de 25 varones eugonádicos demostró una mejoría significativa de la memoria espacial y verbal [131].

En pacientes con ADKp, sin embargo, no está tan claro que el TDA provoque los mismos síntomas que en los pacientes ancianos. En un grupo de 82 pacientes con ADKp localizado que fueron randomizados a TDA o a tratamiento expectante se demostró que el 50% de los pacientes del primer grupo presentaban empeoramiento de los tests cognitivos tras 6 meses de TDA. Estos hallazgos se mantenían al año de iniciado el tratamiento, pero sin ser nunca lo suficientemente intensos para suspender el tratamiento. Dicho empeoramiento no se observó en aquellos pacientes sometidos a observación [132].

Otros autores, en cambio, no han demostrado tales resultados. Salminien et al. analizaron la función cognitiva de 25 pacientes sometidos a RDT y TDA adyuvante. A nivel basal los pacientes presentaban peores puntuaciones en la memoria inmediata motora-visual y fluencia verbal en comparación con 25 controles sanos. Sin embargo, tras 12 meses de TDA la memoria episódica e inmediata había mejorado, sin apreciarse diferencias con los controles sanos [133].

Joly et al. [124] también analizaron la función cognitiva de 57 pacientes con ADKp no metastático en TDA (con un tiempo medio de tratamiento de 1,8 años) y de 51 voluntarios sanos de la misma edad. Utilizo a tal efecto el cuestionario FACT-COG (un prototipo no validado creado por uno de los autores) y el test minimal de Folstein. Aquellos con puntuaciones inferiores a 20 en el test minimal eran reevaluados con el Panel Cognitivo de Alta Sensibilidad, que evaluaba por separado factores como el lenguaje, la memoria, la concentración, la autorregulación o la capacidad espacial. El resultado de ambos tests no arrojó diferencias significativas en los pacientes en TDA respecto de los controles sanos.

El estudio más amplio al respecto ha sido el de Shahinian et al. [135], que evaluó de forma retrospectiva los trastornos depresivos, neurocognitivos o constitucionales (debilidad, fatiga o anorexia) en un grupo de 50476 controles sanos y en 50613 pacientes con ADKp. De estos, 34865 no recibieron TDA, mientras que sí lo hicieron 15748, ya fuera mediante orquiectomía o análogos de la LHRH. Se evaluó al proporción de trastornos depresivos, neurocognitivos o bien fatiga entre los 6 y los 60 meses que siguieron al diagnóstico o al inicio del TDA. Este estudio demostró que el porcentaje de pacientes diagnosticados de trastornos depresivos era mayor en el grupo de pacientes con TDA (12,1%) respecto de los pacientes con ADKp no tratados (9,2%) y de los controles sanos (9,6%). Lo mismo ocurría con los trastornos neurocognitivos (13,1%, 12,2% y 7,9% respectivamente) y los constitucionales (16,7%, 11,4% y 12,9% respectivamente). El porcentaje de pacientes diagnosticados al menos de uno de estos trastornos fue también mayor en el grupo de los pacientes con TDA (31,3%) que en el de pacientes con ADKp no tratados (23,7%) y que en el grupo de controles sanos (22,9%).

Con todos estos datos se podía inferir un riesgo relativo de padecer trastornos depresivos en pacientes en TDA en relación con los controles sanos de 1,37, de trastornos neurocognitivos del 1,44 y de trastornos constitucionales del 1,57. Sin embargo, al ajustar estos datos según posibles variables de confusión como el grado tumoral o la comorbilidad, el riesgo relativo de padecer todos estos trastornos disminuía prácticamente a 1. Esto parece indicar que, si bien es cierto que los pacientes en TDA presentan con mayor frecuencia este tipo de síntomas, ello se debería más los factores antes expuestos que al tratamiento en sí mismo [135].

3.3. SOFOCOS

Los sofocos se presentan en el 60-80% de los pacientes sometidos a TDA. De ellos, el 30% los consideraba el síntoma más incapacitante relacionado con este tratamiento. Los sofocos pueden aparecer solos o acompañados de sudoración, palpitaciones, ansiedad o alteraciones del sueño. La tasa de esta complicación varía en función del TDA elegido: los sofocos se presentan en el 60-70% de los pacientes sometidos a TDA con análogos de la LHRH pero sólo en el 50% de los pacientes sometidos a orquiectomía bilateral. En este último grupo los sofocos tienden a ser más frecuentes cuanto menor es la edad de los pacientes [136].

Potosky et al. [121] analizaron la incidencia de sofocos en un grupo de 661 pacientes con ADKp localizado de los que 245 recibieron TDA y 159 fueron tratados mediante observación durante 1 año. Comprobaron que la incidencia de sofocos era mayor tras un año de TDA (58%) que tras un año de permanecer en observación (10,6%). El 40,6% de los pacientes en TDA referían más de un sofoco a la semana, mientras que sólo lo referían el 2,7% de los pacientes en observación. El TDA utilizado fue tanto TDA simple (mediante castración o análogos) como completo, sin especificar diferencias entre ambos grupos.

La patogénesis de los sofocos se basa en los estudios llevados a cabo en mujeres menopáusicas. En las mujeres eugonádicas los estrógenos circulantes y sus metabolitos ejercen un efecto de feedback negativo sobre el hipotálamo y su núcleo preóptico medial, encargado de controlar la temperatura corporal. Con la disminución de los niveles de estrógenos se perdería esta regulación y se producirían los sofocos. En varones, sin embargo, varios argumentos apuntan a que existen otros mecanismos en su génesis a parte del estrogénico. Se sabe por ejemplo que los sofocos aparecen en pacientes hipogonádicos sometidos a tratamiento sustitutivo con T a los que se les suspende bruscamente la medicación. En estos pacientes los niveles de estrógenos séricos permanecen inalterados, siendo la disminución de T y sus metabolitos la única variación existente. Sin embargo, la falta de correlación de la intensidad de los sofocos con los niveles prequirúrgicos de T en pacientes orquiectomizados hace difícil concluir que es la disminución de esta hormona lo que origina tal entidad. Se supone en cambio que es la disminución rápida de los valores de las hormonas sexuales en lugar de sus valores absolutos lo que alteraría la termorregulación hipotalámica [137].

Los sofocos se dividen desde débiles, definidos como una sensación de calor que dura menos de 3 minutos, a muy graves, que serían aquellos que cursarían como una sensación de calor muy intenso inferior a 30 minutos, acompañado de una sudoración intensa que obliga a cambiar las sábanas o la ropa, o a darse un baño o una ducha [138].

La eficacia del tratamiento con estrógenos en la reducción de los sofocos producidos por el TDA fue demostrado por Smith et al. [139], en un estudio en el que un grupo de 68 pacientes sometidos a TDA y que experimentaban sofocos fueron tratados con dietilestilbestrol junto con acetato de megestrol. De este grupo de pacientes el 70% experimentaron una completa reducción de los sofocos, mientras que 20% más refirieron una mejoría de los mismos. Sin embargo, los efectos adversos cardiovasculares y la ginecomastia secundaria a este tratamiento convierten a los estrógenos en una opción terapéutica poco deseable.

El acetato de megestrol en monoterapia es un progestágeno que también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los sofocos. Un grupo de 66 pacientes sometidos a TDA por ADKp fueron randomizados en 2 grupos que recibieron placebo o acetato de megestrol. El tratamiento con este compuesto a dosis de 20 mg al día durante 4 semanas demostró una reducción de los sofocos en un 50%, mientras que los que fueron tratados con placebo demostraron una disminución de solo el 12%. El efecto máximo de este tratamiento se observaba a las 3 semanas, y el efecto persistía tras varias semanas de suspender la medicación. Los principales efectos adversos de este compuesto eran la aparición de edemas, ganancia de peso o cefaleas [140].

El acetato de medroxiprogesterona a dosis de 400 mg administrado por vía intramuscular demostró también reducir los sofocos en el 91% de un grupo de 40 pacientes en TDA. De ellos, el 48% refirieron una curación completa, sin que en ningún caso se describieran efectos adversos [141].

Otro grupo de fármacos que ha demostrado eficacia en este campo es el de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, siendo la venlafaxina el que ha demostrado una mayor eficacia. Quella et al. [142] evaluaron los efectos de esta molécula a dosis de 25 mg en un grupo de 16 pacientes en TDA que experimentaban sofocos. Tras 4 semanas de tratamiento el 63% de estos pacientes presentaron una mejoría de como mínimo el 50% de los síntomas. Sus principales efectos adversos eran los relacionados con sus propiedades anticolinérgica.

La gabapentina es un neuroléptico ampliamente utilizado en el tratamiento de los sofocos de las mujeres menopáusicas. Un reciente estudio fase III con 214 pacientes en TDA ha demostrado también la efectividad de este fármaco en el tratamiento de los sofocos producidos por este tratamiento. La tasa de reducción de los sofocos tras 4 semanas de tratamiento era de alrededor del 50% con independencia de la dosis utilizada (300, 600 o 900 mg/día), si bien este porcentaje era también similar en el grupo de pacientes tratados con placebo [143].

3.4. GINECOMASTIA Y MASTODINIA

La ginecomastia es la proliferación benigna del tejido mamario masculino, a menudo acompañada de dolor. En sus primeras fases se caracteriza por una proliferación tanto de fibroblastos estromales como del tejido ductal, mientras que en fases posteriores procesos de fibrosis y de hilainización pueden convertir el cuadro en irreversible.

En los pacientes sometidos a TDA la ginecomastia es producida por un aumento de la ratio estrógenos/andrógenos en el tejido mamario. La caída en los niveles de T producidos en la castración explicaría este fenómeno en los pacientes sometidos a castración quirúrgica o con análogos de la LHRH. En los pacientes sometidos a TDA con estrógenos, estos actuarían además estimulando directamente el crecimiento mamario.

Los AA, en cambio, actuarían mediante dos vías diferentes: en primer lugar el bloqueo de los receptores androgénicos del eje hipotálamo-hipofisario inhibe el feedback negativo de la T y provoca un aumento de los niveles de esta en sangre, la cual se aromatizaría convirtiéndose en estrógenos en los tejidos periféricos. En segundo lugar los AA actuarían también inhibiendo los efectos inhibidores de los andrógenos en el tejido mamario, lo que reforzaría el efecto estimulador de los estrógenos [134].

Se sabe que la ginecomastia está presente en el 77-90% de los pacientes tratados con TDA mediante estrógenos. En los pacientes tratados mediante análogos de la LHRH la incidencia es más baja, del 5-13%. Una incidencia semejante se ha descrito en pacientes tratados con TDA completo usando análogos de la LHRH y AA no esteroideos (15-20%). El uso de AAs en monoterapia es el TDA que más produce esta entidad, siendo visible en el 49% de los pacientes en tratamiento con flutamida, en el 47% de los tratados con bicalutamida y en el 50% de los tratados con nilutamida, y constituyendo en muchos casos motivo para abandonar el tratamiento [144].

La incidencia de la ginecomastia es también superior en aquellos pacientes con ADKp en TDA si los comparamos con los pacientes en ADKp tratados mediante

observación. Potosky et al. [121] analizaron la incidencia de ginecomastia en un grupo de 661 pacientes con ADKp localizado de los que 245 recibieron TDA y 159 fueron tratados mediante observación durante 1 año y comprobaron que la incidencia de ginecomastia era mayor tras un año de TDA (20%) que tras un año de permanecer en observación (4,2%). El TDA utilizado fue tanto TDA simple (mediante castración o análogos) como completo, sin especificar diferencias entre ambas técnicas.

La RDT ha demostrado ser de utilidad en la prevención de la ginecomastia en pacientes que deben ser sometidos a TDA. En un estudio en el que se aleatorizó un grupo de 47 pacientes que iban a ser sometidos a TDA con estrógenos, la ginecomastia se desarrolló en el 85% de aquellos que no recibieron RDT profiláctica, mientras que esta sólo fue objetivada en el 11% de aquellos que sí se sometieron a dicho tratamiento. La dosis de radiación que se usó en estos casos fue de 900cGy divididos en 3 fracciones [145]. Otro estudio similar con 78 pacientes sometidos a TDA con estrógenos demostró una tasa de ginecomastia de sólo el 13% en aquellos sometidos a RDT profiláctica, mientras que la incidencia en aquellos que no recibieron tal tratamiento fue del 83%. En este caso se usaron dosificaciones de entre 1200 y 1500 cGy divididos en 3 fracciones [146].

Una vez establecida, se acepta que la ginecomastia ya no responderá al tratamiento con RDT, si bien ésta puede aún aliviar la mastodinia asociada. Se demostró que la RDT a dosis de 1425-2375 cGy aliviaba la mastodinia en un grupo de 17 pacientes sometidos a TDA con estrógenos y con una ginecomastia ya establecida de entre 1 y 72 meses de duración. La ginecomastia persistía sin embargo en 8 de estos pacientes [147].

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la ginecomastia van dirigidos a bloquear el efecto de los estrógenos circulantes usando antiestrógenos o bien a bloquear la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos. El antiestrógeno más utilizado es el tamoxifeno, el cuál demostró conseguir la regresión completa de 61 pacientes afectados de ginecomastia idiopática. Estudios más cortos han demostrado también su eficacia en pacientes afectados de TDA, si bien se asume que deben iniciarse antes de los 12 meses de la instauración de la ginecomastia [144].

Por último, en casos de ginecomastia establecida o si ésta es de grandes proporciones se asume que la fibrosis existente hace que el tratamiento quirúrgico sea la única opción posible.

3.5. ANEMIA

Se sabe que en individuos eugonádicos la T promueve la eritropoyesis mediante 2 vías: la primera incrementando la producción de eritropoyetina y la segunda activando directamente las células progenitoras de los eritrocitos en la médula ósea.

El metabolito activo de la T que actúa sobre la médula ósea parece ser la 5-alfa-DHT, mientras que el que actúa sobre la síntesis de eritropoyetina sería la 5-beta-DHT. Otras teorías apuntan sin embargo a que la actividad eritropoyética de la T sería mediada a través de otras sustancias como las prostaglandinas [148].

Se ha demostrado que tras 6 meses de TDA completo el 14,3% de los pacientes llega a presentar anemia severa con niveles de Hb inferiores a 11 ng/mL. Dicha anemia es semejante a la presentada en otras enfermedades crónicas (normocítica y normocrómica) y puede predecirse si se objetiva una disminución de más de 2,5 puntos a los 3 meses [149]. Dicha disminución de los niveles de Hb se observa igualmente tras doce meses de tratamientos con análogos [150] o en períodos de tratamiento superiores al año [123, 124].

Strum et al. [151] estudiaron un grupo de 133 pacientes con ADKp tratados con TDA completo y observaron cómo el 90% experimentaban un descenso en los niveles de Hb superiores a un 10% y el 13% una disminución superior al 25%, mientras que también el 13% experimentaron síntomas atribuibles a la anemia. Observaron igualmente como el descenso en los niveles de Hb se detectaba por primera vez al mes del tratamiento y cómo seguía disminuyendo hasta el sexto mes. Los niveles de Hb volvían a los parámetros basales entre 4 y 6 meses suspendido el TDA. El mismo grupo estableció en un artículo anterior cómo el descenso en los niveles de Hb era mucho más marcado en pacientes con TDA completo que en pacientes con TDA simple, siendo mayor cuando se utilizaba flutamida o nilutamida que cuando se utilizaba bicalutamida.

Asbell et al. [152] demostraron también una disminución de la Hb de como mínimo 1g/dL tras 2 meses de TDA completo en 141 pacientes tratados con Goserelina y Flutamida. Si bien algunos autores afirman que esta disminución es más importante en los pacientes de raza negra que en los de raza blanca [11], este grupo no asociaba en modo alguno el grado de anemia a la raza, la edad ni a los niveles de PSA previos, aunque reconocía que la recuperación de los niveles de Hb en los pacientes de raza negra al suspender el TDA completo era más lenta que en los pacientes de raza blanca.

En España, Arango et al. [148] demostraron una caída media de la Hb de 1,9 g/dL en un grupo de 47 pacientes sometidos a un mínimo de 3 meses de TDA completo (con análogo de la LHRH y Flutamida a dosis de 750 mg/día) previo al tratamiento de prostatectomía radical.

El TDA con AA, por su parte, no parece disminuir de forma significativa los niveles de Hb, aunque un estudio ha demostrado una caída de los niveles de Hb de 1,6 g/dL en un grupo de 16 pacientes tras 6 meses de TDA mínimo con flutamida y finasteride [153]. Sin embargo, la asociación de finasterida a un grupo de pacientes con TDA completo (con leuprolida i flutamida) no demostró incrementar de forma significativa la caída en los niveles de Hb en comparación con los pacientes en TDA completo sin finasterida [151].

El tratamiento con eritropoyetina se ha propuesto como la principal opción en aquellos pacientes con anemia secundaria al TDA. En el estudio de Strum et al. [151] los pacientes que presentaban síntomas atribuibles a la anemia eran tratados con eritropoyetina humana recombinante y normalizaban rápidamente los niveles de Hb. Este tratamiento es también efectivo en pacientes con ADKp refractario a la castración: en un estudio con 9 de estos pacientes en TDA la administración de una dosis media de 150 U/kg de eritropoyetina humana subcutánea 3 veces por semana consiguió en 7 de ellos un incremento en los niveles de Hb de más de un 10 % [154].

Los corticosteroides han sido otro de los tratamientos propuestos para combatir la anemia relacionada con el TDA. En un grupo de pacientes con ADKp resistente a la castración se demostró cómo la administración de dexametasona a dosis de entre 0,5 y 2 mg al día producía un aumento en los niveles de Hb en el 65% de los pacientes [155].

3.6. PERDIDA DE MASA OSEA

Los primeros estudios que relacionan el TDA con la pérdida de masa ósea datan de finales de los 90 [156]. Durante toda la vida el hueso está sometido a un continuo proceso de síntesis (mediante los osteoblastos) y resorción (mediante los osteoclastos), las cuales deben estar cuidadosamente coordinadas. A nivel molecular, uno de los principales factores que regulan la activación de los osteoclastos es el receptor activador del ligando del factor nuclear K-B o RANK. En un proceso de feedback negativo, los osteoblastos secretan el ligando que se une a esta molécula (RANKL) y que da lugar a un incremento en la activación y supervivencia de los osteoclastos, promoviendo así la resorción ósea. La osteoprotegerina, por su parte, es otra molécula que actúa uniéndose a RANKL, bloqueándolo y aumentando así la formación de masa ósea. Mediante diferentes procesos, se sabe que los estrógenos inhiben la resorción ósea, mientras que los andrógenos promueven su formación. De ahí la estrecha relación entre el TDA y la pérdida de masa ósea [123].

El DEXA (absorciometría de rayos X de doble energía) ha sido desde siempre el método de elección para la evaluación de la masa ósea, teniendo en cuenta que las mediciones deben llevarse a cabo en localizaciones libres de afectación metastática. Además, recientemente la OMS ha desarrollado la herramienta FRAX, que ofrece el riesgo de fractura osteoporótica en base a una serie de características (edad, sexo, IMC, tabaquismo...) y que permite detectar pacientes en riesgo de padecer fracturas cuya densidad mineral ósea medida mediante DEXA hubiera sido normal [157].

Estudios en los que se practicaba TDA durante 10 semanas no han demostrado alteraciones en la densidad mineral ósea [158], siendo tras 6 meses de TDA cuando se evidencian las primeras disminuciones en la densidad mineral ósea de columna y fémur [159]. Esta pérdida de masa ósea se mantiene de forma progresiva mientras dura el TDA. Tras 5 años los pacientes sometidos a TDA presentan una pérdida de masa ósea superior al 50% y un riesgo de padecer fractura de cadera 3,9 veces superior que los pacientes sanos [160]. Tras 10 años de tratamiento el porcentaje de pacientes con osteoporosis es del 80%, no habiendo ningún paciente con una densidad mineral ósea dentro de los rangos normales [161].

Al igual que la pérdida de masa ósea, el riesgo de padecer fracturas también aumenta con la duración del TDA. Un estudio retrospectivo sobre 50613 pacientes con ADKp demostró cómo el 19,4% de los pacientes sometidos a TDA habían presentado fracturas tras 5 años de seguimiento, mientras que sólo el 12,6% de los no tratados las habían sufrido [162]. Tras 9 años de TDA, casi el 50% de los pacientes sometidos a orquiectomía habían experimentado fracturas [156]. Esta elevada tasa de fracturas, en especial la de cadera, se ha asociado con una mayor mortalidad y peor calidad de vida [163]. La aparición de una fractura ósea en cualquier localización en el curso del TDA da lugar a una disminución significativa de la supervivencia global en comparación con aquellos pacientes que no las presentan [164]. La adición de bicalutamida al TDA no aumenta el riesgo de fractura osteoporótica [160] y tampoco se ha referido pérdida de masa ósea en tratamientos con estrógenos o AA en monoterapia [165].

Para intentar evitar esta pérdida de masa ósea debe recomendarse a los pacientes con TDA la abstención del tabaquismo, la práctica de ejercicio físico, el consumo moderado de alcohol y cafeína y también la ingesta diaria de más de 1500 mg diarios de calcio y 800 UI de vitamina D.

Los bifosfonatos (Alendronato, Zoledronato y Pamidronato) son compuestos que actúan inhibiendo la resorción ósea provocada por los osteoclastos y que han demostrado incrementar la masa ósea de los pacientes sometidos a TDA en un 7% a los 12 meses. Con el fin de reducir el riesgo de fracturas se recomienda realizar una densitometría ósea a todos los pacientes previo al inicio del TDA, iniciando tratamiento con bifosfonatos si el T score es $> 2,5$ o bien > 1 con otros factores de riesgo asociados. Los principales efectos adversos de estos compuestos son la insuficiencia renal y la osteonecrosis mandibular [166].

Recientemente se ha desarrollado la molécula Denosumab, un anticuerpo monoclonal contra la molécula RANKL. Este fármaco ha demostrado producir un incremento de la masa ósea sin los efectos adversos propios de los bifosfonatos. Además, si bien los estudios realizados con bifosfonatos no han podido establecer una reducción en el riesgo de padecer fracturas, el tratamiento con denosumab ha demostrado una disminución en el riesgo de padecer fracturas vertebrales del 62% a los 36 meses de tratamiento [167].

3.7. EFECTOS ADVERSOS CARIOVASCULARES

Los diferentes tipos de TDA han demostrado afectar negativamente el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, asociándose de esta forma con un mayor riesgo de muerte cardiovascular.

El efecto del TDA sobre el metabolismo de la glucosa no se evidencia de forma clara en los trabajos a corto plazo: un estudio en el que sometía a TDA con análogos a un grupo de voluntarios jóvenes no halló diferencias significativas en los valores de insulina ni de glucemia [158], mientras que otros estudios que evaluaban el TDA a 3 meses evidenciaba incrementos significativos en los niveles de insulina sérica pero no en los de glucosa [150, 168]. Yannucci et al. [169] tras analizar los datos de varios estudios en los que se trataba a un grupo de pacientes durante 6 meses con diferentes tipos de TDA (antagonistas de la LHRH, análogos de la LHRH y análogos más AA) tampoco encontró diferencias en los niveles de glucosa, mientras que la Hb glucosilada A1c aumentaba solamente a los 3 meses, normalizándose al final del estudio.

En cambio, en un estudio transversal en el que evaluó un grupo de 18 pacientes sometidos a TDA durante un mínimo de 12 meses se evidenciaron valores más altos de glucosa en ayunas, insulina y unos índices más altos de resistencia a la insulina que los individuos del grupo control. Estos pacientes presentaban igualmente unos niveles más elevados de leptina sérica, que traduciría un incremento de la masa grasa en este grupo de pacientes. Se establecía una correlación negativa entre la T total y libre y estos cuatro parámetros [170]. Este mayor riesgo de desarrollar diabetes en pacientes tratados durante más de 1 año ha sido también referido en un estudio de casos y controles, presentando los pacientes sometidos a TDA un riesgo relativo de 1,44 en relación al grupo control [171].

También parecen demostrados los efectos negativos de la castración sobre los pacientes previamente afectados de diabetes. En un estudio en el que se analizaba el efecto del TDA durante 24 meses en 29 pacientes insulino dependientes se evidenció como los controles glucémicos de estos pacientes empeoraban de forma significativa, con aumentos de los niveles de glucosa en sangre y de Hb glucosilada A1c que requerían de incrementos en las dosis de insulina [172].

Se asume también que el TDA empeora el perfil lipídico cardiovascular, con un aumento del colesterol total y de los triglicéridos. Braga-Basaria et al. [173] describieron como en un grupo de 16 pacientes bloqueados con análogos durante más de 12 meses se observaba un aumento significativo del colesterol total, del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y del colesterol no-HDL (lipoproteína de alta densidad), así como también del IMC (índice de masa corporal) respecto a un grupo de pacientes control. No se observaban en cambio diferencias estadísticamente significativas en la variación de otras lipoproteínas. A su vez, Yannucci et al. [169] demostraron cómo con la utilización de análogos durante 6 meses se producía un aumento significativo en los niveles de triglicéridos (TGC) y de colesterol total, pero también en los de colesterol HDL. Sin embargo este aumento no se apreciaba en un grupo de pacientes tratados con análogos y bicalutamida. También un estudio prospectivo en el que se siguió a 40 pacientes tratados mediante TDA durante 48 semanas demostró un incremento del colesterol total de un 9% del LDL del 7,3% y de los TGC del 26,5%, así como un incremento del colesterol HDL del 11,3% [174].

Sin embargo no todos los estudios coinciden en este perfil lipídico desfavorable. Moorjani et al. analizaron los cambios en los niveles de lipoproteínas de pacientes sometidos a diferentes tipos de TDA. Observaron cómo los pacientes en tratamiento con estrógenos y con orquiectomía presentaban un empeoramiento de este perfil, con aumento del colesterol total y de los TGC. En cambio los pacientes sometidos a TDA completo con análogos y flutamida presentaron un a mejoría de su perfil lipídico: los niveles de colesterol HDL y de apolipoproteína B presente en las LDL aumentaron, los de apolipoproteína B presentes en los VLDL disminuyeron y los niveles de TGC y colesterol total no se modificaron. Estos cambios traducirían una mayor actividad de las lipoproteína-lipasas, lo cual se atribuiría en parte a un menor descenso en los niveles de estradiol (44% de los niveles basales tras orquiectomía frente a un 54% de los niveles basales en este grupo) [175].

En estrecha relación con la hiperglucemia y las alteraciones del perfil lipídico, el Tercer Informe del Panel de Expertos sobre la Detección, la Evaluación y el Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos [176] define el síndrome metabólico como una entidad patológica caracterizada por presentar 3 o más de las 5 características que se exponen en la Tabla 4.

Glucosa	> 110 mg/dL.
TGC	≥150 mg/dL.
Colesterol HDL	< 40 mg/dL.
Cintura	> 102 cm.
Tensión arterial	≥ 130/85 mm Hg.

Tabla 4. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (adaptado del Tercer Informe del Panel de Expertos sobre la Detección, la Evaluación y el Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos)[176].

Estudios transversales han determinado que el hipogonadismo en varones es un factor de riesgo independiente para presentar dicho síndrome [177], pero fueron Braga-Basaria et al. [178] los primeros en demostrar una relación significativa entre el TDA con análogos y un mayor riesgo de síndrome metabólico. Según su estudio este aumento se produciría a expensas de la obesidad abdominal, los niveles de glucosa y de los TGC, mientras que no hallaría diferencias significativas entre los niveles de colesterol HDL y tensión arterial.

Existe una clara relación entre el hecho de padecer dicho síndrome y una mayor mortalidad, básicamente por causas cardiovasculares o tromboembólicas. Además, existe una asociación casi lineal entre el número de criterios cumplidos y la probabilidad de fallecer por enfermedad cardiovascular [179].

Un reciente estudio sobre aproximadamente 23.000 varones demostró cómo los individuos sometidos a TDA durante al menos 12 meses presentaban un riesgo 20% mayor de riesgo cardiovascular en comparación con los que no han estado sometidos a dicho tratamiento [180]. Este incremento en el riesgo de presentar infarto de miocardio se ha demostrado ya a los 6 meses de tratamiento en pacientes mayores de 65 años [181]. Tsai et al. determinaron un riesgo 2,6 veces mayor de presentar mortalidad cardiovascular en estos pacientes, tanto por encima como por debajo de los 65 años [182]. Otro estudio de casos y controles demostró en los pacientes tratados con análogos un aumento significativo en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (OR: 1,44), infarto de miocardio (OR: 1,11) y muerte súbita cardíaca (OR: 1,16). El tratamiento con orquiectomía sin embargo, no elevaba el riesgo de ninguno de estos parámetros [171].

3.8. EFECTOS SOBRE LA COMPOSICION CORPORAL Y LA FUERZA

MECANISMO DE ACCION DE LA T SOBRE EL MUSCULO

Si la DHT es el andrógeno más importante a nivel prostático, la T lo es a nivel de las células musculares. Esta molécula actúa a nivel de diferentes puntos en la regulación de la síntesis y degradación de las proteínas, así como en la diferenciación y activación de las células satélite pluripotenciales. Este efecto se produce mediado por los RAs: se ha demostrado cómo el ejercicio de resistencia produce una hipertrofia muscular a expensas del aumento en la expresión de RA en humanos, mientras que la administración de AA suprime dicha hipertrofia muscular secundaria al ejercicio [1].

La T también actúa de forma indirecta sobre el músculo aumentando la síntesis de IGF1 y IGFBF-4 (factor de unión al factor de crecimiento insulínico) a nivel local, lo cual provoca un aumento en la síntesis proteica. La administración de análogos de la LHRH, si bien no modifica la concentración sistémica de GH (hormona del crecimiento) ni IGF-1, sí que ha demostrado una disminución local del IGF-1 y aumento de IGFBF-4 [1]. También un estudio en el que se practicó un TDA con análogos en 6 individuos jóvenes objetivó tras 10 semanas una disminución de los niveles de mRNA (ácido ribonucleico mensajero) de IGF-1 a nivel muscular, a pesar de que los niveles plasmáticos de IGF-1 tendían a incrementarse [158].

MODELOS ANIMALES DE SUPRESION Y ADMINISTRACION DE T

En los modelos animales se ha demostrado cómo la castración de un grupo de ratones provocaba a las 4 semanas una disminución de la fuerza de contracción del músculo (tanto lento como rápido) sin que existiera una disminución de la masa muscular [183]. Estudios a 10 semanas, en cambio, sí que han demostrado una disminución de la masa de los músculos de contracción rápida (plantar y músculo extensor digital largo), pero no así de los músculos de contracción lenta (*soleus*). No se detectaron en cambio diferencias en la fuerza muscular, el área de las fibras musculares, la contractilidad intrínseca del músculo, la fatigabilidad muscular o la velocidad de conducción del impulso nervioso.

Al administrar a estos animales T a dosis suprafisiológicas se observaba un aumento significativo de la fuerza, la resistencia y la masa muscular. Estos cambios se observaban tanto en músculos rápidos como en lentos, si bien en el músculo rápido existía una relación directa entre los cambios de masa inducidos por los andrógenos y el diámetro de las fibras. Tampoco aquí se observaron diferencias en la contractilidad muscular, la fatiga y la velocidad de conducción del impulso nervioso [184].

Gracias a los modelos animales también se han podido analizar los efectos de la T sobre el tejido adiposo. Así, se ha demostrado que en ratas castradas se reduce la lipólisis que habitualmente tiene lugar con la administración de catecolaminas o fosforilina (sustancia activadora de la adenilato ciclasa). Examinado al microscopio óptico, se observa como esto es debido a una disminución del número de beta-RAs en los adipocitos. El tratamiento sustitutivo con T a dosis fisiológicas normaliza tanto la lipólisis como el número de receptores [185]. Otras acciones de la T sobre el tejido adiposo son el aumento la actividad de la triglicérol lipasa, de la colesterol neutro éster-hidrolasa y de la actividad de los endosomas [186].

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON T EN HUMANOS

En humanos se ha demostrado la acción positiva de la T a nivel de la masa muscular tanto en individuos eugonádicos como hipogonádicos, aumentando la síntesis de proteínas, la masa y la fuerza muscular [1].

En un estudio a 10 semanas en el que se administraba tratamiento sustitutivo a hipogonádicos adquiridos de entre 19 y 50 años, Bhasin et al. [187] objetivaron un aumento significativo de fuerza muscular y de peso a expensas de la masa magra medida mediante dilución de deuterio. No se observaban en cambio modificaciones significativas en la grasa corporal ni en el metabolismo proteico.

En otro estudio en el que se administró T durante 6 meses a un grupo de hipogonádicos adquiridos se demostró un aumento de masa magra del 15% y también una disminución de masa grasa del 11% medido mediante DEXA. Se observaba también un incremento del 56% en la síntesis de las proteínas musculares y del 46% en la síntesis de cadenas pesadas de la miosina, si bien este último no resultaba significativo. No hallaron cambios en los niveles de los diferentes aminoácidos a excepción de la Treonina, que aumentó un 19%, ni tampoco en lo que a perfil lipídico se refiere [188].

Estos mismos resultados también se han obtenido tras 18 meses de tratamiento sustitutivo, observándose un menor volumen de grasa muscular y total, así como un aumento de la masa magra con respecto del inicio del tratamiento [189].

La edad marca en gran medida la respuesta del cuerpo al tratamiento sustitutivo con T a dosis fisiológica. Así, Mauras et al. [190] determinaron cómo al tratar niños hipogonádicos el aumento en la síntesis de proteínas era mucho más elevado que el que se obtenía con adultos jóvenes. De igual modo Tenover et al. [191] demostraron al tratar con T a ancianos hipogonádicos un aumento de masa magra 5 veces inferior al obtenido por Brodsky et al., cuyos pacientes eran adultos de entre 33 y 57 años [188].

En un reciente estudio en el que se reclutaron 122 ancianos hipogonádicos (T de 311-385 ng/dL) también la administración de T y GH durante 16 semanas provocó un incremento de la masa magra, una disminución de la masa grasa y un aumento de la fuerza muscular de ambos hemicuerpos [192].

EFFECTOS DE LA SUPRESION ANDROGENICA

Al igual que lo observado en modelos animales, diferentes estudios han demostrado un aumento de la masa grasa y una disminución de la masa magra en pacientes sometidos a TDA. Esta pérdida de masa muscular es comparable en muchos aspectos a la observada en pacientes ancianos asociada a la edad y en estos casos recibe el nombre de sarcopenia [193].

Chen et al. [194] comparó la composición corporal de 62 pacientes sometidos a TDA durante un periodo de entre 1 y 5 años con 47 controles sanos. Sus resultados determinaron un mayor porcentaje de grasa corporal (30% vs 26%), pero sin cambios significativos en la masa magra.

En otro estudio transversal se comparó la composición corporal de un grupo de 20 pacientes sometidos a TDA con análogos durante un mínimo de 12 meses con un grupo de 20 pacientes con ADKp sin TDA y 20 controles sanos. Se determinó cómo no existían diferencias en la masa magra entre los diferentes grupos, pero sí que el grupo de pacientes sometidos a TDA presentaban un 18,6% más de masa grasa que los pacientes con ADKp sin TDA y un 30% más que los controles sanos [123]. Es a medida que analizamos grupos de pacientes con más tiempo de TDA cuando hallamos variaciones más importantes en la masa magra: al comparar un grupo de 67 pacientes sometidos a TDA durante 30,3 meses de media con un grupo de 53 controles sanos se determinó cómo estos presentaban un 27% más de masa grasa y un 6% menos de masa magra en comparación con los controles [195].

Los principales estudios prospectivos de pacientes sometidos a TDA pueden verse en la Tabla 5. Stone et al. [196] fueron los primeros en analizar el efecto de este tratamiento en pacientes con ADKp sometidos a TDA durante 3 meses. Este grupo halló un incremento de la fatiga y una disminución del diámetro del brazo del 3,7% que se relacionaría con un descenso de la masa magra. Sin embargo no llevaron a cabo cuantificaciones de la composición corporal.

AUTOR	TIEMPO	MEDICION	N	EDAD (años)	MÉTODO	DESCENSO MMCT	AUMENTO MGCT	AUMENTO PESO	AUMENTO IMC
Mauras'98	2,5 meses	DEXA	6	23,2	Análogos	6,5%	3,7%	No significativo	No significativo
Smith'01	1 mes	Impedancia bio eléctrica	22	67	1 orquiectomía y 21 análogos	1,4%	No significativo	No	Sin datos
Smith'01	3 meses	Impedancia bio eléctrica	22	67	1 orquiectomía y 21 análogos	2,6%	7,7%	No significativo	Sin datos
Boxer'05	6 meses	DEXA	30	71,9	Análogos	2,3%	9,5%	Sin datos	Sin datos
Smith'04	12 meses	DEXA	79	71	46% TAD completo y 54% análogos	3,8%	11%	1,80%	Sin datos
Galvao'08	9 meses	DEXA	72	73,5	TDA completo	2,4%	13,8%	Sin datos	Sin datos
Berruti'02	6 meses	DEXA	35	75	Análogos	1,9%	12,6%	No significativo	No significativo
Berruti'02	12 meses	DEXA	35	75	Análogos	1,9%	16,1%	No significativo	No significativo

Tabla 5. Principales estudios prospectivos en los que se analizan los cambios en la composición corporal en pacientes sometidos por primera vez a TDA (todos ellos pacientes afectados de ADKp excepto el grupo de Mauras et al., que eran voluntarios sanos)[158, 197-200]

El grupo de Galvao et al. [199] observó cómo era en el miembro superior donde mayores eran los cambios (la masa magra disminuía 5,6% y la masa grasa aumentaba hasta un 20,7%). En cambio, en el estudio transversal de Basaria et al. [123] la masa grasa se encontraba disminuida de forma homogénea en ambos hemicuerpos. Smith et al. por su parte hallaban una relación significativa directa entre los niveles de insulina sérica y el incremento de la masa grasa de estos pacientes [197].

Estos cambios en la composición corporal también dependían de la duración del TDA previo. Van Londen et al. [195] compararon los cambios de composición corporal que experimentaban durante 2 años un grupo de pacientes sometidos a TDA de forma aguda (3 meses de media) o de forma crónica (30,3 meses de media). Sus resultados demostraron cómo, si bien en las determinaciones basales eran los pacientes sometidos a TDA crónico los que presentaban una mayor masa grasa y menor masa magra, durante el seguimiento posterior los pacientes sometidos a TDA agudo eran los que presentaban los cambios más importantes. Tras 24 meses de seguimiento los pacientes sometidos a TDA crónico también presentaban un aumento significativo de masa grasa y disminución de masa magra, si bien estos nunca eran tan marcados como los sometidos a TDA agudo (Figura 5).

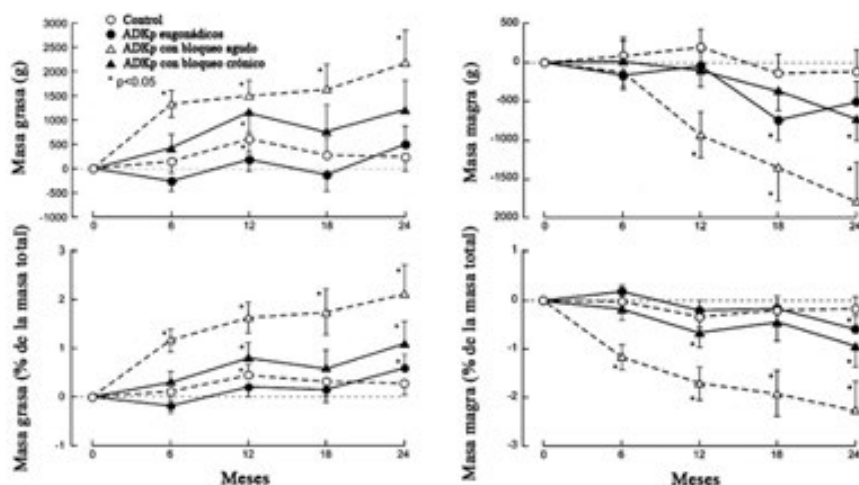


Figura 5. Cambios con respecto a las determinaciones basales en la masa grasa y masa magra total y porcentual en los 4 grupos de pacientes. Resultados expresados como la media +/- DE (adaptado de Van Londen et al.) [195].

Resultados similares se han obtenido al comparar tras 2 años un grupo de 12 pacientes sometidos a TDA de forma aguda (3,8 meses de media), 23 sometidos a TDA de forma crónica (24,5 meses de media) y 13 controles sanos. A nivel basal en ambos grupos de tratamiento se evidenció una mayor masa grasa y una menor masa magra en comparación con el grupo control, presentando además los pacientes sometidos a TDA crónico una mayor masa grasa y una menor de la masa magra en comparación con los pacientes sometidos a TDA agudo. A los 24 meses los pacientes con TDA crónico

presentaban una disminución de la masa magra y un aumento de la masa grasa en comparación con las determinaciones basales. En el grupo con TDA agudo se observaban tendencias similares, pero sin alcanzar significación estadística (según los autores por el menor número de pacientes) [201].

El TDA se asocia también con una disminución de la fuerza en voluntarios jóvenes. En un estudio en el que sometió a TDA con análogos durante 10 semanas a un grupo de varones de 23 años de media se describió una pérdida significativa de fuerza a nivel de la extensión de la rodilla medida en un banco de ejercicios de entre un 6 y un 7,5% [158].

En cambio no todos los estudios refieren una pérdida de fuerza en pacientes con ADKp sometidos a castración. Un reciente estudio en el que se analizó la fuerza de 57 pacientes con ADKp con 1,8 años de media de supresión androgénica demostró cómo, al compararlos con 51 controles sanos, no existían diferencias en parámetros como la fuerza de prensión manual, el test de caminar 6 minutos o el test de levantarse y caminar. Tampoco presentaban diferencias en los cuestionarios de Barthel o en el de Lawton-Brody para medir las actividades de la vida diaria [124].

Estudios a más largo plazo, sin embargo, sí que describen estas diferencias. Levy et al. [201] demostraron cómo en un grupo de pacientes sometidos a TDA, aquellos sometidos a TDA de forma crónica (24,5 meses de media) presentaban unos peores resultados en la prueba que evaluaba la extremidad inferior (prueba de levantarse de la silla) que los pacientes sin TDA y aquellos sometidos a TDA de forma aguda (3,8 meses de media). Tras 2 años de seguimiento tanto los pacientes sometidos a TDA agudo como los pacientes sometidos a TDA crónico presentaban peores puntuaciones en la evaluación de la extremidad inferior en comparación con los grupos control (prueba de caminar 4 metros). Por otro lado, las pruebas físicas para evaluar el déficit de función de los miembros superiores (prueba de los 9 agujeros y prueba de la sustitución de símbolos) no demostraron cambios tan claros, por lo que este grupo concluía en que la supresión androgénica afectaba más a las extremidades inferiores.

En otro estudio transversal sobre 50 pacientes mayores (78 años de media) en tratamiento con TDA durante un tiempo medio de 36 meses también se evidenció un déficit en la actividad física de las extremidades inferiores medido mediante un test que medía el equilibrio, la velocidad de la marcha y la rapidez al sentarse y levantarse de una silla. El 56% de los pacientes tenían resultados alterados en los 3 ámbitos del estudio, y el 22% de ellos habían presentado caídas en los 3 meses previos (frente a un 6-9% que sería lo esperable en la franja de edad estudiada). El tiempo que se había estado en supresión androgénica no se relacionaba con un mayor riesgo de caídas ni con un peor resultado de las pruebas físicas [202].

Otros grupos en cambio abogan por lo contrario, proponiendo que es la extremidad superior la que se ve afectada en mayor medida. Stone et al. [196] demostraron un aumento en la fatiga de la prensión manual tras sólo 3 meses de TDA, no existiendo disminución alguna en la fuerza de prensión ni en la capacidad para realizar repeticiones.

Basaria et al. [123] llevó a cabo un estudio transversal en el que se medía la fuerza de 20 pacientes con ADKp castrados durante un mínimo de 12 meses en comparación con otro grupo de pacientes con ADKp eugonádicos y otro de pacientes sanos. Al analizar la fuerza que podían desplazar cada grupo en un banco de ejercicios, se determinó igualmente cómo los pacientes con TDA tenían una menor fuerza en las

extremidades superiores en comparación con los otros 2 grupos (ejerciendo hasta un 22% menos de fuerza que los pacientes sanos), pero no así en el hemicuerpo inferior.

En otro estudio transversal que evaluaba el efecto de la supresión androgénica de larga duración (34,8 meses de media) sobre la función de la mano en pacientes mayores (74,2 años de media) se determinó cómo la fuerza de prensión de la mano era 28,6% inferior en pacientes sometidos a TDA respecto del grupo control, y que esta disminución de fuerza se correlacionaba de forma negativa con los niveles de T total y libre. El test de habilidad manual (Grooved pegboard test) y los cuestionarios de habilidad manual subjetiva también eran significativamente menores en este grupo de pacientes, y los resultados se correlacionaban también de forma negativa con los niveles de T total y libre [203].

Dicha pérdida de fuerza resulta de especial relevancia, pues otro estudio realizado en varones sanos de entre 70 y 79 años demostró que era la pérdida de fuerza (y no la pérdida de masa muscular) el parámetro que en mayor medida se relacionaba con la mortalidad en esta franja de edad [204].

Las causas últimas de estas alteraciones en la fuerza y en la composición corporal habría que buscarlas en una alteración de las rutas metabólicas. El grupo de Mauras et al. [158] practicó en voluntarios sanos bloqueados una infusión de Leucina marcada con isótopo a fin de poder determinar su presencia en sangre y su excreción en aire espirado y orina. Sus resultados revelan que dichos cambios en la composición corporal se deben a una disminución del metabolismo general, demostrándose un aumento de la proteólisis y una disminución de la síntesis de proteínas, así como una menor oxidación de lípidos y gasto de energía en reposo (medida mediante técnicas de calorimetría indirecta). No existe en cambio alteración alguna de la concentración de ningún AA en particular, así como tampoco de la oxidación de hidratos de carbono y proteínas.

Sin embargo la acción de los análogos sobre el músculo no depende sólo de la disminución de los niveles de T. Son conocidos también los efectos de dichos análogos sobre la unión neuromuscular, demostrándose una relación inversa entre los niveles de LHRH y la sensibilidad de los receptores de acetilcolina por una unión alostérica de dicha hormona al receptor [205].

La disminución del estradiol que se produce secundariamente al TDA con análogos también podría estar relacionada con estos cambios. En varones se ha descrito cómo la mutación del enzima CYP19A1 originaba una pérdida de función de la aromatasas y, por consiguiente, una reducción de estradiol hasta niveles indetectables. Los niveles de T y LH eran normales, y los de FSH sólo ligeramente elevados. Estos pacientes sin estradiol presentaban características como obesidad abdominal, hiperinsulinemia y esteatosis hepática, similares a los observados en los pacientes con TDA [206].

Por último no hay que olvidar que el incremento de la masa grasa puede alterar los niveles de T al asociarse a una disminución de la SHBG [207], así como que el mismo ADKp podría propiciar estos cambios: un grupo de pacientes control con ADKp tratado mediante observación demostró tras 24 meses de seguimiento un incremento de la masa grasa y una disminución de la masa magra, existiendo varios estudios que relacionan esta enfermedad en sí misma con la obesidad y el síndrome metabólico [195].

EVALUACIÓN DE LA SARCOPENIA EN LOS PACIENTES CON SUPRESIÓN ANDROGÉNICA

A parte de la medición por impedancia bioeléctrica, el DEXA ha sido la técnica de elección a la hora de medir la disminución de la masa magra en pacientes afectados de ADKp sometidos a TDA. Esto es debido a que se trata de un método barato, que irradia poco al paciente y, en general, más disponible que la TC o la RNM. Además, la medición de masa magra apendicular mediante DEXA ha demostrado una buena correlación con la masa muscular apendicular medida mediante RNM [208] o medida mediante TC ($r = 0,96$, $P < 0,0001$) [209].

Sin embargo, hay que señalar que ambos términos no son completamente equiparables, ya que la “masa magra” hace referencia a la masa corporal que no es masa grasa ni masa ósea.

Si bien a nivel apendicular ambos términos se suelen considerar equivalentes, hay estudios que cuestionan la validez del DEXA para medir de forma precisa pequeños cambios en la masa muscular apendicular. En un estudio en el que se sometió a ejercicio de resistencia un grupo de 50 voluntarios (hombres y mujeres) de 60 años de edad media, se comprobó como el DEXA tendía a sobreestimar la masa muscular, existiendo una diferencia absoluta de 1,8 kg al valorar con ambas técnicas el mismo volumen del muslo. Utilizando los diagramas de Bland y Altman se demostró como estas técnicas no podían considerarse equivalentes para el estudio de la masa muscular de estos pacientes ni antes ni después de someterse a ejercicio (Figura 6). Por otra parte, a pesar de que los diagramas de Bland y Altman demostraron que ambas técnicas valoraban de forma equivalente los cambios existentes tras realizar el ejercicio, al analizar ambas variaciones mediante el método de regresión lineal se determinó una infraestimación del 0.25% en la variación de masa magra medida mediante DEXA por cada 1% de variación de la masa muscular medida mediante TC. Todo ello llevaba a los autores a concluir que el DEXA no era una técnica adecuada para valorar pequeños cambios en la masa muscular [210].

El motivo de esta sobreestimación se atribuye a que la masa magra valorada por el DEXA no es capaz de discriminar el tejido adiposo presente en el músculo. Existen investigaciones que han demostrado que la grasa subfascial es metabólicamente más activa que la grasa subcutánea. En un grupo de obesos diabéticos se demostró que la grasa subfascial (8% del total) y la grasa que infiltraba el músculo (3% del total) se correlacionaban de forma significativa con la sensibilidad a la insulina, mientras que no lo hacía la grasa subcutánea [211]. Esta grasa, difícil de detectar mediante DEXA, podría verse más afectada por intervenciones tales como la pérdida de peso o, por ejemplo, la supresión androgénica.

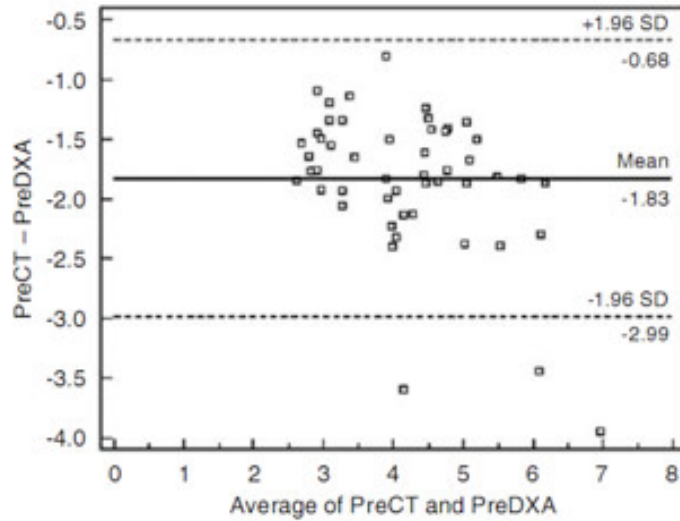


Figura 6: Diagrama de Bland y Altman en el que se compara la masa muscular medida mediante TC y mediante DEXA antes de realizar el ejercicio físico en un grupo de voluntarios. Se puede ver como la media de las diferencias entre TC y DEXA (eje de ordenadas) es de -1.83 kg a favor del segundo método. El valor 0 (igualdad entre ambas medidas) no queda incluido en el intervalo de confianza del 95% propuesto, de lo que se infiere que ambas técnicas no están en concordancia (adaptado de Delmonico et al.) [210].

II. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La deprivación androgénica es el principal tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Clásicamente, se ha demostrado su eficacia para paliar la sintomatología derivada de las metástasis óseas y también aumentar la supervivencia en pacientes con diseminación ganglionar, en pacientes con cáncer localmente avanzado y en pacientes con cáncer clínicamente localizado de alto riesgo, en asociación a radioterapia. En general, se estima que uno de cada tres pacientes con cáncer de próstata será tratado con deprivación androgénica a lo largo de la evolución de su enfermedad.

El hecho de que la deprivación androgénica se utilice actualmente en pacientes con una expectativa de vida superior a la de los pacientes con enfermedad diseminada hace que sus efectos secundarios adquieran relevancia clínica, especialmente aquellos relacionados con el incremento de riesgo cardiovascular, pérdida de masa ósea y pérdida de masa muscular o sarcopenia.

La sarcopenia secundaria a la reducción de los niveles séricos de testosterona producida por la deprivación androgénica ha sido evaluada habitualmente mediante DEXA. Sin embargo, estudios recientes sugieren que este método infraestima esta pérdida de masa muscular.

Nuestra hipótesis de trabajo es que la pérdida de masa muscular durante los seis primeros meses de deprivación androgénica es superior cuando se evalúa mediante TC que cuando se evalúa mediante DEXA.

1. OBJETIVO PRIMARIO

Comparar la variación producida en la masa muscular evaluada mediante DEXA y TC durante los primeros seis meses de deprivación androgénica.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.1. Analizar los cambios en el volumen muscular de ambos muslos y en el área del músculo recto-femoralis de ambas extremidades evaluados mediante TC.

2.2. Analizar los cambios en la composición corporal evaluada mediante peso, IMC y DEXA.

2.3. Analizar los cambios en la fuerza muscular.

2.4. Analizar los cambios en el estado funcional.

2.5. Analizar los cambios en la percepción subjetiva del paciente de su bienestar y fuerza muscular.

2.6. Analizar los cambios en los diversos perfiles analíticos: analítica básica, panel hormonal, marcadores de lesión muscular y parámetros relacionados con el síndrome metabólico.

2.7. Analizar si existen cambios en la tensión arterial como parte del síndrome metabólico.

2.8. Analizar si existe relación entre los cambios producidos en el volumen y área muscular así como los producidos en la masa magra y una serie de parámetros como la edad, fuerza, estado funcional, sensación subjetiva de bienestar y fatiga, niveles de hormonas sexuales, marcadores de lesión muscular y parámetros relacionados con el síndrome metabólico.

III. MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

En el contexto de la línea de investigación de los efectos secundarios relacionados con el TDA se realizó un estudio prospectivo de métodos para evaluar la pérdida de masa muscular durante los 6 primeros meses en pacientes sometidos a este tratamiento.

El estudio pretendía reclutar hasta 40 pacientes diagnosticados de ADKp y que fueran a iniciar un TDA con la intención de mantenerlo durante al menos 6 meses.

Los pacientes se evaluaron a través de 3 visitas: en el momento inicial, a los 3 meses y a los 6 meses de iniciado el TDA. En cada visita se evaluarían la fuerza, el estado funcional y la evaluación subjetiva de bienestar y fatiga, y se realizaría un examen físico completo que incluiría la medida de la tensión arterial. También se llevaría a cabo un panel de perfiles analíticos que evaluarían diferentes conceptos relacionados con el TDA y la pérdida de masa muscular.

En el momento inicial y a los 6 meses se evaluarían el volumen muscular del muslo y el área del músculo recto-femoralis de ambas extremidades mediante una TC. Se evaluaría también los cambios de composición de masa corporal total y de ambos muslos medido mediante DEXA (Figura 7).

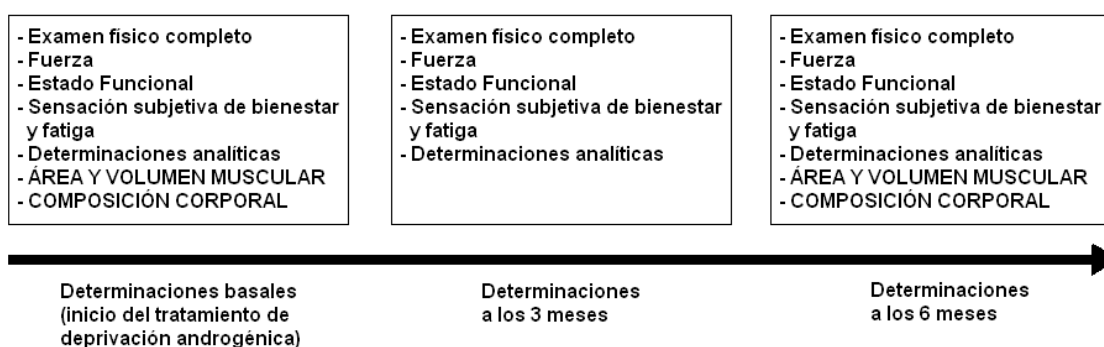


Figura 7: Esquema del diseño del estudio.

2. PACIENTES

Los candidatos a entrar en el estudio debían ser varones con diagnóstico patológico de ADKp para los que se creyera conveniente administrar por primera vez un TDA. No se recomendaba ningún tratamiento en especial mientras se obtuvieran unos niveles de T sérica similares a los de castración. Podían reclutarse pacientes que fueran a ser tratados con análogos de la LHRH o castrados quirúrgicamente, tanto con TDA simple o con TDA completo. Tras los 6 meses se discontinuarían a los pacientes del estudio, no previéndose ningún periodo adicional de seguimiento.

Los niveles de Hb basales al iniciar el estudio debían ser superiores a 10 mg/dL, y la función tiroidea y los niveles de T debían encontrarse dentro de los límites de la normalidad.

Dichos pacientes debían tener también una buena calidad de vida, definida esta como una puntuación de 0 o 1 en la subescala de estado funcional ECOG. Con el fin de no introducir elementos de confusión, los pacientes debían estar de acuerdo en no hacer cambios significativos en su estilo de vida mientras estuvieran participando en este estudio, en concreto en lo referente a la dieta y al ejercicio físico.

Durante la participación en el estudio se instó a los pacientes a que no realizasen cambios en la actividad física o en la dieta que estuvieran siguiendo previamente.

Se excluyeron del estudio los pacientes con otras neoplasias activas o bien aquellos con enfermedades crónicas graves que pudieran interferir bien con la valoración de la fuerza o con la masa corporal: la enfermedad isquémica (corazón, cerebro o extremidades), la hipertensión arterial mal controlada, el dolor de cualquier origen que no respondía a tratamiento, la neumopatía severa o bien la diabetes mellitus o la cirrosis hepática mal controladas.

Otras condiciones incluidas dentro de los criterios de exclusión fueron los antecedentes de enfermedades neuromusculares (esclerosis múltiple, distrofias musculares, miastenia gravis...), enfermedades inflamatorias generalizadas (artritis reumatoide, dermatomiositis, artrosis o esclerodermia graves) o bien presentar cualquier lesión o inestabilidad ósea que pudiera interferir con la ejecución de las pruebas físicas (artroplastia, reparación tendinosa, sinovectomía...). Se excluyeron también los pacientes pendientes de alguna intervención quirúrgica durante los 6 meses del estudio que pudiera interferir con la realización de dichas pruebas (prótesis de rodilla, de cadera, varicectomía...).

Por lo que al uso de fármacos respecta, se excluyeron del estudio aquellos pacientes en tratamiento con dosis de esteroides superiores a 10 mg/día de prednisona o equivalente, debido a los efectos demostrados de estos compuestos sobre diferentes aspectos del metabolismo y la composición corporal. Por el mismo motivo se desestimó la participación de aquellos pacientes candidatos a tratamiento con bifosfonatos.

Los pacientes con ADKp metastático podían ser incluidos, siempre y cuando no presentasen metástasis en el sistema nervioso central o bien lesiones óseas inestables que pudieran interferir con las pruebas físicas que se detallan en el protocolo.

Se contemplaba que debían discontinuar el estudio todos los pacientes que presentasen cualquier acontecimiento adverso grave derivado del TDA, aquellos que

presentasen signos de progresión tumoral o bien aquellos que, una vez iniciado el estudio, fuesen diagnosticados de cualquier enfermedad que les impidiese llevar a cabo las evaluaciones programadas.

Las características de los pacientes reclutados en este estudio se encuentran especificadas en el apartado IV.1 (página 60).

3. METODOS Y MEDICIONES

3.1. EXAMEN FISICO

Se llevó a cabo un examen físico completo en el momento de la selección, así como evaluaciones médicas ordinarias en las visitas sucesivas. El examen físico incluía posibles criterios de exclusión (estigmas de hipogonadismo o de enfermedades reumatológicas) o un posible daño para el paciente derivado de cualquiera de los procedimientos del estudio.

3.2. EVALUACION DEL TAMAÑO MUSCULAR MEDIDO MEDIANTE TC

Se llevó a cabo una TC de ambos muslos para cuantificar cualquier cambio del volumen muscular. En dicho estudio se identificó el nivel de sección de la TC proximal a los cóndilos femorales. A continuación se creó un volumen con 40 imágenes consecutivas de 5 mm de grosor, con una longitud total de 20 cm. Mediante un editor 3D (Amira 3.1, Mercury Computer System) se creó en ese volumen una máscara de cada muslo y se suprimió de forma automática la piel. Las máscaras resultantes fueron editadas manualmente cuando fue necesario, por ejemplo para la separación de ambos muslos, o la eliminación de artefactos generados por contacto entre el muslo y la camilla.

Posteriormente las imágenes de cada estudio se examinaron para determinar las unidades Hounsfield más representativas del tejido óseo, muscular y adiposo [212]. El volumen muscular se determinó directamente a partir de los vóxels clasificados como tejido muscular (Figura 8), es decir multiplicando el número de vóxels del tejido muscular segmentado por el volumen del vóxel. La variable primaria era el volumen del muslo expresado en cm^3 .

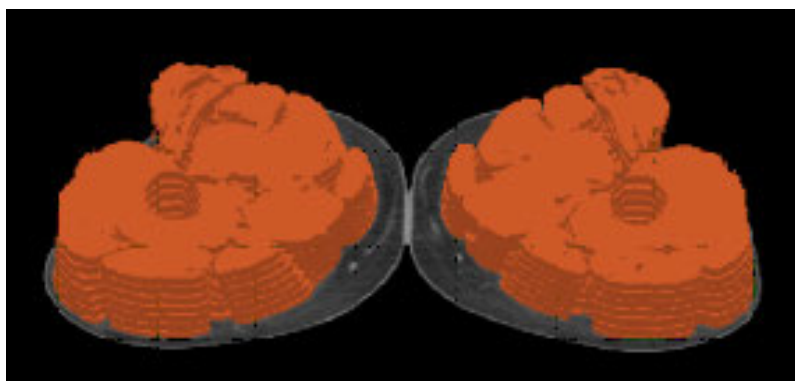


Figura 8. Máscaras obtenidas por segmentación del tejido muscular de los muslos, en 7 secciones de la TC.

También se medía de modo específico el área del músculo recto-femoralis (en cm^2) en la sección más proximal del volumen de la imagen creado en el procedimiento anterior (Figura 9). La medida del área de este músculo en una o varias secciones es un procedimiento ampliamente utilizado tanto en estudios con TC o con RNM para determinar cambios en las masa muscular asociados a la edad y a diferentes patologías. [213-215]. Por otra parte, el recto-femoralis puede ser delimitado fácilmente en imágenes TC de las regiones proximales del muslo. En estos niveles el recto-femoralis presenta su máxima área transversal, parámetro que permite estimar con bastante precisión el volumen total del músculo a partir de una sola sección, como ha sido demostrado en estudios volumétricos del músculo cuádriceps [216]. Al cuantificarse en unidades al cuadrado esta variable no es comparable con el volumen muscular (unidades expresadas al cubo) ni con la masa magra. Sin embargo, al ser una variable de obtención sencilla y ampliamente utilizada para medir la masa muscular en otras patologías hemos querido incluirla también en nuestro estudio.

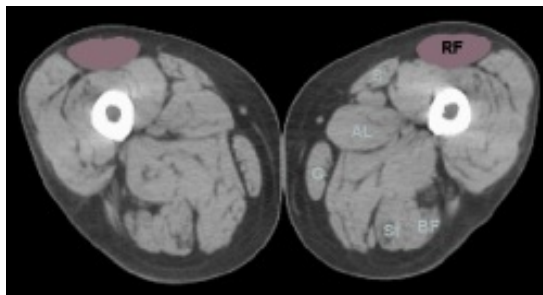


Figura 9. Determinación del área transversal del músculo recto-femoralis.

3.3. EVALUACION DE LA COMPOSICION CORPORAL

En este estudio se evaluaron directamente los cambios en la composición corporal mediante la determinación del **peso corporal** (en kg.) y del **IMC** medido en cada visita.

El IMC se define como el peso (en kg) dividido entre la altura (en metros) al cuadrado, y es considerado un buen marcador de obesidad ya que se ha demostrado un índice de correlación con la masa grasa de entre 0,7 y 0,9. Sin embargo esta correlación no es tan buena en niños ni en ancianos, y depende en gran medida de la edad: para un IMC de 30 los varones poseen una masa grasa del 30% a los 20 años, pero de un 40% a los 60 años [217]. Según la clasificación de la OMS de 1995 se considera obesidad grado I (sobrepeso) un IMC entre 25 y 29,9, grado II entre 30 y 34,9, grado III entre 35 y 39,9 y grado IV (mórbida) igual o por encima de 40 [218].

También analizamos la composición corporal medida mediante **DEXA**. Mediante esta prueba se pudo determinar la masa grasa, magra y ósea de ambos muslos y de todo el cuerpo. El resultado era la masa de cada componente medida en gramos, y

las determinaciones se llevaron a cabo a nivel basal y a los 6 meses, dando como resultado las siguientes mediciones:

- Masa magra corporal total basal y a los 6 meses.
- Masa magra del muslo dominante basal y a los 6 meses.
- Masa magra del muslo no dominante basal y a los 6 meses.
- Masa grasa corporal total basal y a los 6 meses.
- Masa grasa del muslo dominante basal y a los 6 meses.
- Masa grasa del muslo no dominante basal y a los 6 meses.
- Masa mineral corporal total basal y a los 6 meses.
- Masa mineral del muslo dominante basal y a los 6 meses.
- Masa mineral del muslo no dominante basal y a los 6 meses.

Diseñada inicialmente para el estudio de la masa ósea, esta técnica permite la cuantificación de la masa grasa, la masa magra y la masa ósea, gracias a las diferentes absorciones a los Rayos X cada una de ellas. Se irradia poco al individuo (0,05-1,5 mrem) y la duración de la prueba varía entre 5 y 30 min/persona. Se ha descrito que, en grandes obesos con excesivo tejido graso subcutáneo se puede sobrestimar la grasa total pero, en general, se le otorga una gran fiabilidad, con coeficientes de variación pequeños: 0,8% para la grasa corporal total, 1% para la masa ósea y 2% para el tejido magro.

Con el uso de DEXA se ha demostrado que existen personas no identificables como obesas según IMC o ecuaciones basadas en pliegues cutáneos pero que realmente contienen más de un 25% de grasa en varones y más de un 33% en mujeres, porcentajes considerados como definitorios de obesidad según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad [217].

3.4. EVALUACION DE LA FUERZA

Para la evaluación de la fuerza del hemicuerpo superior se utilizó la medida de **fuerza de prensión de la mano**. Este parámetro se utiliza frecuentemente como medida del estado de salud y debilidad física y ha demostrado ser un importante factor pronóstico de la mortalidad prematura en la vejez [204].

La fuerza de prensión se midió en ambas manos utilizando un dinamómetro de mano hidráulico y ajustable (dinamómetro de Jamar). Se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Terapeutas de la Mano en lo que se refiere a las pruebas de prensión [219], invitando a los pacientes a realizar una primera prensión de prueba para después llevar a cabo 3 intentos separados 1 minuto entre ellos. La medida se tomaba calculando la media de fuerza en Kg. de los 3 intentos. Esta prueba se realizaba en el momento inicial y a los 3 y 6 meses.

Para demostrar la pérdida de fuerza en las extremidades inferiores se utilizó la **prueba de levantarse de una silla con repeticiones**. En esta se utilizaba una silla normal, sin brazos y apoyada en la pared, y se le pedía al paciente que se levantara de la silla sin utilizar los brazos y que volviera a sentarse. Si lo hacía correctamente, se le pedía al paciente que repitiera el ejercicio 10 veces. Se determinaba el tiempo en segundos que tardaba en llevar a cabo 5 y 10 repeticiones. Esta prueba se realizaba en el momento inicial y a los 3 y 6 meses.

Muchos estudios muestran que el rendimiento de este test se correlaciona bastante bien con mediciones de fuerza de las extremidades inferiores en laboratorio (fuerza de los extensores de la rodilla) y con otros indicadores de interés como la velocidad al caminar, la capacidad de subir escaleras o el equilibrio [220]. También se ha encontrado que es efectivo para detectar las disminuciones en el estado funcional relacionadas con la edad [221] y para discriminar entre los ancianos en riesgo de sufrir caídas [222]. De hecho el empeoramiento de las medidas de este test se ha relacionado con un riesgo 1,5 veces mayor de sufrir caídas con lesión y de 2,5-9,9 veces mayor de sufrir caídas recurrentes [193].

3.4. EVALUACION DEL ESTADO FUNCIONAL

El estado funcional del paciente se define como la habilidad para llevar a cabo las actividades normales de la vida diaria de forma segura e independiente y sin excesiva fatiga [223]. Dentro del estado funcional, la **prueba cronometrada de levantarse y caminar** (*3-meter timed up and go*) se utiliza para valorar la agilidad y el equilibrio dinámico general. En esta prueba se le pedía al sujeto que se levantara, caminara 3 metros, girara, volviera a la silla y se sentara, midiendo en segundos el tiempo que tardaba en llevarla a cabo. Esta prueba se realizaba en el momento inicial y a los 3 y 6 meses.

Podsiadlo et al. [224] midieron el tiempo de realización de la prueba en un grupo de pacientes mayores que habían sufrido una serie de eventos concomitantes (ictus, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide, trastornos cerebelosos...) y observaron que, además de presentar una excelente correlación entre evaluadores y del propio evaluador, las puntuaciones en esta prueba también demostraron una correlación razonablemente buena con:

- Velocidad de la marcha ($r=-0,61$)
- Escala de equilibrio de Berg ($r=-0,81$)
- Índice de Barthel ($r=-0,78$)

Otros estudios indican que el rendimiento en dicho test puede distinguir entre varios niveles funcionales en personas mayores, permitiendo discriminar los ancianos en riesgo de sufrir caídas y siendo capaz de detectar los resultados de un programa de actividad física [222].

3.5. EVALUACION SUBJETIVA DEL BIENESTAR Y FATIGA

El paciente debía completar al inicio de la visita la 4ª versión del cuestionario FACT-P (evaluación funcional del tratamiento del cáncer - próstata) y la 4ª versión del cuestionario FACIT-F (evaluación funcional del tratamiento de la enfermedad crónica-fatiga). La utilización por separado de varias subescalas e “ítems” del FACT-P, así como la combinación de las mismas con el cuestionario FACIT-F permitió poder evaluar también otros cuestionarios para la medida subjetiva de bienestar y fatiga como veremos a continuación.

El cuestionario **FACT-P** se desarrolló a partir del **FACT-G** (evaluación funcional del tratamiento del cáncer - general), un test de 27 preguntas que evalúa en varias subescalas el **bienestar físico, social o familiar, emocional y funcional del paciente** [225]. A las escalas del FACT-G se le añade una subescala más de 12 preguntas que hacen referencia a las “**preocupaciones adicionales**” específicas del ADKp y de su tratamiento. En todas ellas se rellena una escala Linkert de 5 puntos que van desde 0 (nada) a 4 (muchísimo). Existen ítems de estos cuestionarios que deben contarse de forma negativa, restando de 4 el resultado, sumando cada subescala por separado y después el total. Todas las escalas se interpretan de forma que una mayor puntuación indica una mayor calidad de vida. La puntuación total varía desde 0 (el peor resultado) a 156 (el mejor resultado). Si un valor está ausente se puede estimar la puntuación total de la subescala mediante la siguiente fórmula:

Puntuación estimada de la subescala = [Suma de puntuación de los ítems] x [Nº de los ítems de la subescala] ÷ [Nº de ítems contestados]

Sin embargo, para que el cuestionario FACT-P sea válido deben contestarse más del 50% de las preguntas de cada subescala y más del 80% del total [226].

Su validez interna (es decir, en qué nivel los ítems de una escala determinada miden la misma dimensión) son de de 0,85 a 0,87 para el FACT-G , de 0,65 a 0,69 para la subescala de próstata, y de 0,87 a 0,89 para el FACT-P. La validez interna de cada una de las subescalas por separado era también aceptable, presentando la subescala de bienestar físico un índice de 0,83 y 0,64, la subescala de bienestar social de entre 0,72 y 0,69, la de bienestar emocional de entre 0,75 y 0,62 y la de bienestar funcional de entre 0,83 y 0,81. Se consideran aceptables índices de validez interna superiores a 0,6.

El FACT-P demostró poder discriminar los pacientes según el estadio tumoral, performance status y nivel de PSA. La subescala de próstata también demuestra poder distinguir de forma significativa los pacientes según estos tres parámetros, si bien el cuestionario FACT-G podía discriminar pacientes según el estadio y los niveles de PSA, pero no el estadio funcional. Las subescalas de bienestar físico y funcional fueron capaces por sí solas de discriminar pacientes por su estadio y performance status, pero no por sus niveles de PSA.

A raíz de los datos expuestos los autores del artículo proponen un nuevo cuestionario, el **TOI (Trial Outcome Index)** de 26 ítems, que comprendería la subescala física, funcional y la específica de próstata (ver Apéndice 1). Al igual que el FACT-P, esta subescala permite discriminar a los pacientes por su estadio tumoral, performance status y niveles de PSA, con una validez interna de entre el 0,85 y 0,9 [227].

Una versión reducida del FACT-P es el **FAPSI-8** (FACT índice de síntomas prostáticos avanzados). Un cuestionario que recoge 8 ítems del primero y que tras ser validado en un grupo de 288 pacientes con ADKp hormonorrefractario demostró tener una buena consistencia interna ($r=0,67-0,8$), y una buena correlación con otras escalas (como el FACT-P, la subescala de bienestar físico o de bienestar funcional) con una $r=0,44-0,85$. Esta escala de 8 ítems respondía a cambios clínicos y era capaz de diferenciar a los pacientes en función de su performance status. Estos ítems son GP4, GP1, P3, P7, GE6, P2, C2 y P8 (ver Apéndice 1).

Una escala de sólo 6 ítems, la **FAPSI-6**, fue evaluada también por este grupo con resultados equivalentes. Estos ítems son GP4, GP1, P3, GE6, P2 y C2 (ver Apéndice 1). [228].

Otro cuestionario aledaño son el **cuestionario relacionado con el dolor**, que es la suma de 4 ítems del FACT-P que interrogan específicamente sobre este tema como son P1, P2, P3 y GP4 (ver Apéndice 1). Este cuestionario permitía diferenciar bien entre los pacientes con ADKp hormonorrefractario que presentaban índices de Karnofsky iguales a 100 de los que los presentaban inferiores. De igual modo, también permitía diferenciar los pacientes con niveles de Hb superiores a 11,6 g/dL de los que presentaban niveles inferiores y aquellos que presentaban niveles de fosfatasa alcalina superiores a 52,3 ng/mL de aquellos que los presentaban inferiores [229].

En nuestro estudio evaluamos por separado los valores del cuestionario FACT-G y del cuestionario FACT-P, así como cada una de las subescalas de éste por separado que, como hemos apuntado, presentan una buena validez interna. Por este mismo motivo hemos analizado también los cuestionarios aledaños TOI, FAPSI-6, FAPSI-8 y el cuestionario relacionado con el dolor.

Utilizando también como base el cuestionario FACT-G se desarrolló el cuestionario **FACT-F** (evaluación funcional del tratamiento del cáncer - fatiga). Este cuestionario consiste en las 4 subescalas ya conocidas del FACT-G más una subescala de 13 ítems referentes a la fatiga, el **FACIT-F**.

El cuestionario FACIT-F se rellena también con una escala Linkert de 5 puntos, que van desde 0 (nada) hasta 4 (muchísimo), y la puntuación total varía desde 0 (el peor resultado) hasta 52 (el mejor resultado). La puntuación debe realizarse después de parametrizar el ítem 7 (tengo energía) y el ítem 8 (soy capaz de realizar actividades normales), para los que el valor 0 refleja el peor estado y el 4 el mejor estado. Estos dos ítems muestran una relación inversa con los otros 11 (Apéndice II).

Al administrar el FACT-F a un grupo de pacientes anémicos se comprobó que presentaban una buena estabilidad (los mismos pacientes contestaban resultados similares con una diferencia de 3-7 días) y una consistencia interna de entre 0,93 y 0,95. Su validez convergente y divergente se demostró al comprobar que tenían una buena correlación positiva con otros tests de fatiga (Test de Piper, POMS de fatiga) y negativa con tests de vigor (POMS de vigor). Tanto el FACT-F de 41 ítems como el FACIT-F de 13 ítems eran capaces de diferenciar a los pacientes en función de los niveles de Hb y de Performance Status [230].

Por lo que respecta a los valores de referencia, se sabe que la puntuación media del FACIT-F en voluntarios estadounidenses sanos fue de 43,6 +/-9,4, en pacientes con cáncer pero sin anemia fue de 40+/-9,8, y en pacientes con cáncer y anemia fue de 23,9+/-12,6. De este estudio se desprendía que la anemia no podía explicar por

completo la fatiga de los pacientes con cáncer, debiendo existir otros factores implicados en su aparición [231]. En un estudio con 64 pacientes oncológicos sometidos a tratamiento con quimioterapia se demostró cómo puntuaciones del FACIT-F inferiores a 30 se relacionaban con una mayor dificultad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria [232].

En nuestro estudio hemos utilizado para la evaluación subjetiva de la fatiga las determinaciones del cuestionario FACT-F y del FACIT-F por separado.

3.6. EVALUACION DE LOS PERFILES ANALITICOS

En cada visita se llevaba a cabo con el paciente en ayunas y a primera hora de la mañana la extracción de una muestra de sangre con el fin de determinar una serie de perfiles analíticos. En primer lugar se llevaba cabo un **analítica básica** con ionograma, determinación de Hb sérica, proteínas totales y albúmina. Todas las determinaciones se llevaron a cabo por un método automatizado con autoanalizador. Los niveles de referencia propuestos fueron los siguientes:

- Hb: 12,5-17 g/dL.
- Sodio: 135-145 mEq/L.
- Potasio: 3,4-5,4 mEq/L.
- Calcio: 8,3-10,6 mg/dL.
- Proteínas totales: 6-8 g/dL.
- Albúmina: 3,3-4,9 g/dL.

Se determinaron también niveles de PSA (en ng/mL) usando un inmunoensayo con anticuerpos monoclonales (Hybritech, San Diego, CA).

Otra serie de determinaciones que se analizaron en cada visita fueron un **panel hormonal** que evaluaba los niveles de:

- T total: Los niveles de T sérica se determinaron mediante una técnica de inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida. A tal efecto se utilizaron anticuerpos policlonales de conejo dirigidos contra la T, altamente específicos. Hay que tener en cuenta que la presencia de niveles elevados de Hb, bilirrubina o de TGC en el suero pueden interferir en los valores del ensayo. Los niveles más bajos de T que esta técnica permitía eran de 0,35 ng/mL. Los niveles de referencia propuestos fueron de 1,71-7,81 ng/mL.
- T libre (%): Se determinó según la fórmula matemática validada por Vermeulen y Morley. Este método matemático obtiene las fracciones de la T en suero a partir de la SHBG, albúmina y sus constantes de asociación SHBG-T y Albúmina-T.

- Estradiol: Los niveles de estradiol se determinaron mediante un quit de radioinmunoensayo con doble anticuerpo disponible en el mercado Third-generation DSL-39100 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc). Los niveles más bajos que nos permitía detectar esta técnica eran de 18,07 pg/mL. Los niveles de referencia propuestos fueron 18,07-41,20 pg/mL
- SHBG: La determinación de la SHBG se realizó con la técnica de fluoroinmunoensayo enzimático, con unos valores de referencia de 7-70 nmol/L
- TSH: Determinada igualmente mediante técnicas de fluoroinmunoensayo enzimático, con unos valores de referencia de 0,34-5,60 uIU/mL.

En relación con la pérdida de masa muscular observada en estos pacientes, se analizó también un panel de **marcadores de lesión muscular**. Para la determinación de todos ellos se usaron quits comerciales disponibles en el mercado. Se invitaba a los pacientes a no llevar a cabo ejercicio físico intenso en los 5 días previos a la determinación analítica para evitar elevaciones secundarias al mismo. Los niveles de referencia propuestos fueron los siguientes:

- Aldolasa: 1,5-8,1 U/L.
- Creatinin-quinasa (CK): 18-198 U/L.
- Isoformas de CK-MM (creatinin-quinasa, fracción muscular), CK-MB (creatinin-quinasa, fracción de miocardio) y CK-BB (creatinin-quinasa, fracción cerebral): En U/L y en valor porcentual respecto del total de CK. Sin valores de referencia.
- Mioglobina: 15,0-70,0 ug/L

Por último, se analizó también una serie de **parámetros relacionados con el síndrome metabólico**. Para la determinación de todos ellos se usaron quits comerciales disponibles en el mercado. Los niveles de referencia propuestos fueron los siguientes:

- Colesterol total: 175-298 mg/dL.
- TGC: 58-260 mg/dL.
- Colesterol HDL: 30-78 mg/dL.
- Glucosa: 70-120 mg/dL
- Hb A1c: 4,3-6,1%. En pacientes diabéticos estabilizados se aceptan valores de hasta un 11,2%.

3.6. EVALUACION DE LA TENSION ARTERIAL

Como un criterio más de los que definen el síndrome metabólico, la tensión arterial de los pacientes fue medida mediante un esfigmomanómetro manual a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses de seguimiento.

4. ANALISIS ESTADISTICO

Para describir las variables se han utilizado como medidas de tendencia central la media y la mediana para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas hemos utilizado los porcentajes. Como medida de dispersión se ha utilizado la DE (desviación estándar) y el rango.

Antes de llevar a cabo el análisis estadístico se comprobó si los datos a analizar seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En los casos que las variables no cumplían los requisitos de normalidad o el tamaño muestral era muy pequeño se utilizaron métodos no paramétricos.

Entre las pruebas de contraste de hipótesis se utilizó la prueba de Chi cuadrado y/o la prueba exacta de Fisher para establecer la relación entre 2 variables cualitativas. Para comparar las variables cuantitativas hemos utilizado la t de Student como test paramétrico si la variable seguía una distribución normal. Si la variable no seguía una distribución normal se llevaban a cabo tests no paramétricos: si existían sólo 2 variables se utilizaba la prueba de Wilcoxon y para más de 2 variables se recurría a la prueba de Friedman.

Para determinar la correlación entre las diferentes variables hemos utilizado la prueba de correlación de Pearson como test paramétrico (si la variable seguía un modelo de distribución normal) y la prueba de correlación de Spearman como test no paramétrico (si la variable no seguía un modelo de distribución normal), así como el análisis de correlación lineal simple. Definiremos una correlación como débil si $r < 0.5$, moderada si se encuentra entre 0.5 y 0.75 y fuerte si $r > 0.75$.

Para determinar el grado de correlación entre las variaciones de volumen muscular medido mediante TC y las de masa muscular medida mediante DEXA se utilizó la prueba de correlación de Spearman y un modelo de correlación lineal.

Para determinar el grado de concordancia se utilizó además un diagrama de Bland y Altman, consistente en representar gráficamente las diferencias entre las dos mediciones de cada individuo (eje de ordenadas) frente a la media de dichas mediciones (eje de abscisas). Si el valor cero de las diferencias queda incluido en el intervalo de confianza propuesto (95%) se asume que ambas técnicas están en concordancia, mientras que si no es así se deduce que una técnica detecta más variaciones que la otra. La media de las mediciones en el eje de abscisas permite analizar cómo se comportan las diferencias de mediciones respecto de la magnitud de las mismas mediante una técnica de correlación lineal [233].

Para dicho análisis se utilizó en paquete estadístico SPSS 17.0. Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

IV. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Entre el 29 de mayo de 2007 y el 1 de julio de 2008 se recogieron en nuestro centro un total de 35 pacientes, de los cuales 32 completaron el estudio. Un paciente discontinuó el estudio por presentar un criterio de exclusión al revisar la historia clínica (había estado sometido con anterioridad a un tratamiento con AAs por HBP), otro por ser diagnosticado de un tumor cerebral durante el periodo de seguimiento y otro por decidir ser tratado en otro centro.

Las principales comorbilidades que presentaban los pacientes en el momento de ser incluidos en el estudio se pueden ver en la Tabla 6.

Patología	n	%
Hipertensión arterial	22	68,7%
STUI	21	65,6%
Dislipemia	8	25,0%
Cardiopatía isquémica	5	15,6%
Diabetes mellitus	5	15,6%
Vasculopatía periférica	4	12,5%
EPOC / BNCO	4	12,5%
Hiperuricemia	3	9,3%
Síndrome ansioso-depresivo	3	9,3%
AIT / AVC	2	6,2%

Tabla 6: Principales patologías que presentaban los pacientes incluidos en el estudio. Se describe el número total de pacientes afectados por cada una y el porcentaje de afectados con respecto al total de pacientes. STUI: Síntomas del tracto urinario inferior, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, BNCO: Bronquitis crónica obstructiva, AIT: Accidente isquémico transitorio, AVC: Accidente vascular cerebral.

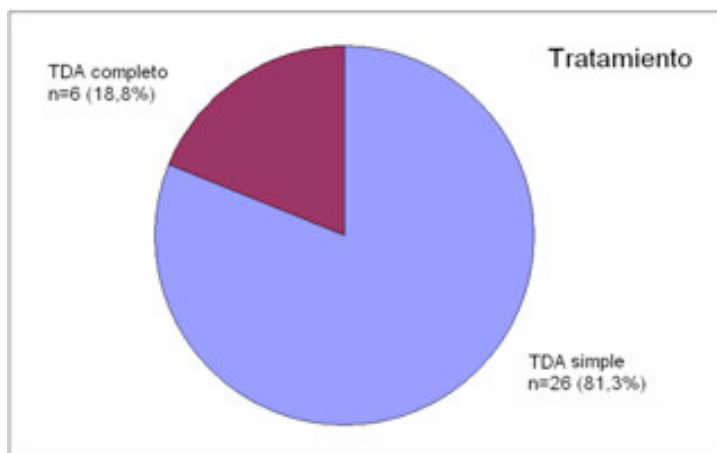
La edad media de estos pacientes fue de 71,5 años (DE 6,6). Al iniciar el tratamiento su nivel de PSA era de 314,8 ng/mL (DE 1484,1) y el nivel de T era de 4,9 ng/mL (DE 2,1) (Tabla 7).

	Media	Mediana	DE	Rango
Edad (años)	71,5	71	6,6	55 - 82
PSA (ng/mL)	314,8	11,2	1484,1	2,9 - 8022,5
T (ng/mL)	4,9	4,8	2,1	1,7 - 10,1

Tabla 7: Medidas de tendencia central y de dispersión de la edad de los pacientes y sus niveles basales de PSA y T.

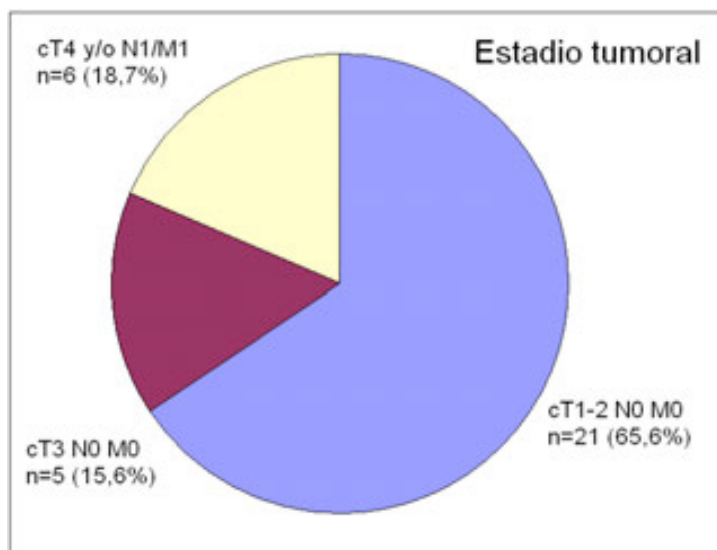
Veintiséis de ellos (81,3%) recibieron tratamiento con análogos trimestrales de la LHRH. Dos semanas antes y dos semanas después de administrar el análogo recibieron bicalutamida a dosis de 50 mg/24 horas para evitar el fenómeno de “Flare-Up”. En 6 casos (18,8%) se decidió continuar con el tratamiento con bicalutamida de

forma permanente. La decisión de iniciar una u otra modalidad de tratamiento se llevó a cabo con el consentimiento del paciente, evaluando conjuntamente los posibles beneficios y efectos adversos de cada uno (Gráfica 1).



Gráfica 1: Tratamiento de deprivación androgénica (TDA) de los pacientes incluidos en el estudio.

En 21 casos se trataba de pacientes con ADKp estadio cT1c-T2N0M0 (65,6%), en 5 casos estadio cT3N0M0 (15,6%) y en 6 casos estadio cT4 y/o N1/M1 (18,7%). La mayoría de los pacientes con ADKp localizados recibieron un tratamiento de 6 meses de TDA previo a realizar tratamiento con RDT radical (Gráfica 2).



Gráfica 2: Estadio tumoral de los pacientes incluidos en el estudio.

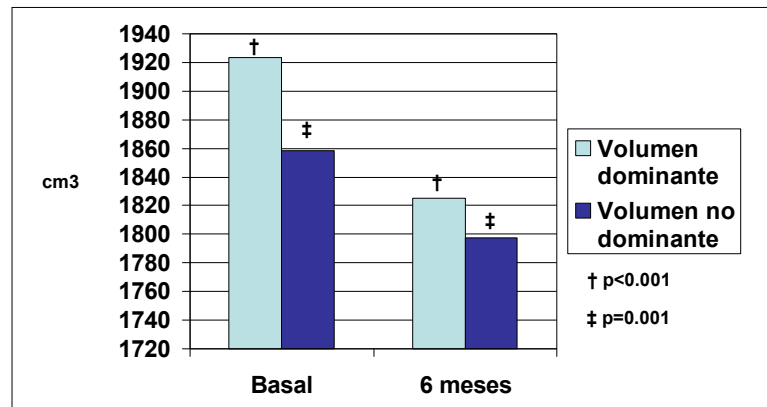
Si bien el diseño del estudio permitía la inclusión de pacientes que previamente hubieran sido sometidos a tratamientos con intención curativa, sólo 1 de los 32 pacientes fue incluido por presentar una recidiva bioquímica tras haber sido sometido a prostatectomía radical 8 años antes. Ninguno de los otros pacientes había recibido tratamientos anteriores para el ADKp.

2. RESULTADOS DE VARIACIONES EN EL VOLUMEN Y AREA MUSCULAR MEDIDOS MEDIANTE TC

Las medidas mediante TC demostraron una disminución del volumen muscular de ambos muslos: el volumen del muslo dominante pasaba de 1923,4 cm³ (DE 415) a 1825,3 cm³ (DE 401), lo que implicaba una disminución del 5,1% (p<0,001). Por su parte, el volumen del muslo no dominante pasaba de un volumen de 1858,4 cm³ (DE 404) a un volumen de 1797,2 cm³ (DE 402), demostrándose así un descenso del 3,2% (p=0,001). (Tabla 8 y gráfica 3).

	Media	Mediana	DE	Rango
V. dominante basal (cm ³)	1923,4	1966,	415,4	923 - 2759
V. dominante 6 meses (cm ³)	1825,3	1838,3	401,6	893 - 2605
V. no dominante basal (cm ³)	1858,4	1901	404,6	881 - 2613
V. no dominante 6 meses (cm ³)	1797,2	1855,3	402,4	856 - 2605

Tabla 8: Medidas de tendencia central y de dispersión del volumen del muslo dominante y no dominante a nivel basal y a los 6 meses.

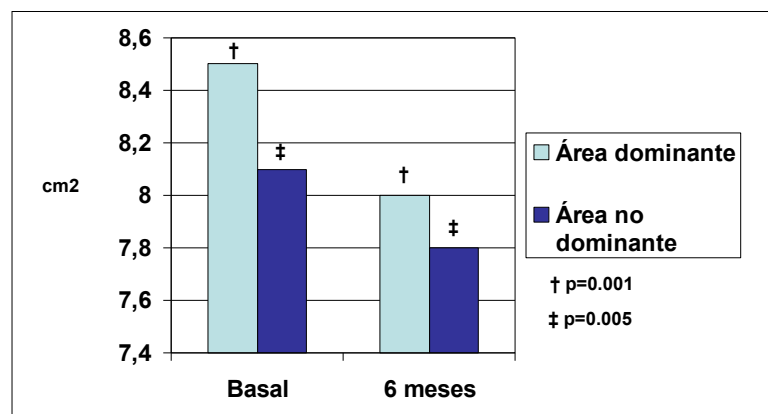


Gráfica 3: Variaciones en el volumen del muslo dominante y no dominante.

Se observaba también una disminución del área del músculo recto-femoralis de ambas extremidades. El área del músculo de la extremidad dominante pasaba de 8,5 cm² (DE 1,8) a 8 cm² (DE 1,7), disminuyendo de esta forma un 5,8% (p=0,001). El de la extremidad no dominante, por su parte, pasaba de tener un área de 8,1 cm² (DE 1,75) a tener un área de 7,8 cm² (DE 1,6), dando lugar a una disminución del área del 3,7% (p=0,005) (Tabla 9 y gráfica 4).

	Media	Mediana	DE	Rango
Área dominante 0 (cm ²)	8,5	8,4	1,8	5,3 - 13
Área dominante 6 (cm ²)	8	8,1	1,7	4,8 - 12,3
Área no dominante 0 (cm ²)	8,1	8,2	1,7	4,7 - 12,2
Área no dominante 6 (cm ²)	7,8	7,6	1,6	4,4 - 11,3

Tabla 9: Medidas de tendencia central y de dispersión del área del músculo recto-femoralis de la pierna dominante y no dominante a nivel basal y a los 6 meses.



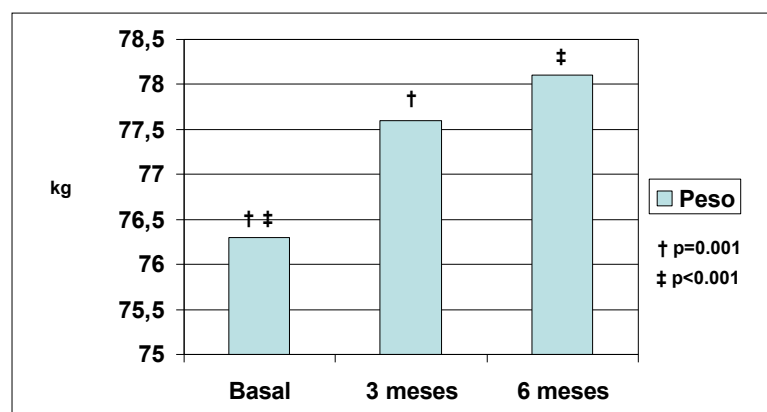
Gráfica 4: Variaciones en el área del músculo recto-femoralis de la pierna dominante y no dominante.

3. RESULTADOS DE VARIACIONES EN LA COMPOSICION CORPORAL MEDIDA MEDIANTE PESO, IMC Y DEXA

Los pacientes al inicio del estudio tenían un **peso** de 76,3 kg (DE 13,9), a los 3 meses de 77,6 kg (DE 13,3) y a los 6 meses de 78,1 kg (DE 13,6). Ello implicaba un aumento del peso entre el inicio del estudio y los 3 meses de seguimiento del 1,6% ($p=0,001$), y entre el inicio del estudio y los 6 meses un aumento del 2,3% ($p<0,001$). La variación entre los 3 y 6 meses no resultaba significativa ($p=0,262$) (Tabla 10 y gráfica 5).

	Media	Mediana	DE	Rango
Peso 0 (kg)	76,3	75	13,3	53 - 100
Peso 3 (kg)	77,6	76	13,3	55 - 101
Peso 6 (kg)	78,1	76	13,6	57 - 104

Tabla 10: Medidas de tendencia central y de dispersión del peso a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

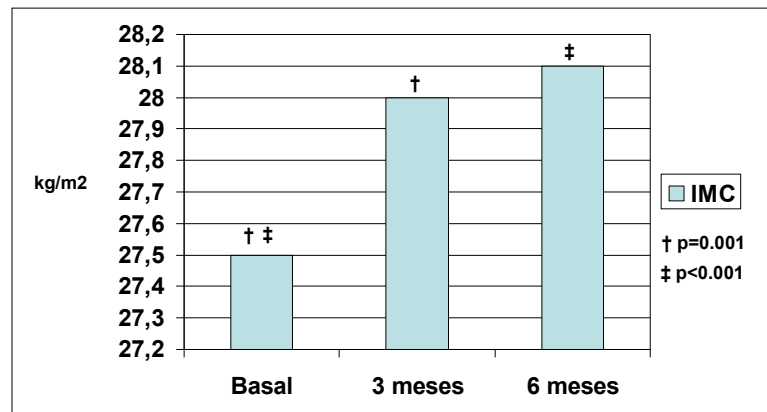


Gráfica 5: Variaciones en el peso.

El **IMC** por su parte era de 27,5 kg/m² al inicio del estudio (DE 4), pasando a ser de 28 kg/m² a los 3 meses (DE 4,1) y de 28,1 kg/m² a los 6 meses (DE 4). A partir de estos datos se infiere un aumento del IMC entre el inicio del estudio y los 3 meses de seguimiento del 1,6% ($p=0,001$), y entre el inicio del estudio y los 6 meses del 2,3% ($p<0,001$). La variación entre los 3 y 6 meses no resultaba significativa ($p=0,225$) (Tabla 11 y gráfica 6).

	Media	Mediana	DE	Rango
IMC 0 (kg/m ²)	27,5	27,7	4	19,7 - 35,1
IMC 3 (kg/m ²)	28	27,6	4,1	20,4 - 35,5
IMC 6 (kg/m ²)	28,1	28,1	4	21,1 - 36,9

Tabla 11: Medidas de tendencia central y de dispersión del índice de masa corporal (IMC) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



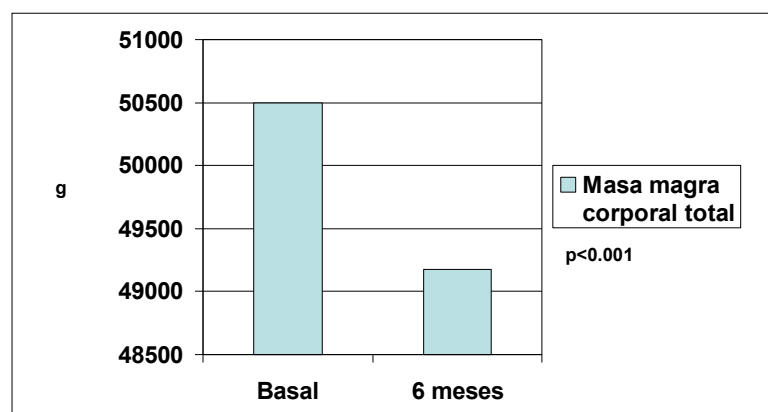
Gráfica 6: Variaciones en el índice de masa corporal (IMC).

De forma coherente con los datos publicados en la literatura, la **masa magra** corporal total de los pacientes tomada mediante DEXA disminuía a lo largo del estudio. De una masa magra inicial de 50497,3 gramos (DE 7426) se pasaba a 49177 gramos (DE 7390) a los 6 meses, lo que suponía una variación negativa del 2,6% ($p<0,001$) (Tabla 12 y gráfica 7).

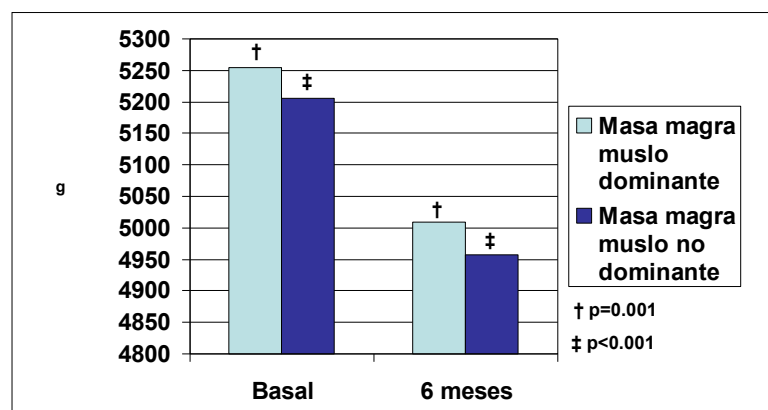
La masa magra del muslo de la extremidad dominante también disminuía, pasando de 5277 gramos a nivel basal (DE 1032) a 5009,6 gramos a los 6 meses (DE 997), reflejando una disminución del 5,06% ($p=0,001$). Resultados similares se obtenían al analizar la masa magra del muslo no dominante, que pasaba de 52505,2 gramos a nivel basal (DE 997) a 4957 gramos a los 6 meses (DE 1015). Su disminución se cuantificaba en un 4,7% ($p<0,001$) (Tabla 12 y gráfica 8).

	Media	Mediana	DE	Rango
Magra Corporal 0 (gramos)	50497,3	50108	7426,9	37174-67855
Magra Corporal 6 (gramos)	49177	47495	7390	34354 - 66656
Magra Dominante 0 (gramos)	5254,5	5174,5	1058,2	3478-8263
Magra Dominante 6 (gramos)	5009,6	4943,5	997,6	3203 - 7603
Magra No Dominante 0 (gramos)	5205,2	5058	1015,4	3150-7842
Magra No Dominante 6 (gramos)	4957	4861	938	2977 - 7311

Tabla 12: Medidas de tendencia central y de dispersión de la masa magra corporal total y de ambas extremidades a nivel basal y a los 6 meses.



Gráfica 7: Variaciones en la masa magra corporal total.



Gráfica 8: Variaciones en la masa magra del muslo dominante y no dominante.

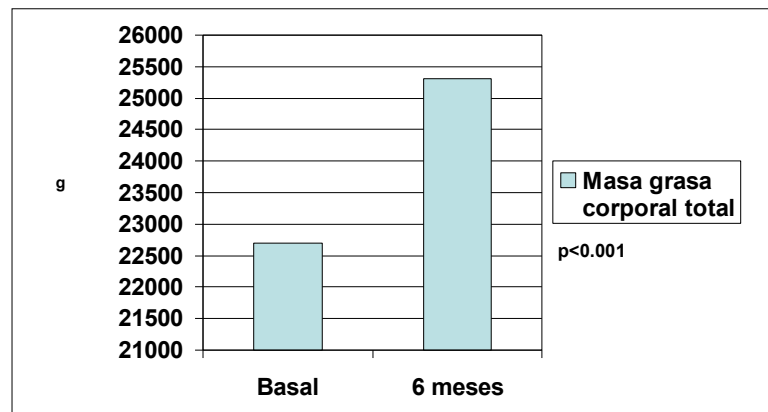
La **masa grasa** corporal total, en cambio, presentaba un incremento del 10,3% ($p < 0,001$) al pasar de unos niveles basales de 22701 gramos (DE 7723) a unos niveles a los 6 meses de 25311,4 gramos (DE 8199) (Tabla 13 y gráfica 9).

La masa grasa del muslo dominante también aumentaba: de unos valores basales de 2358 gramos (DE 800) pasaba a unos valores a los 6 meses de 2790 gramos (DE 925). Ello suponía un aumento del 15,4% ($p < 0,001$) (Tabla 13 y gráfica 10).

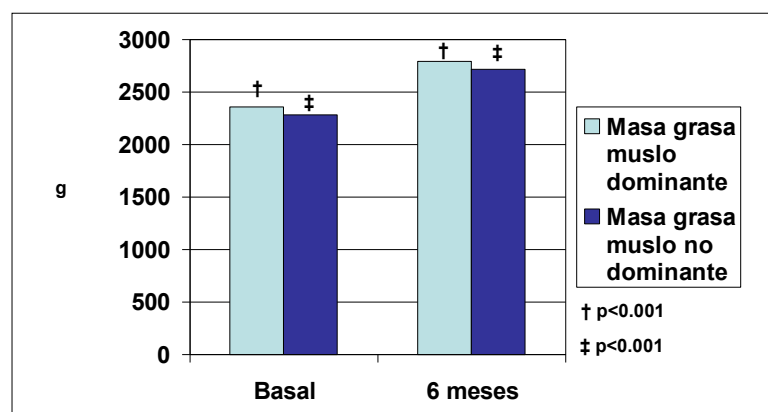
Resultados similares hallamos en el muslo no dominante, donde la masa grasa pasa de una determinación basal de 2286,1 gramos (DE 769) hasta unos valores a los 6 meses los 2714,5 gramos (DE 866). El aumento en este caso era del 15,7% ($p < 0,001$) (Tabla 13 y gráfica 10).

	Media	Mediana	DE	Rango
Grasa Corporal 0 (gramos)	22701	22404	7723,3	9706 - 39768
Grasa Corporal 6 (gramos)	25311,4	25507	8199,9	12598 - 43207
Grasa Dominante 0 (gramos)	2358,4	2310	800,1	1223 - 3897
Grasa Dominante 6 (gramos)	2790,3	2591	925	1504 - 5056
Grasa No Dominante 0 (gramos)	2286,1	2154,5	769,1	1198 - 3961
Grasa No Dominante 6 (gramos)	2714,5	2625	866,4	1395 - 4903

Tabla 13: Medidas de tendencia central y de dispersión de la masa grasa corporal total y de ambos muslos a nivel basal y a los 6 meses.



Gráfica 9: Variaciones en la masa grasa corporal total.



Gráfica 10: Variaciones en la masa grasa del muslo dominante y no dominante.

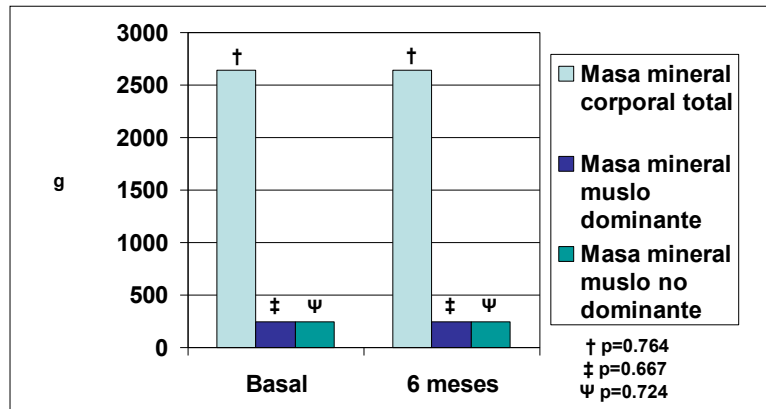
La **masa mineral** no experimentó variaciones significativas en ninguna localización. A nivel corporal total, por ejemplo, se pasó de unos niveles basales de 2643,6 gramos (DE 485) a unos valores a los 6 meses de 2643,5 gramos (DE 478) ($p=0,764$).

En el muslo dominante tampoco había cambios significativos, pasándose de unos valores basales de 244 gramos (DE 43) a unos valores a los 6 meses de 243,3 gramos (DE 44) ($p=0,667$).

Por último, tampoco se detectaron cambios en la masa mineral del muslo no dominante, donde al inicio del estudio el DEXA determinaba una masa mineral de 243,1 gramos (DE 43) y al final del estudio de 242,4 gramos (DE 44) ($p=0,724$) (Tabla 14 y gráfica 11).

	Media	Mediana	DE	Rango
Mineral Corporal 0 (gramos)	2643,6	2638	485,1	1682 - 3459
Mineral Corporal 6 (gramos)	2643,5	2584,5	478,1	1667 - 3381
Mineral Dominante 0 (gramos)	244	244,5	43,8	166 - 309
Mineral Dominante 6(gramos)	243,3	243	44,5	160 - 311
Mineral No Dominante 0 (gramos)	243,1	242	43,8	160 - 324
Mineral No Dominante 6 (gramos)	242,4	240	44,5	154 - 320

Tabla 14: Medidas de tendencia central y de dispersión de la masa ósea a nivel basal y a los 6 meses.



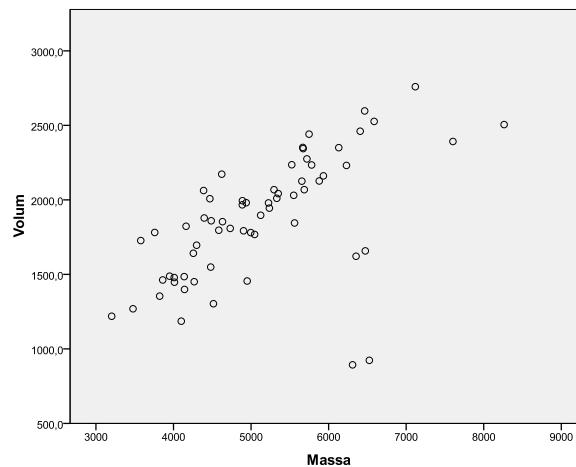
Gráfica 11: Variaciones en la masa mineral corporal total, del muslo dominante y del muslo no dominante.

4. COMPARACION ENTRE LAS VARIACIONES DE MASA MUSCULAR DE AMBOS MUSLOS MEDIDA MEDIANTE DEXA Y MEDIANTE TC

Para simplificar, en este apartado utilizaremos el término *masa muscular* para referirnos tanto a las medidas de masa magra tomadas mediante DEXA como a las de masa muscular tomadas mediante TC.

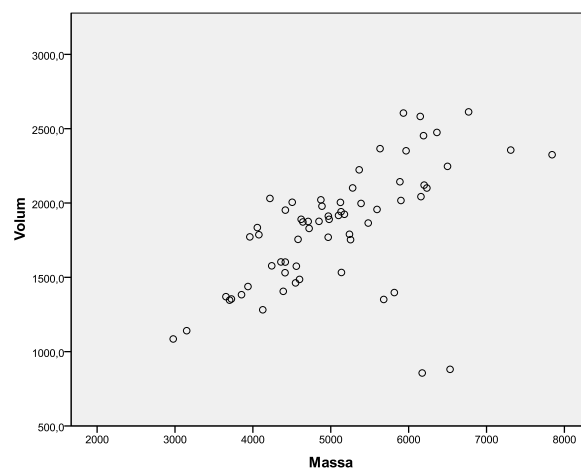
Previo a la comparación de las variaciones de la masa muscular apendicular mediante uno u otro método, hemos querido analizar primero si existía correlación entre los valores absolutos de cada uno de ellos. Cabe destacar aquí que mientras la TC valoraba únicamente un volumen de muslo 20 cm por encima de los cóndilos femorales, el DEXA valoraba la totalidad de cada muslo. Por este motivo los valores de masa muscular tomados mediante DEXA son siempre mayores que los tomados mediante TC. También por este mismo motivo hemos analizado la diferencia entre las variaciones de ambos métodos y no la diferencia entre los valores absolutos de ambas mediciones.

De esta forma hemos podido constatar una correlación directa moderada entre el volumen muscular del muslo dominante medido mediante TC y la masa muscular del muslo dominante medido mediante DEXA, ya fuera a nivel basal ($r=0,665$, $p<0,001$) a los 6 meses ($r=0,672$, $p<0,001$) o a nivel global ($r=0,658$, $p<0,001$) (Gráfica 12).



Gráfica 12: Diagrama de dispersión entre los valores de volumen del muslo dominante y la masa magra medida mediante DEXA del muslo dominante.

Hemos hallado también una correlación directa moderada con la masa muscular del muslo no dominante a nivel global ($r=0,634$, $p<0,001$) (Gráfica 13), la cuál se observaba también al analizar los datos basales ($r=0,63$, $p<0,001$) y los de los 6 meses por separado ($r=0,623$, $p<0,001$).



Gráfica 13: Diagrama de dispersión entre los valores de volumen del muslo no dominante y la masa muscular medida mediante DEXA del muslo no dominante.

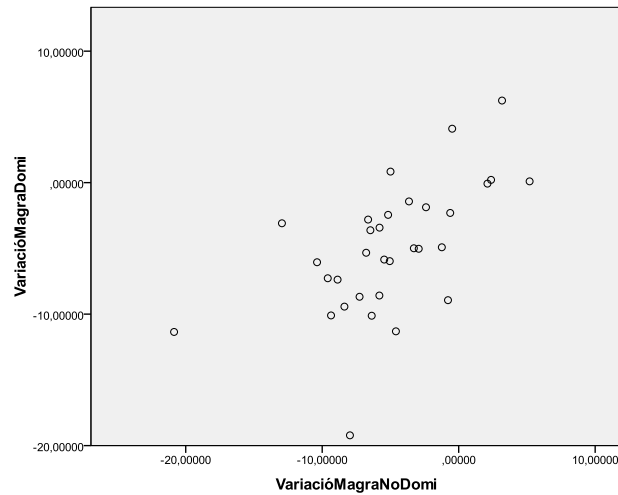
Una vez demostrada la correlación entre los valores absolutos de ambos métodos de medida, hemos analizado las diferencias en la variación de la masa muscular apendicular medida mediante cada uno de ellos. Se procedió así a calcular la variación porcentual de la masa y volumen muscular en ambas extremidades y en su conjunto (Tabla 15).

	Media	Mediana	DE	Rango
Variación TC dominante (%)	-4,8	-4	4,5	-21,2 - 3,2
Variación TC no dominante (%)	-3,6	-4	4,7	-16,9 - 5,6
Variación TC global (%)	-4,2	-4	4,6	-21,2 - 5,6
Variación DEXA dominante (%)	-5	-5	5	-19,2 - 6,2
Variación DEXA no dominante (%)	-5	-5,3	5	-20,8 - 5,1
Variación DEXA global (%)	-5	-5,1	5	-20,8 - 6,2

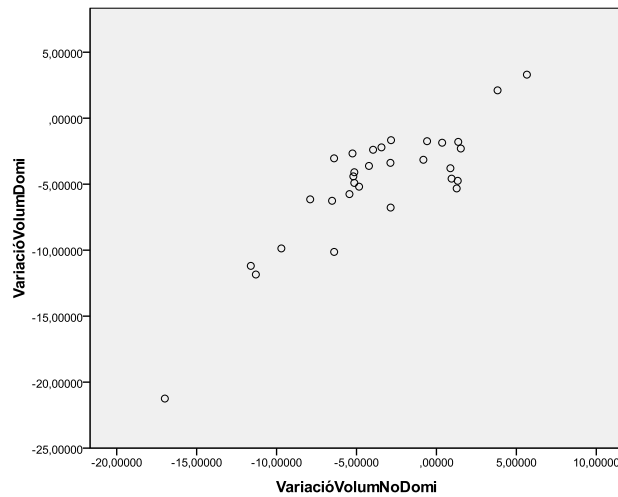
Tabla 15: Medidas de tendencia central y de dispersión de las variaciones de masa muscular medida mediante TC y mediante DEXA.

Cabe puntualizar que al considerarse en forma porcentual la variación de la masa y del volumen son equivalentes: siendo la masa el producto del volumen por la densidad, y siendo la densidad la misma al principio y al final del estudio, desaparece este término de numerador y denominador al calcular la variación porcentual. Por este motivo podemos comparar la masa muscular medida mediante uno y otro método.

Se valoró a continuación la correlación existente entre la variación de ambas extremidades medida mediante uno u otro método. Se observó una correlación directa moderada tanto en el caso del DEXA ($r=0,65$, $p<0.001$) (Gráfica 14) como en el caso de la TC ($r=0,704$, $p<0.001$), por lo que se decidió evaluar las variaciones de la masa mediante uno y otro método analizando conjuntamente las mediciones de ambas extremidades (Gráfica 15).

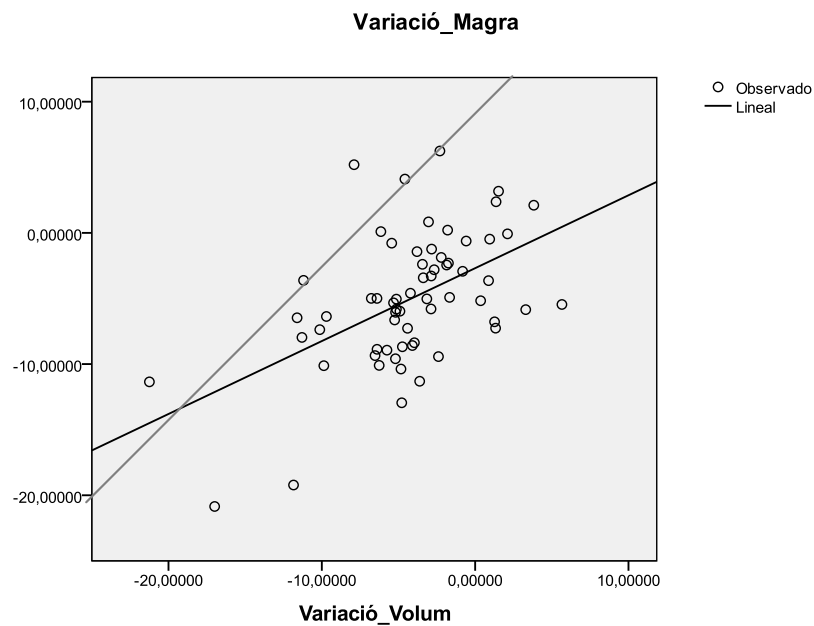


Gráfica 14: Diagrama de dispersión entre la variación porcentual de la masa muscular de la extremidad dominante y no dominante medida mediante DEXA.



Gráfica 15: Diagrama de dispersión entre la variación porcentual de la masa muscular de la extremidad dominante y no dominante medida mediante TC.

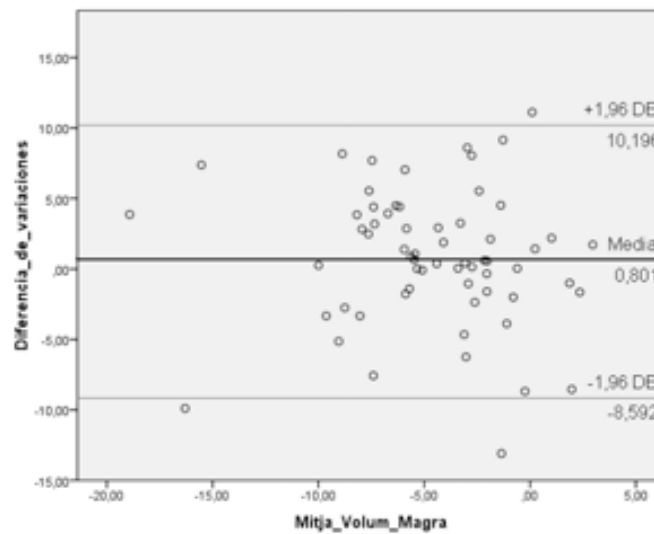
A continuación se procedió a establecer cuál era la relación entre ambas variaciones. El test de Spearman demostró una buena correlación ($r=0,496$, $p<0,001$), y el modelo de regresión lineal demostró también una relación significativa directa entre ambas ($p<0,001$) con una $r^2=0,264$. Dicha relación se podía expresar mediante la ecuación $Y= -2,69 + 0,556 \cdot X$ (Gráfica 16). Al comparar la recta obtenida con la recta identidad (aquella cuya pendiente es igual a 1) los datos demostraron una infraestimación del 0,44% en la variación de masa muscular mediante DEXA por cada 1% de variación medida mediante TC (Gráfica 16).



Gráfica 16: Diagrama de dispersión y recta de regresión entre la variación porcentual de masa magra medida mediante DEXA (eje de ordenadas) y medida mediante TC (eje de abscisas). En color gris la recta identidad entre ambas variables de pendiente 1.

Sin embargo, al analizar ambas variaciones mediante los diagramas de Bland y Altman se demostró cómo la variación porcentual de masa muscular medida mediante ambos estaban en concordancia (diferencia media = 0,801; con un intervalo de confianza del 95% entre -8,592 y 10,196).

Tampoco existía relación alguna entre las diferencias de ambos métodos comparados con su media ($p=0,243$), de lo que se infiere que las diferencias entre ambos métodos de medida son homogéneas a lo largo del eje horizontal y no se ven influidas por la magnitud de las determinaciones obtenidas (Gráfica 17).



Gráfica 17: Diagrama de Bland y Altman entra la masa muscular medida mediante TC y medida mediante DEXA.

5. RESULTADOS DE VARIACIONES EN LA FUERZA

En la valoración de la extremidad superior se pudo determinar una disminución de la fuerza de la **mano dominante**, que pasaba de ejercer una fuerza basal de 31,7 kg (DE 7,6) a una fuerza a los 3 meses de 30,7 kg (DE 7,6) y una fuerza a los 6 meses de 29,9 kg (DE 6,7). De estos datos se podía inferir una disminución del 3,1% entre el nivel basal y los 3 meses y del 5,6% entre el nivel basal y los 6 meses. Sin embargo, esta disminución no tenía significación estadística a la hora de realizar el análisis ($p=0,329$) (Tabla 16 y gráfica 18).

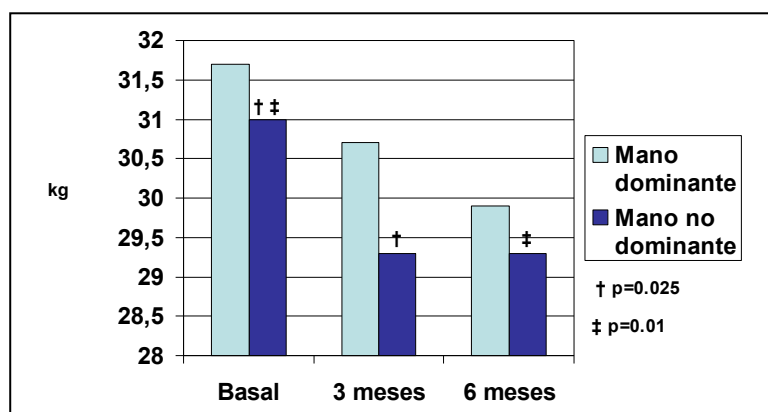
	Media	Mediana	DE	Rango
Mano dominante 0 (kg)	31,7	31,8	7,6	17,6-47,3
Mano dominante 3 (kg)	30,7	30	7,6	19,3-46,6
Mano dominante 6 (kg)	29,9	28,6	6,7	19,3-42,3

Tabla 16: Medidas de tendencia central y de dispersión de la fuerza ejercida por la mano dominante a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

En la **mano no dominante** en cambio sí que se determinó una disminución significativa de la fuerza de un 5,4% entre el nivel basal y los 3 meses. En este periodo de tiempo la fuerza pasaba a ser de 31 kg (DE 7) a ser de 29,3 kg (DE 7,1) ($p=0,025$). Esta disminución del 5,4% se mantenía igualmente significativa a los 6 meses, cuando la fuerza media de la mano no dominante seguía siendo de 29,3 kg (DE 7,1) ($p=0,01$). No había diferencia significativa de fuerza de la mano no dominante entre los 3 y los 6 meses ($p=0,965$) (Tabla 17 y Gráfica 18).

	Media	Mediana	DE	Rango
Mano no dominante 0 (kg)	31	30,5	7	18,3-44,6
Mano no dominante 3 (kg)	29,3	28,3	7,1	15,6-46
Mano no dominante 6 (kg)	29,3	28,8	7,1	17-44

Tabla 17: Medidas de tendencia central y de dispersión de la fuerza ejercida por la mano no dominante a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

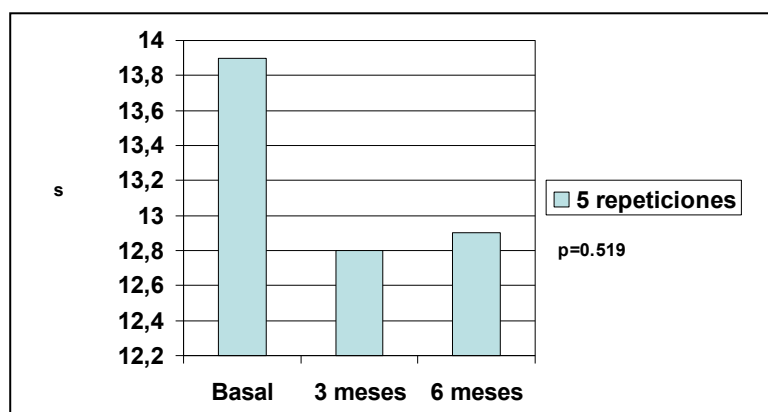


Gráfica 18: Variaciones en la fuerza de la mano dominante y no dominante.

La fuerza de **la extremidad inferior** se midió con el test de levantarse y sentarse de una silla con repeticiones. Los pacientes presentaron una discreta disminución en el tiempo invertido en realizar las 5 primeras repeticiones, pasando de un valor basal de 13,9 segundos (DE 7,5) a un valor a los 3 meses de 12,8 segundos (DE 6,5) y un valor a los 6 meses de 12,9 segundos (DE 6,6). Sin embargo, esta diferencia no era significativa en el análisis estadístico ($p=0,519$) (Tabla 18 y gráfica 19).

	Media	Mediana	DE	Rango
5 repeticiones 0 (segundos)	13,9	12,8	7,5	8,5-51,3
5 repeticiones 3 (segundos)	12,8	11,3	6,5	8,1-44,6
5 repeticiones 6 (segundos)	12,9	11,2	6,6	7,1-45,1

Tabla 18: Medidas de tendencia central y de dispersión del tiempo invertido en realizar las 5 primeras repeticiones a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

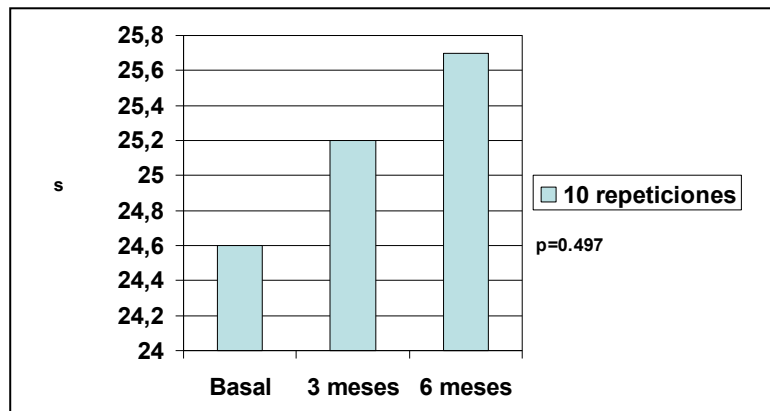


Gráfica 19: Prueba de levantarse y sentarse de una silla con repeticiones. Variaciones en el tiempo invertido en realizar las 5 primeras repeticiones.

A la hora de cronometrar las 10 repeticiones hubo en cambio un ligero aumento en el tiempo necesitado, ya que de un valor basal de 24,6 segundos (DE 6,09) se pasó a un valor a los 3 meses de 25,2 segundos (DE 13,1) y un valor a los 6 meses de 25,7 segundos (DE 15,1). Sin embargo, esta diferencia tampoco revestía significación estadística ($p=0,497$) (Tabla 19 y gráfica 20).

	Media	Mediana	DE	Rango
10 repeticiones 0 (segundos)	24,6	23,7	6	8,1-44,6
10 repeticiones 3 (segundos)	25,2	21,6	13,1	15,8-90
10 repeticiones 6 (segundos)	25,7	21,7	15,1	16,2-100

Tabla 19: Medidas de tendencia central y de dispersión del tiempo invertido en realizar las 10 repeticiones a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



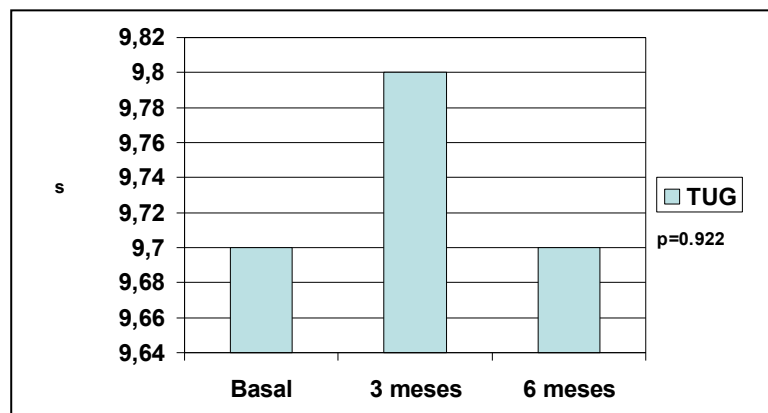
Gráfica 20: Prueba de levantarse y sentarse de una silla con repeticiones. Variaciones en el tiempo invertido en realizar las 10 repeticiones.

6. RESULTADOS DE VARIACIONES EN EL ESTADO FUNCIONAL

El estado funcional, valorado mediante la **prueba cronometrada de levantarse y caminar**, no presentó grandes variaciones a lo largo del estudio. De unos valores basales de 9,7 segundos (DE 2) se pasaba a unos valores a los 3 meses de 9,8 segundos (DE 2,3), para volver a unos valores a los 6 meses de 9,7 segundos (DE 2,5). Estas variaciones del 1% entre la determinación a los 3 meses y las otras dos no llegaban a alcanzar significación estadística ($p=0,922$) (Tabla 20 y gráfica 21).

	Media	Mediana	DE	Rango
TUG 0 (segundos)	9,7	9,2	2	6,9-16,8
TUG 3 (segundos)	9,8	9,1	2,3	7,2-17,2
TUG 6 (segundos)	9,7	9,2	2,5	7,1-19,2

Tabla 20: Medidas de tendencia central y de dispersión del tiempo invertido en realizar la prueba cronometrada de levantarse y caminar (TUG) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



Gráfica 21: Variaciones en la prueba cronometrada de levantarse y caminar (TUG).

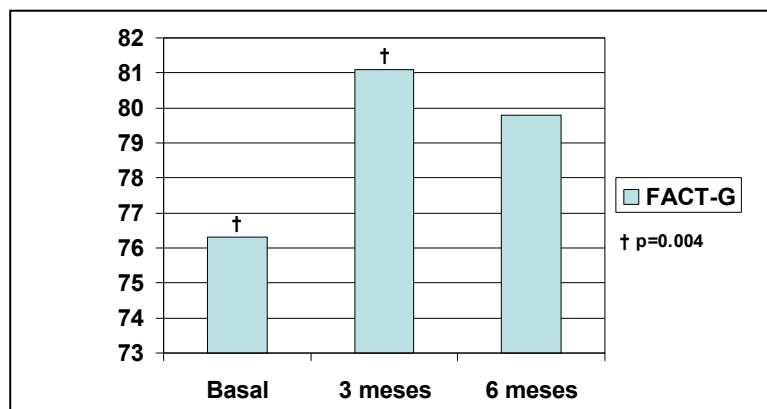
7. RESULTADOS DE VARIACIONES EN LA FATIGA Y CALIDAD DE VIDA

Para analizar la sensación de bienestar de estos pacientes utilizamos el cuestionario FACT-P, que resulta de la unión de una subescala específica de cáncer de próstata al cuestionario FACT-G de 27 preguntas.

Si analizamos por separado estas 27 preguntas del cuestionario **FACT-G** vemos de forma inesperada un aumento de la sensación de bienestar. De unos valores basales de 76,3 puntos (DE 13,4) se pasaba a los 3 meses a una puntuación de 81,1 puntos (DE 11,8) y a los 6 meses a una puntuación de 79,8 puntos (DE 12,6). Estos cambios suponían una mejoría significativa de la sensación de bienestar del 5,9% entre el nivel basal y los 3 meses ($p=0,004$). No se hallaron diferencias significativas entre la determinación basal y los 6 meses ($p=0,166$) ni entre la determinación de los 3 y los 6 meses ($p=0,525$) (Tabla 21 y gráfica 22).

	Media	Mediana	DE	Rango
FACT-G 0	76,3	73,5	13,4	38-102
FACT-G 3	81,1	82	11,8	54-100
FACT-G 6	79,8	79	12,6	48,5-101

Tabla 21: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación del cuestionario FACT-G a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



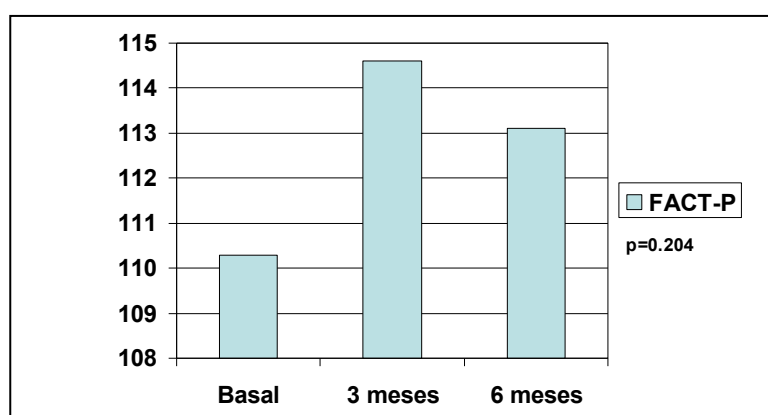
Gráfica 22: Variaciones en la puntuación del cuestionario FACT-G.

Al añadir a este cuestionario la subescala de próstata (cuestionario **FACT-P**) seguía existiendo un aumento en la sensación de bienestar del 3,7% entre la determinación basal y los 3 meses y del 2,4% entre la determinación basal y los 6 meses. De unos niveles basales de 110,3 puntos (DE 17,7) pasábamos a unos niveles a los 3 meses de 114,6 puntos (DE 15,5) y a los 6 meses de 113,1 puntos (DE 16,8). Estas

diferencias sin embargo carecían de significación estadística ($p=0,204$) (Tabla 22 y gráfica 23).

	Media	Mediana	DE	Rango
FACT-P 0	110,3	109,6	17,7	62-142
FACT-P 3	114,6	113,5	15,5	77-138
FACT-P 6	113,1	112,4	16,8	76,5-141

Tabla 22: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación del cuestionario FACT-P a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



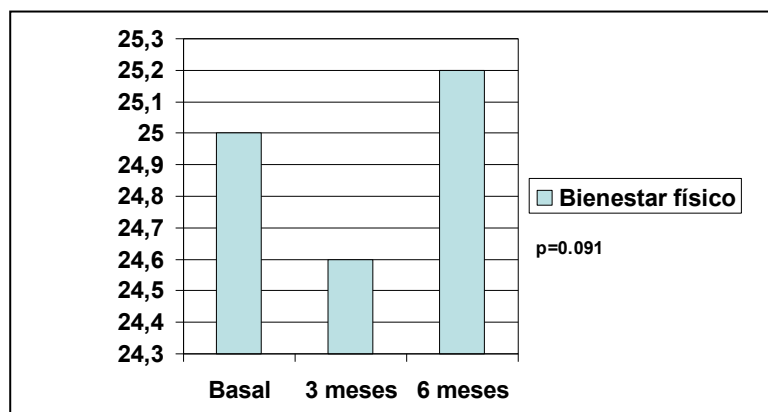
Gráfica 23: Variaciones en la puntuación del cuestionario FACT-P.

Como ya apuntamos anteriormente cada una de las subescalas del cuestionario FACT-P tiene validez por separado, y es por eso que nos propusimos también analizar cada una de ellas para evaluar así su comportamiento.

En primer lugar la **subescala de bienestar físico** experimentaba un ligero descenso del 2% entre la determinación basal y los 3 meses, pasando de los 25 puntos (DE 3,4) a los 24,6 puntos (DE 3,6). Posteriormente entre los 3 y los 6 meses experimentaría un incremento del 2,3% para colocarse en los 25,2 puntos (DE 2,83), todo ello sin alcanzar significación estadística ($p=0,91$) (Tabla 23 i gráfica 24).

	Media	Mediana	DE	Rango
Bienestar físico 0	25	26	3,4	14-28
Bienestar físico 3	24,6	25,5	3,6	16-28
Bienestar físico 6	25,2	26	2,8	16-28

Tabla 23: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación de la subescala de bienestar físico a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

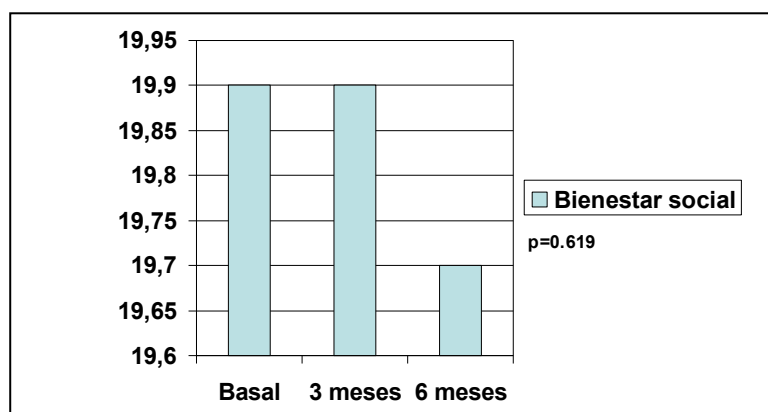


Gráfica 24: Variaciones en la puntuación de la subescala de bienestar físico del cuestionario FACT-G.

La **subescala de bienestar social** por su parte se modificaría sólo un 1% entre la determinación basal y los 6 meses, variación que no resultaba estadísticamente significativa ($p=0,619$). Las puntuaciones de esta subescala fueron de media de 19,9 puntos a nivel basal (DE 6,1), 19,9 puntos a los 3 meses (DE 5,4) y 19,7 puntos a los 6 meses (DE 4,9) (Tabla 24 y gráfica 25).

	Media	Mediana	DE	Rango
Bienestar social 0	19,9	21	6,1	0-28
Bienestar social 3	19,9	21	5,4	0-28
Bienestar social 6	19,7	21	4,9	3,5-28

Tabla 24: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación de la subescala de bienestar social a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

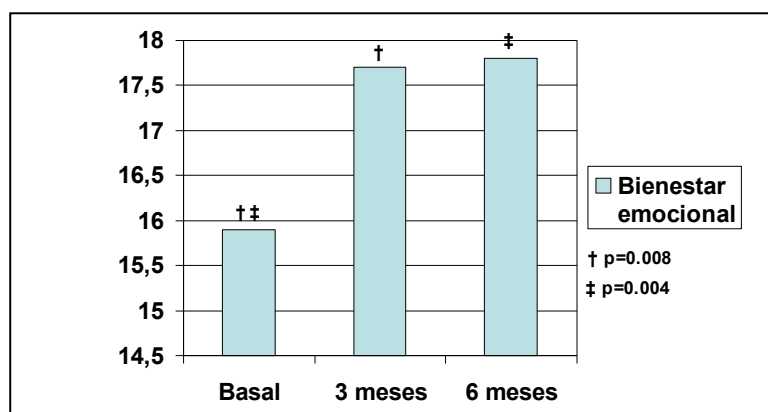


Gráfica 25: Variaciones en la puntuación de la subescala de bienestar social del cuestionario FACT-G.

La **subescala de bienestar emocional** en cambio presentaba una mejoría en su puntuación, pasando de una puntuación de 15,9 a nivel basal (DE 3,7) a otra de 17,7 a los 3 meses (DE 3,7) y de 17,8 a los 6 meses (DE 3,5). Esto implicaba un aumento significativo del 10,1% entre la determinación basal y los 3 meses ($p=0,008$) y del 10,6% entre la determinación basal y los 6 meses ($p=0,004$). No hubo variación significativa entre los 3 y los 6 meses ($p=0,963$) (Tabla 25 y gráfica 26).

	Media	Mediana	DE	Rango
Bienestar emocional 0	15,9	17	3,7	6-22
Bienestar emocional 3	17,7	18,5	3,7	9-23
Bienestar emocional 6	17,8	19	3,5	10-23

Tabla 25: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación de la subescala de bienestar emocional a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

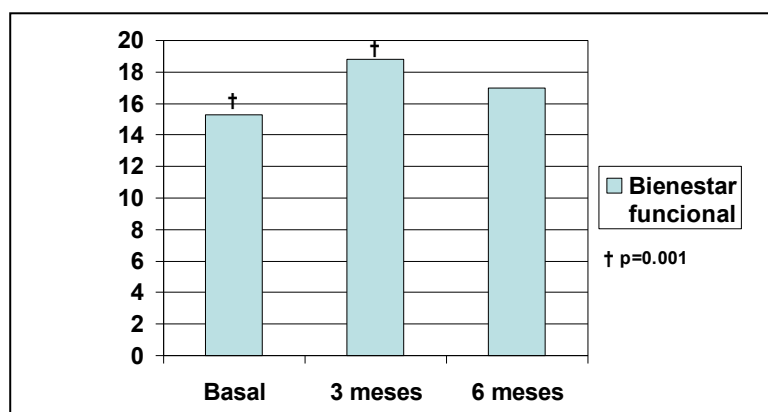


Gráfica 26: Variaciones en la puntuación de la subescala de bienestar emocional del cuestionario FACT-G.

También la **subescala de bienestar funcional** mejoraba de forma significativa: de unos valores basales de 15,3 puntos (DE 4,8) se pasaba a unos valores a los 3 meses de 18,8 puntos (DE 4,6). Los valores a los 6 meses eran todavía de 17 puntos (DE 6,1). Estos datos permitían inferir un incremento del 18,6% entre la determinación basal y los 3 meses ($p=0,001$). El aumento del 10% que se evidenciaba entre el nivel basal y los 6 meses no alcanzaba significación estadística ($p=0,061$), así como tampoco la disminución del 9,5% entre el nivel de los 3 y el de los 6 meses ($p=0,146$) (Tabla 26 y gráfica 27).

	Media	Mediana	DE	Rango
Bienestar funcional 0	15,3	15,5	4,8	3-24
Bienestar funcional 3	18,8	19,5	4,6	7-28
Bienestar funcional 6	17	17,5	6,1	1-28

Tabla 26: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación de la subescala de bienestar funcional a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

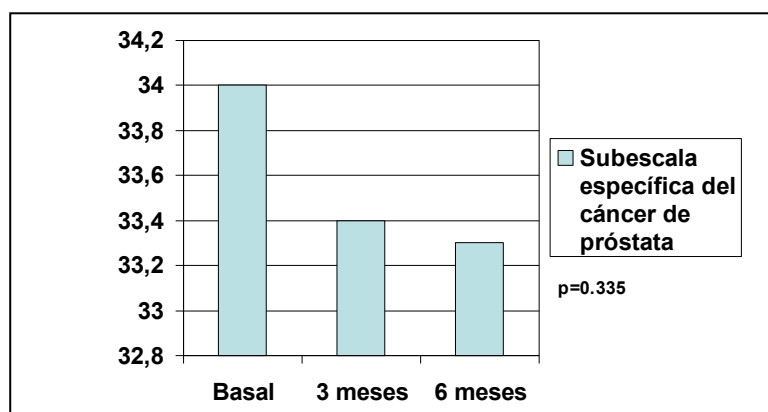


Gráfica 27: Variaciones en la puntuación de la subescala de bienestar funcional del cuestionario FACT-G.

Hubo un empeoramiento de la **subescala específica de cáncer de próstata**. De una puntuación de 34 puntos a nivel basal (DE 5,8) ésta descendió hasta 33,4 a los 3 meses (DE 4,6) y 33,3 a los 6 meses (DE 5,4). El descenso del 1,7% que se produjo entre el inicio del estudio y la determinación basal, así como el del 2% entre la determinación basal y la de los 6 meses, no alcanzaron significación estadística ($p=0,335$) (Tabla 27 y gráfica 28).

	Media	Mediana	DE	Rango
Próstata 0	34	33,5	5,8	22-43
Próstata 3	33,4	33	4,6	23-40
Próstata 6	33,3	34,5	5,4	19-43

Tabla 27: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación de la subescala específica de cáncer de próstata a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

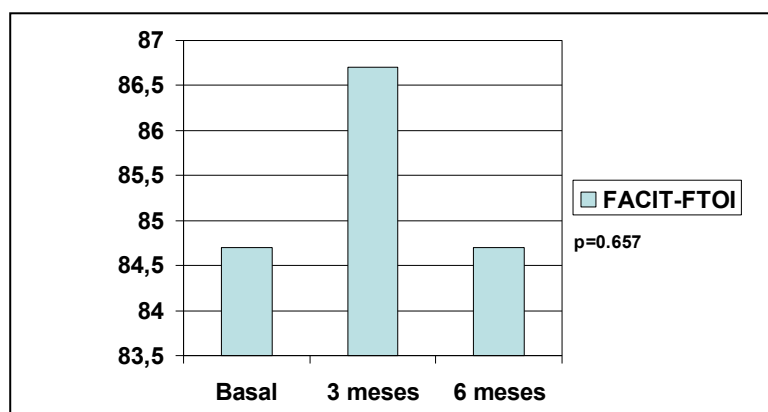


Gráfica 28: Variaciones en la puntuación de la subescala específica de cáncer de próstata.

Juntamente con FACT-P, hemos analizado también una serie de cuestionarios que, igualmente validados para la evaluación del bienestar físico, se construían a partir de ciertas preguntas o subescalas de este. Así pudimos ver cómo no hubo variaciones significativas en los cuestionarios **FACIT-FTOI**: de un valor basal de 84,5 (DE 11,5) se pasó a un valor a los 3 meses de 86,7 (DE 13) y un valor a los 6 meses de 84,7 (DE 12,3). Ni el incremento del 2,5% entre el nivel basal y los 3 meses ni la disminución posterior del 2,3% alcanzó significación estadística ($p=0,657$) (Tabla 28 y gráfica 29).

	Media	Mediana	DE	Rango
FACIT-FTOI 0	84,5	87	11,5	56-103
FACIT-FTOI 3	86,7	90,5	13	49-108
FACIT-FTOI 6	84,7	87	12,3	58-105

Tabla 28: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación del cuestionario FACIT-FTOI a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

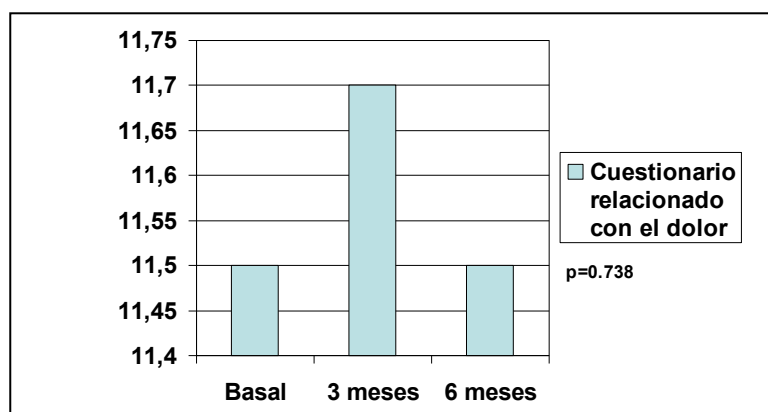


Gráfica 29: Variaciones en la puntuación del cuestionario FACIT-FTOI.

Al valorar el **cuestionario relacionado con el dolor** vimos como su puntuación pasaba de 11,5 a nivel basal (DE 3,2) a 11,7 a los 3 meses (DE 3,4), para luego disminuir de nuevo hasta 11,5 al final del estudio (DE 3,3). Ninguna de estas variaciones presentaba significación estadística ($p=0,738$) (Tabla 29 y gráfica 30).

	Media	Mediana	DE	Rango
Dolor 0	11,5	12	3,2	2-16
Dolor 3	11,7	13	3,4	4-16
Dolor 6	11,5	12	3,3	4-16

Tabla 29: Medidas de tendencia central y de dispersión del cuestionario relacionado con el dolor a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

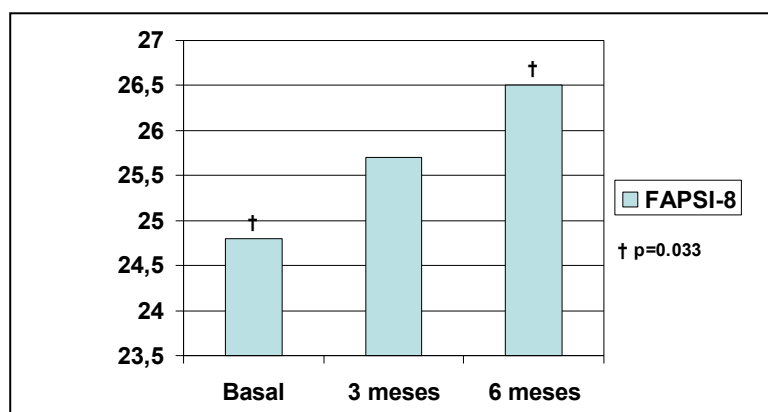


Gráfica 30: Variaciones en la puntuación del cuestionario relacionado con el dolor.

El cuestionario **FAPSI-8** en cambio sí que presentaba cambios estadísticamente significativos, produciéndose un incremento constante en la puntuación desde 24,8 a nivel basal (DE 3,9) a 25,7 a los 3 meses (DE 4,4) y hasta 26,5 a los 6 meses (DE 4,9). Estos resultados conllevaban una mejoría en las puntuaciones del 6,4% entre la determinación basal y los 6 meses ($p=0,033$), sin que fuera significativo el incremento del 3,5% entre la determinación basal y la de los 3 meses ($p=0,111$) ni la del 3% entre los 3 y los 6 meses ($p=0,172$) (Tabla 30 y gráfica 31).

	Media	Mediana	DE	Rango
FAPSI-8 0	24,8	25	3,9	17-32
FAPSI-8 3	25,7	26,5	4,4	15-32
FAPSI-8 6	26,5	28	4,9	13-32

Tabla 30: Medidas de tendencia central y de dispersión del cuestionario FAPSI-8 a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

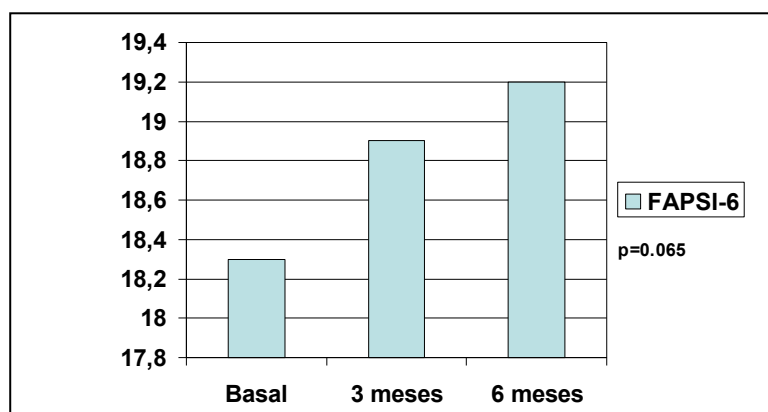


Gráfica 31: Variaciones en la puntuación del cuestionario FAPSI-8.

El análisis del cuestionario **FAPSI-6** arrojaba resultados similares, produciéndose un incremento progresivo desde los 18,3 puntos a nivel basal (DE 3,7) a los 18,9 puntos a los 3 meses (DE 4) y los 19,2 puntos a los 6 meses (DE 4,4). Sin embargo, en este caso ni siquiera el incremento más importante (del 4,6% entre el nivel basal y los 6 meses) alcanzó significación estadística ($p=0,065$) (Tabla 31 y gráfica 32).

	Media	Mediana	DE	Rango
FAPSI-6 0	18,3	19	3,7	9-24
FAPSI-6 3	18,9	20	4	7-24
FAPSI-6 6	19,2	21	4,4	7-24

Tabla 31: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación del cuestionario FAPSI-6 a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



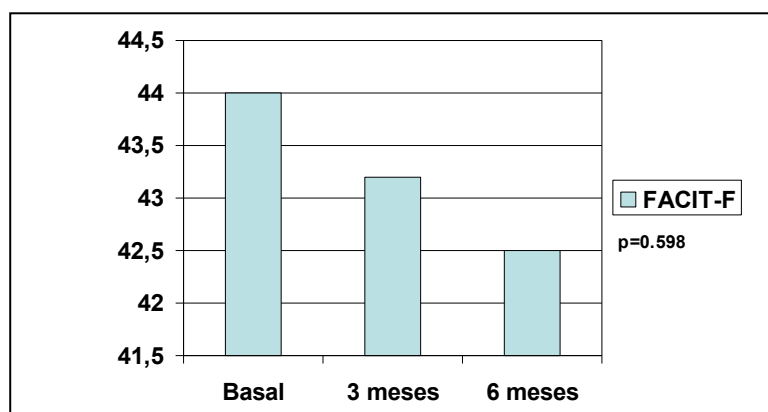
Gráfica 32: Variaciones en la puntuación del cuestionario FAPSI-6.

Como se apuntó anteriormente la evolución subjetiva de la fatiga en nuestros pacientes se llevó a cabo mediante el cuestionario FACIT-F de 13 ítems y el cuestionario FACT-F, resultado de sumar el FACIT-F al FACT-G.

Al analizar los datos del cuestionario **FACIT-F** se evidenció un aumento de la sensación de fatiga: de una puntuación basal de 44,09 puntos (DE 6,1) se pasaba a los 3 meses a 43,2 puntos (DE 6,4) y a los 6 meses a una puntuación de 42,5 (DE 6). Esta disminución máxima del 3,4% entre el nivel basal y los 6 meses no alcanzaba sin embargo significación estadística ($p=0,598$) (Tabla 32 y gráfica 33).

	Media	Mediana	DE	Rango
FACIT-F 0	44	46	6,1	26-51
FACIT-F 3	43,2	44,5	6,4	26-52
FACIT-F 6	42,5	43	6	24-51

Tabla 32: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación del cuestionario FACIT-F a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

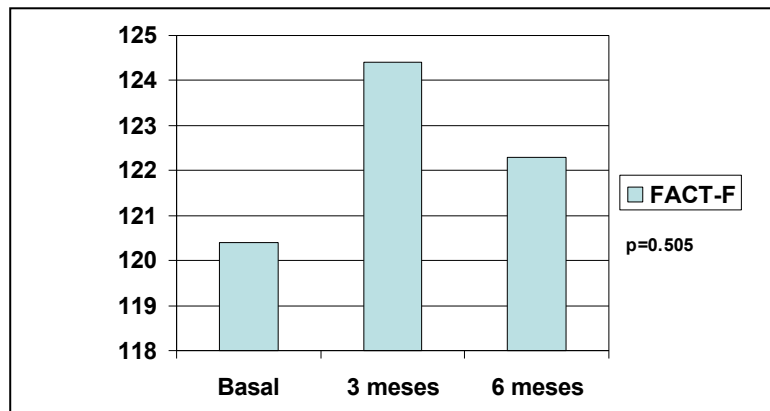


Gráfica 33: Variaciones en la puntuación del cuestionario FACIT-F.

El cuestionario **FACT-F** en cambio presentaba resultados contrarios: de unos niveles basales de 120,4 puntos (DE 16,9) se pasaba a los 3 meses a 124,4 puntos (DE 16,8) y a los 6 meses a una puntuación de 122,3 puntos (DE 17,2). Estos cambios suponen una disminución en la sensación de fatiga del 3,2% a los 3 meses y del 1,5% a los 6 meses respecto del nivel basal, pero que carecían en todo caso de significación estadística ($p=0,505$) (Tabla 33 y gráfica 34).

	Media	Mediana	DE	Rango
FACT-F 0	120,4	122	16,9	82-153
FACT-F 3	124,4	127	16,8	80-151
FACT-F 6	122,3	122	17,2	86,5-149

Tabla 33: Medidas de tendencia central y de dispersión de la puntuación del cuestionario FACT-F a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



Gráfica 34: Variaciones en la puntuación del cuestionario FACT-F.

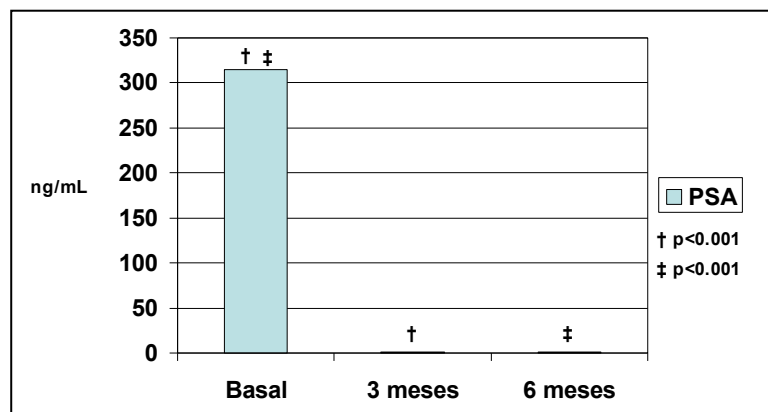
8. RESULTADOS DE VARIACIONES EN LOS PERFILES ANALITICOS

8.1. PANEL BASICO

Debido al TDA los niveles de **PSA** disminuyeron de forma dramática ya a los 3 meses del estudio. De un valor basal de 314,8 ng/mL (DE 1484,1) se pasaba a los 3 meses a un valor medio de 1,1 ng/mL (DE 1,6) y a los 6 meses a un valor de 1,5 ng/mL (DE 3,5). Esto implicaba una disminución del 99,6% entre la determinación basal y los 3 meses y del 99,5% entre la determinación basal y los 6 meses (en ambas $p < 0,001$). No hubo variación significativa entre la determinación de los 3 y los 6 meses ($p = 0,081$) (Tabla 34 y gráfica 35).

	Media	Mediana	DE	Rango
PSA 0 (ng/mL)	314,8	11,2	1484,1	2,9-8022,5
PSA 3 (ng/mL)	1,1	0,4	1,6	0-6,21
PSA 6 (ng/mL)	1,5	0,4	3,5	0-17,7

Tabla 34: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de antígeno específico prostático (PSA) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

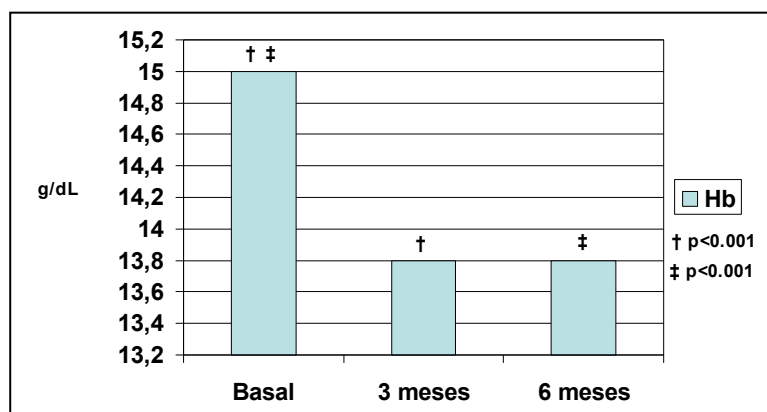


Gráfica 35: Variaciones en los niveles de antígeno específico prostático (PSA).

También los niveles de **Hb** disminuyeron de forma significativa: partiendo de unos valores basales de 15 g/dL (DE 1,2) teníamos a los 3 meses niveles de sólo 13,8 g/dL (DE 1,3). Estos niveles se mantenían a los 6 meses del estudio, donde seguían siendo de 13,8 g/dL (DE 1,5). Los datos revelaban así una disminución del 8% entre la determinación basal y los 3 meses y entre la determinación basal y los 6 meses (en ambas $p < 0,001$). La disminución entre los 3 y 6 meses no resultaba significativa ($p = 0,957$) (Tabla 35 y gráfica 36).

	Media	Mediana	DE	Rango
Hb 0 (g/dL)	15	15,3	1,2	12,1-16,9
Hb 3 (g/dL)	13,8	13,9	1,3	10,7-16,9
Hb 6 (g/dL)	13,8	14,4	1,5	10,2-16,2

Tabla 35: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de hemoglobina (Hb) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

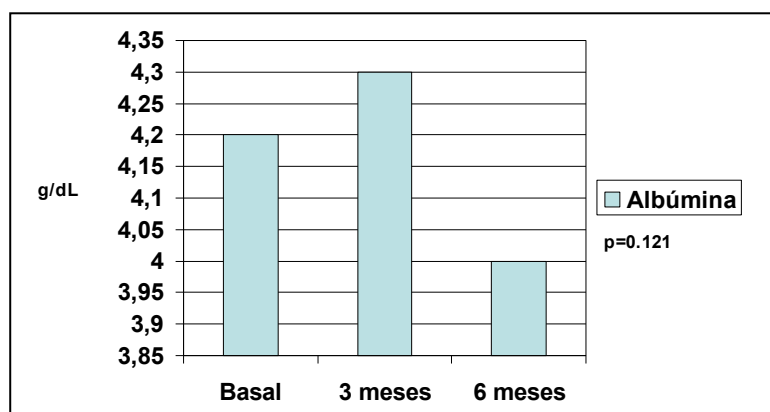


Gráfica 36: Variaciones en los niveles de hemoglobina (Hb).

Por lo que se refiere a los niveles de **albúmina**, el valor basal de los pacientes del estudio fue de 4,2 g/dL (DE 0,2), pasando a los 3 meses a ser de 4,3 g/dL (DE 1) y a los 6 meses de 4 g/dL (DE 0,3). Ni el incremento del 3,1% entre la determinación basal y los 3 meses ni tampoco la disminución del 6,9% entre los 3 y los 6 meses alcanzaban significación estadística ($p = 0,121$) (Tabla 36 y gráfica 37).

	Media	Mediana	DE	Rango
Albúmina 0 (g/dL)	4,2	4,2	0,2	3,7-4,7
Albúmina 3 (g/dL)	4,3	4,2	1	3,7-10,2
Albúmina 6 (g/dL)	4	4,1	0,3	3,4-4,7

Tabla 36: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de albúmina a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

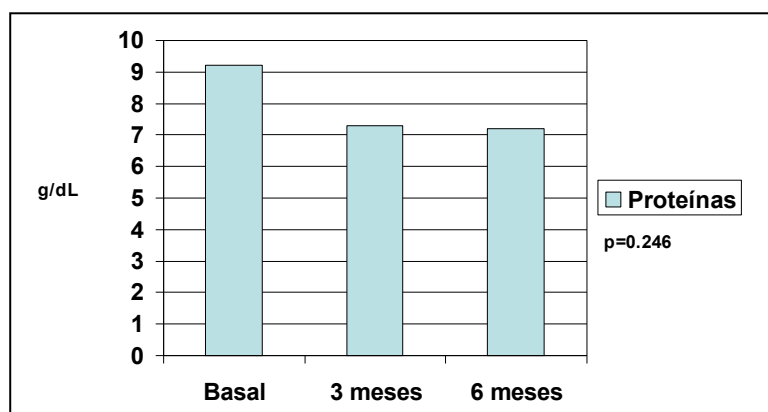


Gráfica 37: Variaciones en los niveles de albúmina

Al analizar los niveles de **proteínas** plasmáticas observamos una disminución del 20,6% entre el nivel basal y los 3 meses: de unos niveles de 9,2 g/dL (DE 11) se pasaba a unos valores de 7,3 g/dL (DE 0,5). Los niveles a los 6 meses todavía disminuían más, hasta los 7,2 g/dL (DE 0,5), si bien ninguna de estas variaciones presentaba significación estadística ($p=0,246$) (Tabla 37 y gráfica 38).

	Media	Mediana	DE	Rango
Proteínas 0 (g/dL)	9,2	7,3	11	6,5-70
Proteínas 3 (g/dL)	7,3	7,3	0,5	6,5-9,4
Proteínas 6 (g/dL)	7,2	7,2	0,5	6,4-9,3

Tabla 37: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de proteínas a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

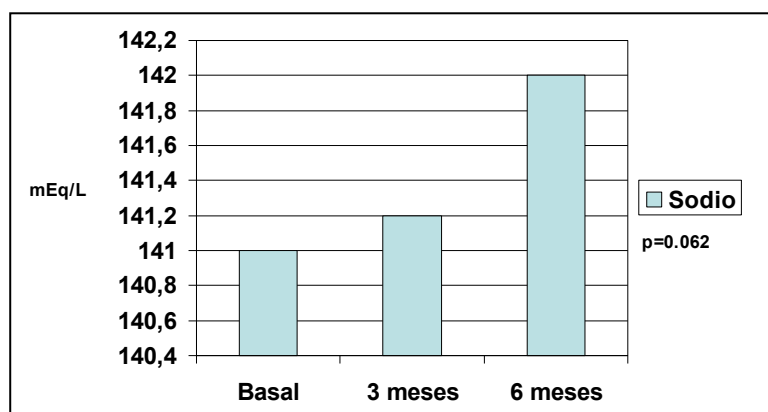


Gráfica 38: Variaciones en los niveles de proteínas.

Por lo que respecta a los iones, no hubo variaciones significativas en los niveles de **sodio**: de una natremia basal de 141 mEq/L (DE 2,6) los pacientes aumentaban discretamente sus valores hasta alcanzar los 141,2 mEq/L a los 3 meses (DE 1,6) y los 142 mEq/L a los 6 meses (DE 2,3). Este incremento, del 0,7% entre el nivel basal y los 6 meses, no alcanzaba significación estadística ($p=0,062$) (Tabla 38 y gráfica 39).

	Media	Mediana	DE	Rango
Sodio 0 (mEq/L)	141	141	2,6	131-146
Sodio 3 (mEq/L)	141,2	141	1,6	138-145
Sodio 6 (mEq/L)	142	142	2,3	136-147

Tabla 38: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de sodio a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

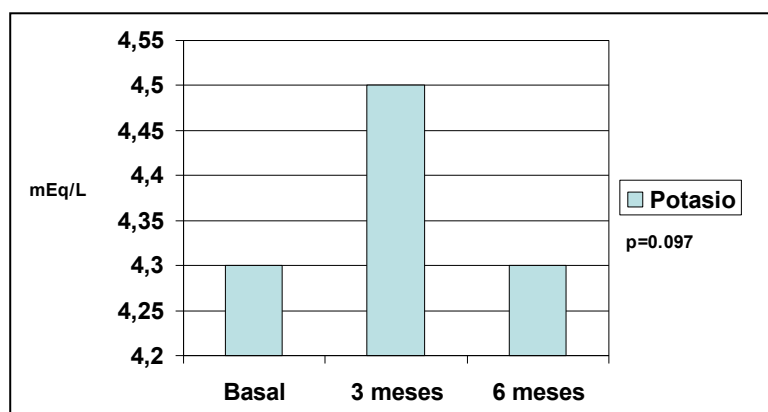


Gráfica 39: Variaciones en los niveles de sodio.

El **potasio** de nuestro grupo de estudio tampoco variaba significativamente: de unos valores en la primera visita de 4,3 mEq/l (DE 0,4) se pasaba a los 3 meses a otros de 4,5 mEq/L (DE 0,4) para, a los 6 meses, volver a unos valores de 4,3 mEq/L (DE 0,4). Ni el incremento del 4,6% entre la determinación basal y los 3 meses ni tampoco la misma disminución del 4,6% entre los 3 y los 6 meses presentaban significación estadística ($p=0,097$) (Tabla 39 y gráfica 40).

	Media	Mediana	DE	Rango
Potasio 0 (mEq/L)	4,3	4,4	0,4	3,4-5,3
Potasio 3 (mEq/L)	4,5	4,5	0,4	3,8-5,6
Potasio 6 (mEq/L)	4,3	4,3	0,4	3,4-5,1

Tabla 39: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de potasio a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

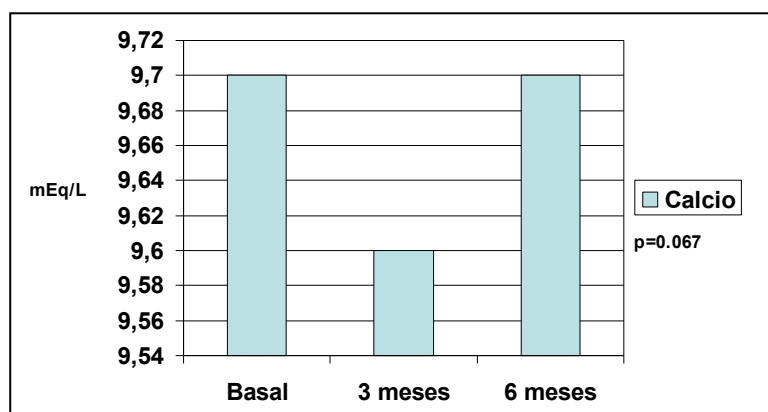


Gráfica 40: Variaciones en los niveles de potasio.

Por último, el **calcio** sérico de estos pacientes no realizó cambios significativos a lo largo del estudio: de unos valores basales de 9,7 mEq/L (DE 0,3) se pasaba a una calcemia a los 3 meses de 9,6 mEq/L (DE 0,9) mientras que a los 6 meses era de 9,7 mEq/L (DE 0,3). Ninguna de estas variaciones, ambas del 1%, presentaba significación estadística ($p=0,067$) (Tabla 40 y gráfica 41).

	Media	Mediana	DE	Rango
Calcio 0 (mEq/L)	9,7	9,6	0,3	9,1-10,7
Calcio 3 (mEq/L)	9,6	9,9	0,9	4,8-10,4
Calcio 6 (mEq/L)	9,7	9,7	0,3	9,3-10,6

Tabla 40: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de calcio a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



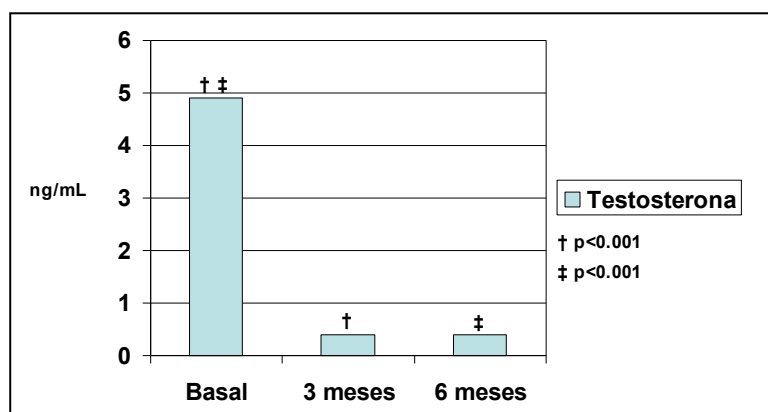
Gráfica 41: Variaciones en los niveles de calcio.

8.2. PANEL HORMONAL

Tras iniciar el TDA la determinación de T pasó de unos niveles basales de 4,9 ng/mL (DE 2,1) hasta unos niveles a los 3 meses de 0,4 ng/mL (DE 0,3), en lo que suponía una disminución del 91,8% ($p < 0,001$). Esta disminución se mantenía a los 6 meses en unos niveles de 0,4 ng/mL (DE 0,1), manteniendo así la misma significación estadística ($p < 0,001$). No hubo variación significativa entre la determinación de los 3 y 6 meses ($p = 0,96$) (Tabla 41 y gráfica 42).

	Media	Mediana	DE	Rango
Testosterona 0 (ng/mL)	4,9	4,8	2,1	1,7-10,1
Testosterona 3 (ng/mL)	0,4	0,3	0,3	0,3-1,1
Testosterona 6 (ng/mL)	0,4	0,3	0,1	0,3-1,1

Tabla 41: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de testosterona a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

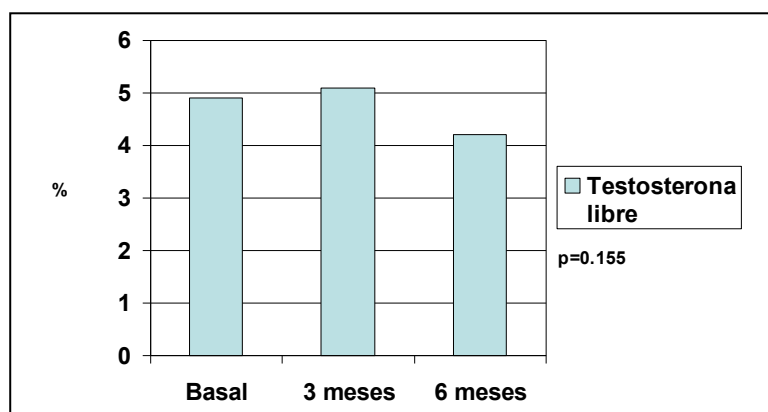


Gráfica 42: Variaciones en los niveles de testosterona.

Los porcentajes de **T libre** prácticamente no variaron entre la primera visita, donde eran del 4,9 % (DE 1,2) a la segunda visita, donde se hacían del 5,1% (DE 1,4). Sin embargo entre la segunda y la tercera visita presentaban una disminución del 17,6% que, a pesar de no resultar significativa ($p=0,155$) situaba a esta fracción de la hormona en unas cotas del 4,2% (DE 1,9) (Tabla 42 y gráfica 43).

	Media	Mediana	DE	Rango
Testosterona libre 0 (%)	4,9	5,2	1,2	2,1-6,8
Testosterona libre 3 (%)	5,1	5,5	1,4	1,3-8
Testosterona libre 6 (%)	4,2	5,1	1,9	1,2-7,3

Tabla 42: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de T libre a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

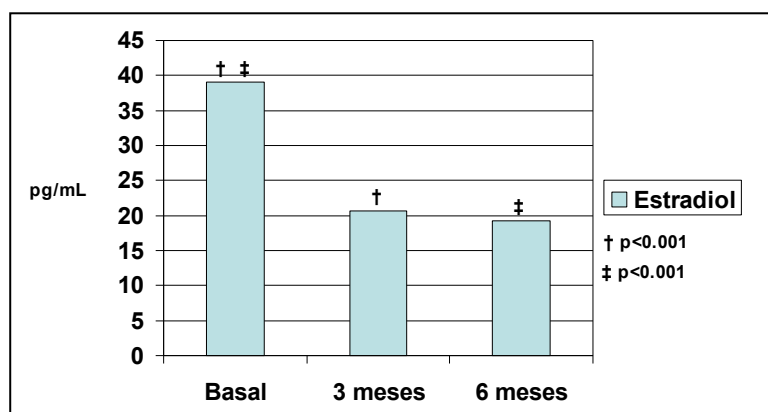


Gráfica 43: Variaciones en los niveles de testosterona libre.

Debido al TDA con análogos los niveles de **estradiol** también disminuyeron: de unos niveles basales de 39,1 pg/mL (DE 11,2) se pasó a los 3 meses a unos valores de 20,6 pg/mL (DE 5,7), en una disminución del 47,3% ($p < 0,001$). A los 6 meses estos niveles todavía habían disminuido más, situándose entonces en 19,3 pg/mL (DE 3,1) en lo que supondría una disminución del 50,6% respecto del valor basal ($p < 0,001$). No hubo en cambio variaciones significativas entre los 3 y los 6 meses ($p = 0,134$) (Tabla 43 y gráfica 44).

	Media	Mediana	DE	Rango
Estradiol 0 (pg/mL)	39,1	39,6	11,2	12,4-65,7
Estradiol 3 (pg/mL)	20,6	18	5,7	18-48
Estradiol 6 (pg/mL)	19,3	18	3,1	18-30,2

Tabla 43: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de estradiol a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

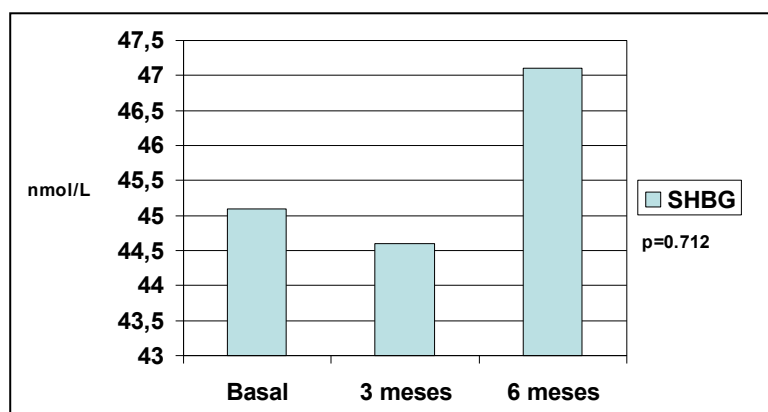


Gráfica 44: Variaciones en los niveles de estradiol.

Los valores basales de la **SHBG** eran en nuestro estudio de 45,1 nmol/L (DE 18,7). A los 3 meses presentaban una discreta disminución, situándose en 44,6 nmol/L (DE 19) mientras que a los 6 meses aumentaban un 5,3% hasta hacerse de 47,1 nmol/L (DE 25). Sin embargo, ninguna de estas variaciones alcanzaba significación estadística ($p=0,712$) (Tabla 44 y gráfica 45).

	Media	Mediana	DE	Rango
SHBG 0 (nmol/L)	45,1	41	18,7	20-83
SHBG 3 (nmol/L)	44,6	42	19	21-107
SHBG 6 (nmol/L)	47,1	42,5	25	15-125

Tabla 44: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

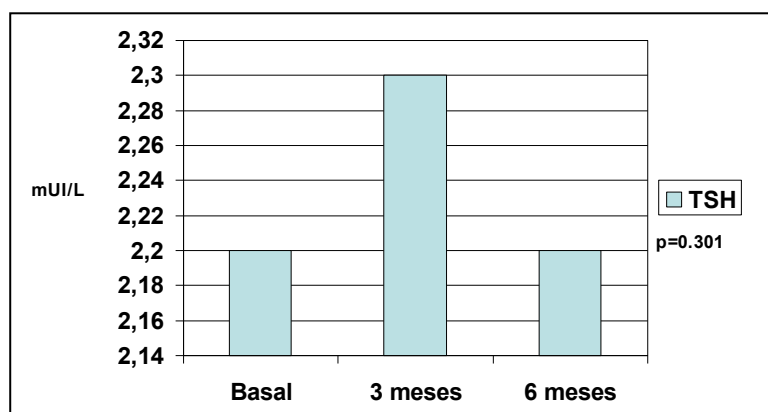


Gráfica 45: Variaciones en los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG).

Por último, tampoco la **TSH** presentaba variaciones de interés. De un valor basal de 2,2 mUI/L (DE 2,5) pasábamos a unos valores a los 3 meses de 2,3 mUI/L (DE 1,9) para volver a los 6 meses a unos valores de 2,2 mUI/L (DE 1,7). Ninguno de estos cambios podía considerarse como estadísticamente significativo ($p=0,301$) (Tabla 45 y gráfica 46).

	Media	Mediana	DE	Rango
TSH 0 (mUI/L)	2,2	1,6	2,5	0,1-14,2
TSH 3 (mUI/L)	2,3	1,6	1,9	0,4-11,2
TSH 6 (mUI/L)	2,2	1,8	1,7	0,4-10,2

Tabla 45: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de tirotrópina (TSH) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



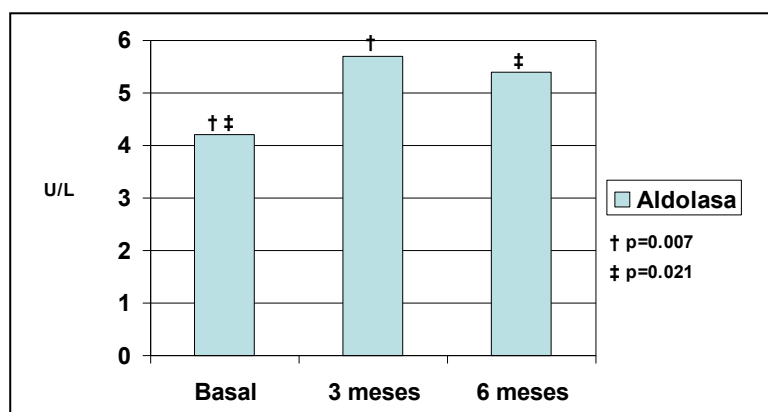
Gráfica 46: Variaciones en los niveles de tirotropina (TSH).

8.3. PANEL DE LESION MUSCULAR

Al empezar a analizar los marcadores séricos de lesión muscular pudimos observar un importante incremento en los niveles de **aldolasa**. Esta molécula pasaba de unos niveles basales de 4,2 U/L (DE 1,3) a unos valores a los 3 meses de 5,7 U/L (DE 1,8). La aldolasa aumentó así un 26,3% entre la determinación basal y los 3 meses ($p=0,007$), para después descender ligeramente a los 6 meses, pasando a ser de 5,4 U/L (DE 2,1). Al final del estudio esta molécula mantenía un incremento del 22,2% respecto de la determinación basal ($p=0,021$). No hubo variación significativa entre los 3 y 6 meses ($p=0,468$) (Tabla 46 y gráfica 47).

	Media	Mediana	DE	Rango
Aldolasa 0 (U/L)	4,2	4,3	1,3	1,4-8,3
Aldolasa 3 (U/L)	5,7	5,4	1,8	3,1-11,6
Aldolasa 6 (U/L)	5,4	5,6	2,1	2-12,2

Tabla 46: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de aldolasa a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

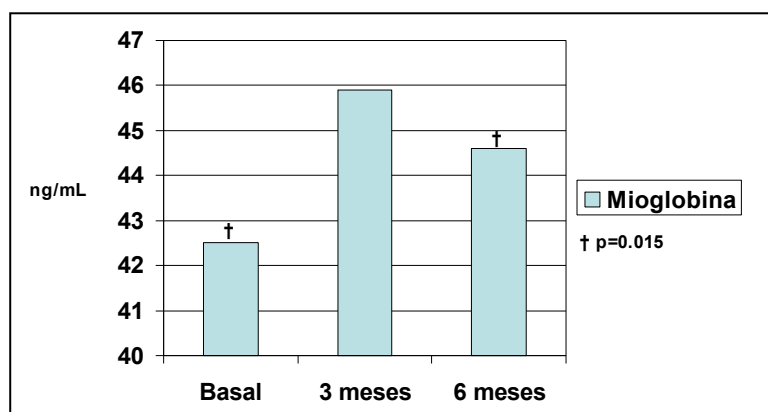


Gráfica 47: Variaciones en los niveles de aldolasa.

La **mioglobina** fue otro de los marcadores que experimentó variaciones significativas. Los niveles en la primera visita eran de 42,5 ng/mL (DE 27,7) mientras que en la segunda visita estos aumentaron un 7.4% hasta hacerse de 45,9 ng/mL (DE 28,9). Este incremento sin embargo no resultaba estadísticamente significativo ($p=0,067$). En la tercera visita los niveles de esta hormona habían descendido hasta hacerse de 44,6 ng/mL (DE 20,7). Sin embargo, este aumento del 2% entre la determinación basal y los 6 meses sí que revestía significación estadística ($p=0,015$). La disminución entre los valores de los 3 y de los 6 meses tampoco era estadísticamente significativa ($p=0,837$) (Tabla 47 y gráfica 48).

	Media	Mediana	DE	Rango
Mioglobina 0 (ng/mL)	42,5	34,8	27,7	17,4-167
Mioglobina 3 (ng/mL)	45,9	36,6	28,9	18,7-170
Mioglobina 6 (ng/mL)	44,6	38,5	20,7	20,8-98,2

Tabla 47: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de mioglobina a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

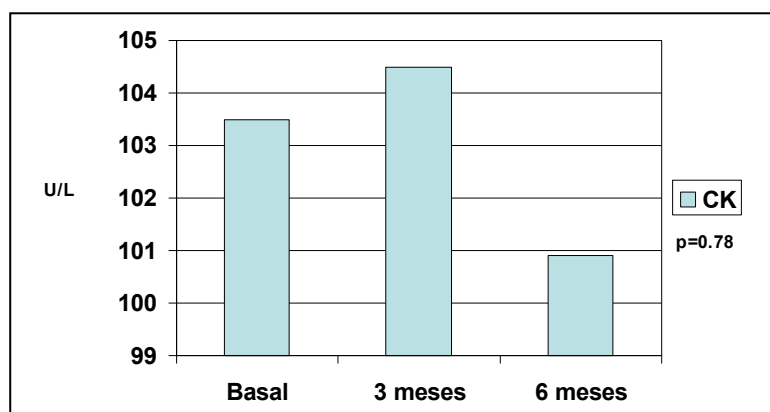


Gráfica 48: Variaciones en los niveles de mioglobina.

El enzima **CK** fue otro de los marcadores de lesión muscular que se analizaron durante el estudio. Esta molécula partía de unos niveles basales de 103,5 U/L (DE 52,1) para luego incrementar sus niveles a los 3 meses hasta los 104,5 U/L (DE 62,9). A los 6 meses sus niveles habían disminuido de nuevo, hasta situarse en 100,9 U/L (DE 62,1), lo que suponía una disminución respecto de la determinación anterior de un 3,4%. Ninguna de estas variaciones resultaba sin embargo estadísticamente significativa ($p=0,78$) (Tabla 48 y gráfica 49).

	Media	Mediana	DE	Rango
CK 0 (U/L)	103,5	91	52,1	30-244
CK 3 (U/L)	104,5	78,5	62,9	48-272
CK 6 (U/L)	100,9	88,5	62,1	28-292

Tabla 48: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de creatinín-kinasa (CK) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

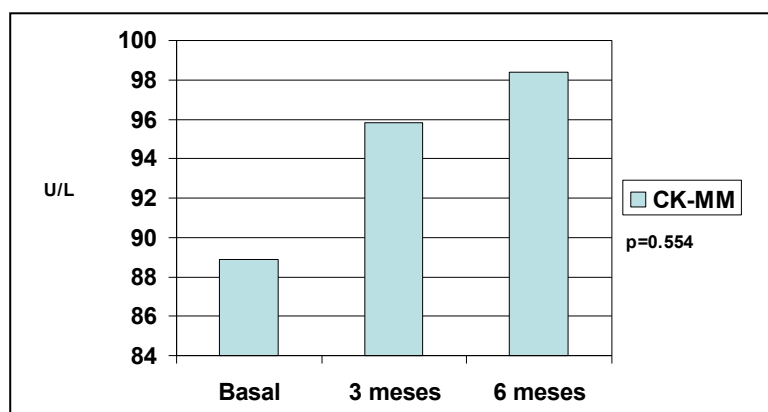


Gráfica 49: Variaciones en los niveles de creatinin-kinasa (CK).

Al analizar cada una de las isoformas de CK por separado vemos como estas se comportan de forma diferente. Así, la fracción mayoritaria CK-MM experimenta durante el estudio un aumento progresivo, pasando de unos valores basales de 88,9 U/L (DE 47,2) a unos valores a los 3 meses de 95,8 U/L (DE 60,9) y unos valores a los 6 meses de 98,4 U/L (DE 59). Este incremento, que llega a ser del 9,6% entre el nivel basal y el de los 6 meses, no revestía sin embargo significación estadística ($p=0,554$) (Tabla 49 y gráfica 50).

	Media	Mediana	DE	Rango
CK-MM 0 (U/L)	88,9	81,5	47,2	39-228
CK-MM 3 (U/L)	95,8	71,5	60,9	37-272
CK-MM 6 (U/L)	98,4	82,5	59	28-280

Tabla 49: Medidas de tendencia central y de dispersión de los valores absolutos de la isoforma muscular de la creatinin-kinasa (CK-MM) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

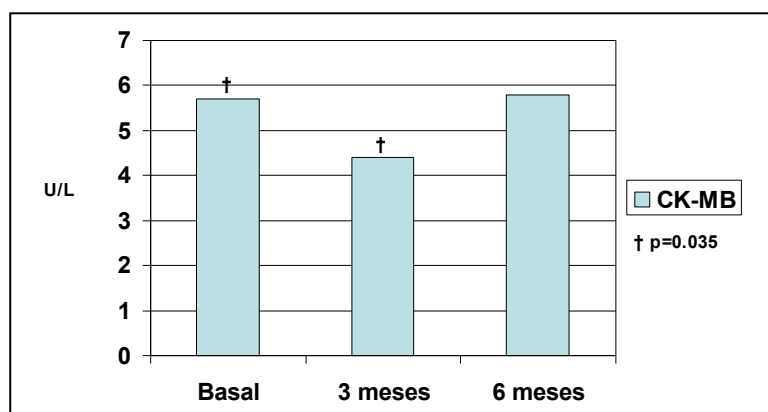


Gráfica 50: Variaciones en los niveles absolutos de la isoforma muscular de la creatinina-quinasa (CK-MM).

Los valores de CK-MB, por su parte, pasaban de un nivel basal de 5,7 U/L (DE 7,9) a unos valores a los 3 meses de 4,4 U/L (DE 9,6) para volver a los 6 meses a unos valores de 5,8 U/L (DE 19,9). El descenso del 22,8% entre el nivel basal y el de los 3 meses resultaba ser estadísticamente significativo ($p=0,035$), pero no así el aumento entre los 3 y los 6 meses ($p=0,962$) ni la variación total entre la primera y la última determinación ($p=0,126$) (Tabla 50 y gráfica 51).

	Media	Mediana	DE	Rango
CK-MB 0 (U/L)	5,7	4	7,9	0-38
CK-MB 3 (U/L)	4,4	0	9,6	0-51
CK-MB 6 (U/L)	5,8	0	19,9	0-109

Tabla 50: Medidas de tendencia central y de dispersión de los valores absolutos de la isoforma miocárdica de la creatinina-quinasa (CK-MB) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

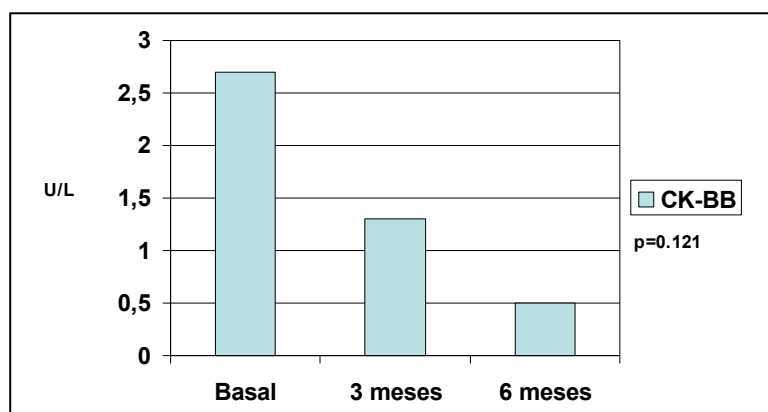


Gráfica 51: Variaciones en los niveles absolutos de la isoforma miocárdica de la creatinina-quinasa (CK-MB).

Al contrario que la isoforma MM, la CK-BB presentaba una disminución progresiva a lo largo del estudio. Si la determinación basal era de 2,7 U/L (DE 6,6), a los 3 meses el valor era de 1,3 U/L (DE 2,1) y a los 6 meses de 0,5 U/L (DE 1,8), en un descenso máximo del 81,4% que, no obstante, no resultaba ser estadísticamente significativo ($p=0,121$) (Tabla 51 y gráfica 52).

	Media	Mediana	DE	Rango
CK-BB 0 (U/L)	2,7	0	6,6	0-30
CK-BB 3 (U/L)	1,3	0	2,1	0-6
CK-BB 6 (U/L)	0,5	0	1,8	0-9

Tabla 51: Medidas de tendencia central y de dispersión de los valores absolutos de la isoforma cerebral de la creatinina-quinasa (CK-BB) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

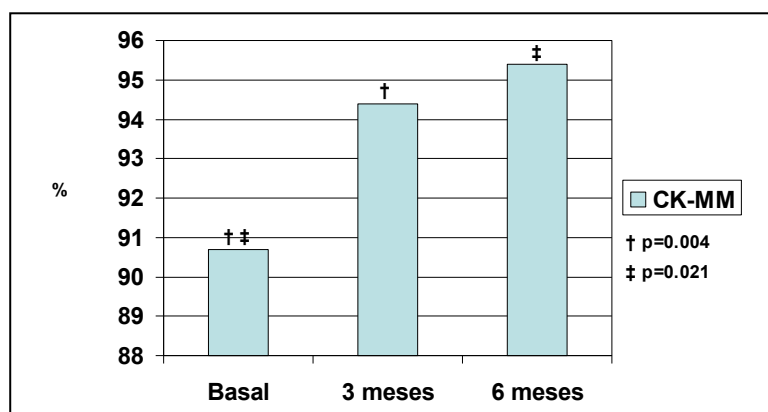


Gráfica 52: Variaciones en los niveles absolutos de la isoforma cerebral de la creatinin-kinasa (CK-BB).

Sin embargo, al considerar los valores porcentuales de dichas isoformas de CK, muchas de las variaciones antes descritas sí que alcanzaban significación estadística. Así, el porcentaje de la fracción **CK-MM** pasó del 90,7% a nivel basal (DE 10,6) a un 94,4% a los 3 meses (DE 8,4) y a un 95,4% a los 6 meses (DE 11,6), realizando un incremento progresivo acorde con el de los valores totales de CK. Esto suponía un aumento del 3,9% entre la determinación basal y los 3 meses ($p=0,004$) y del 4,9% entre la determinación basal y los 6 meses ($p=0,021$). No hubo ninguna variación significativa entre los 3 y los 6 meses ($p=0,286$) (Tabla 52 y gráfica 53).

	Media	Mediana	DE	Rango
CK-MM 0 (%)	90,7	94	10,6	57-100
CK-MM 3 (%)	94,4	100	8,4	66-100
CK-MM 6 (%)	95,4	100	11,6	40-100

Tabla 52: Medidas de tendencia central y de dispersión de los valores porcentuales de la isoforma muscular de la creatinin-kinasa (CK-MM) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

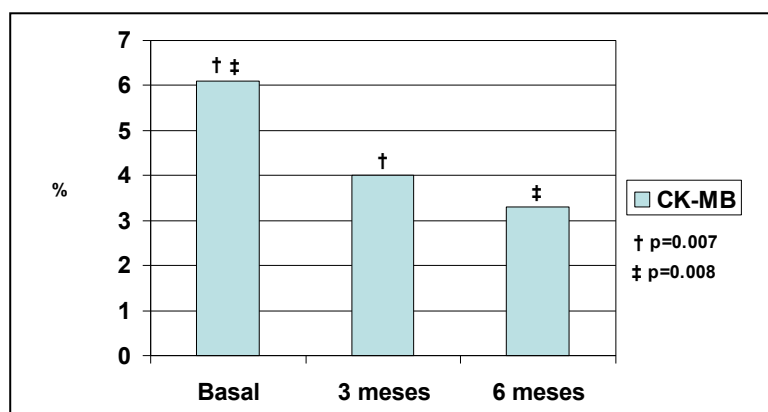


Gráfica 53: Variaciones en los niveles porcentuales de la isoforma muscular de la creatininkinasa (CK-MM).

La fracción **CK-MB**, por su parte, pasó de unos valores basales de 6,11% (DE 5,9) a situarse a los 3 meses en niveles de 4% (DE 6,9) y a los 6 meses en un 3,3% (DE 2,8). Esta disminución progresiva suponía una diferencia del 34,4% entre la determinación basal y los 3 meses ($p=0,007$), y de un 45,9% entre la determinación basal y los 6 meses ($p=0,008$). No hubo ninguna variación significativa entre los 3 y los 6 meses ($p=0,705$) (Tabla 53 y gráfica 54).

	Media	Mediana	DE	Rango
CK-MB 0 (%)	6,1	5	5,9	0-24
CK-MB 3 (%)	4	0	6,9	0-32
CK-MB 6 (%)	3,3	0	2,8	0-12

Tabla 53: Medidas de tendencia central y de dispersión de los valores porcentuales de la isoforma miocárdica de la creatininkinasa (CK-MB) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

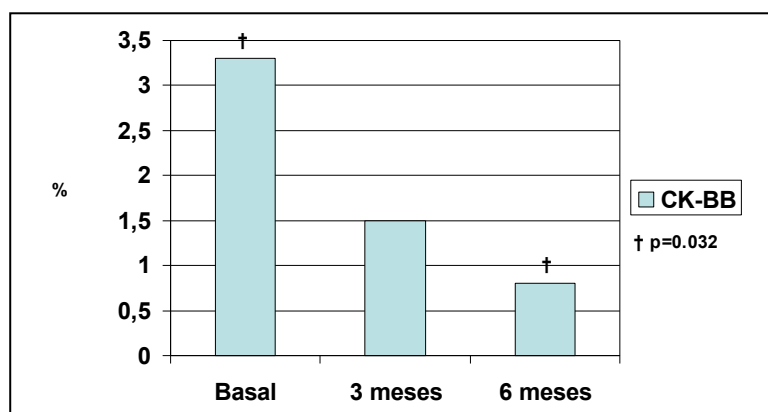


Gráfica 54: Variaciones en los niveles porcentuales de la isoforma miocárdica de la creatinina-kinasa (CK-MB).

La fracción **CK-BB** disminuyó de forma similar a la fracción MB. Esta fracción pasaba de ocupar un porcentaje del 3,3% a nivel basal (DE 5,6) para hacerse del 1,5% a los 3 meses (DE 2,8) y del 0,8% a los 6 meses (DE 3,5). La disminución entre la primera y la segunda visita era del 54,5%, y entre la primera y la tercera visita del 75,7%. Sin embargo, sólo resultaba estadísticamente significativa esta última disminución ($p=0,032$), no siendo así en el caso de la disminución existente entre la determinación basal y la de los 3 meses ($p=0,107$) ni entre la de los 3 y los 6 meses ($p=0,152$) (Tabla 54 y gráfica 55).

	Media	Mediana	DE	Rango
CK-BB 0 (%)	3,3	0	5,6	0-21
CK-BB 3 (%)	1,5	0	2,8	0-12
CK-BB 6 (%)	0,8	0	3,5	0-19

Tabla 54: Medidas de tendencia central y de dispersión de los valores porcentuales de la isoforma cerebral de la creatinina-kinasa (CK-BB) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



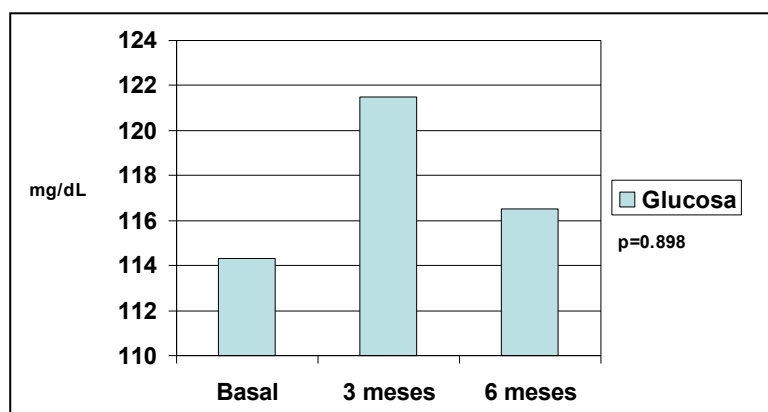
Gráfica 55: Variaciones en los niveles porcentuales de la isoforma cerebral de la creatinin-kinasa (CK-BB).

8.4. PANEL PARA LA EVALUACION DEL SINDROME METABOLICO

La **glucemia** de nuestros pacientes pasó a ser en la primera visita de 114,3 mg/dL (DE 26,8) a ser en la segunda visita de 121,5 mg/dL (DE 37), lo que suponía un aumento del 5,9%. En la tercera visita los valores de glucosa en sangre bajaban hasta situarse en 116,5 mg/dL (DE 32,8). Ninguno de estos cambios revestía sin embargo significación estadística ($p=0,898$) (Tabla 55 y gráfica 56).

	Media	Mediana	DE	Rango
Glucosa 0 (mg/dL)	114,3	114	26,8	43-182
Glucosa 3 (mg/dL)	121,5	111	37	72-258
Glucosa 6 (mg/dL)	116,5	112	32,8	67-200

Tabla 55: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de glucosa a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

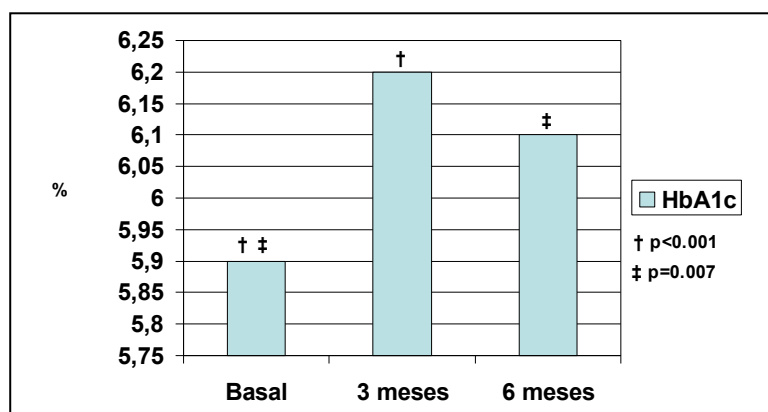


Gráfica 56: Variaciones en los niveles de glucosa.

En cambio sí que hubo variaciones estadísticamente significativas en los niveles de **HbA1c**: si en un primero momento el porcentaje de HbA1c se situaba en el 5,9% (DE 0,7) a los 3 meses éste pasaba a ser del 6,2% (DE 0,9), manteniéndose a los 6 meses en los niveles de 6,1% (DE 1). Estas variaciones correspondían a un aumento del 4,8% entre la determinación basal y los 3 meses ($p < 0,001$) y del 3,2% entre la determinación basal y los 6 meses ($p = 0,007$). La variación entre los 3 y los 6 meses no resultaba significativa ($p = 0,513$) (Tabla 56 y gráfica 57).

	Media	Mediana	DE	Rango
HbA1c 0 (%)	5,9	5,8	0,7	4,8-7,9
HbA1c 3 (%)	6,2	6,1	0,9	5-8,7
HbA1c 6 (%)	6,1	6	1	5,1-9,3

Tabla 56: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

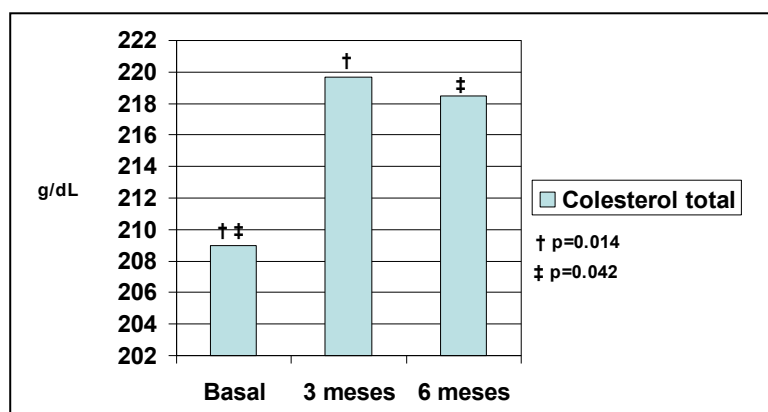


Gráfica 57: Variaciones en los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c).

Por lo que respecta al perfil lipídico, el **colesterol total** pasó de unos valores basales de 209 g/dL (DE 42,4) a unos valores a los 3 meses de 219,7 g/dL (DE 37). Este incremento estadísticamente significativo del 4,8% ($p=0,014$) se mantenía aún a los 6 meses, cuando los niveles de colesterol de los pacientes demostraron ser de 218,5 g/dL (DE 39,3). Entre esta última determinación y la basal existía un incremento del 4,3% que también resultaba estadísticamente significativo ($p=0,042$). No hubo variación significativa entre la determinación de los 3 y los 6 meses ($p=0,859$) (Tabla 57 y gráfica 58).

	Media	Mediana	DE	Rango
Colesterol total 0 (g/dL)	209	216	42,4	127-312
Colesterol total 3 (g/dL)	219,7	226	37	126-271
Colesterol total 6 (g/dL)	218,5	223,5	39,3	132-278

Tabla 57: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de colesterol total a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

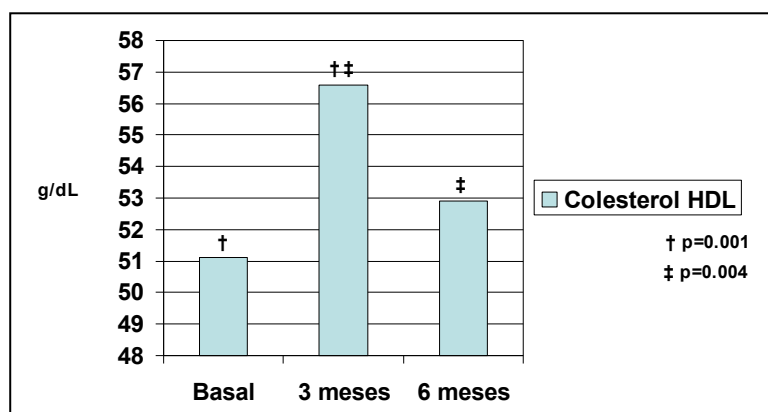


Gráfica 58: Variaciones en los niveles de colesterol total.

Los niveles de **colesterol HDL** experimentaron un incremento del 9,7% entre la determinación basal y los 3 meses ($p=0,001$). En este período se pasó de unos valores de 51,1 g/dL (DE 50,5) a otros de 56,6 g/dL (DE 12,8). Posteriormente estos valores descendieron un 6,9% entre la determinación de los 3 y los 6 meses ($p=0,004$) hasta colocarse en 52,9 g/dL (DE 13,6). Este incremento y posterior descenso hizo que no hubiera ninguna variación significativa entre la determinación basal y la de los 6 meses ($p=0,294$) (Tabla 58 y gráfica 59).

	Media	Mediana	DE	Rango
Colesterol HDL 0 (g/dL)	51,1	50,5	13,5	33-90
Colesterol HDL 3 (g/dL)	56,6	55	12,8	38-91
Colesterol HDL 6 (g/dL)	52,9	50,5	13,6	30-82

Tabla 58: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

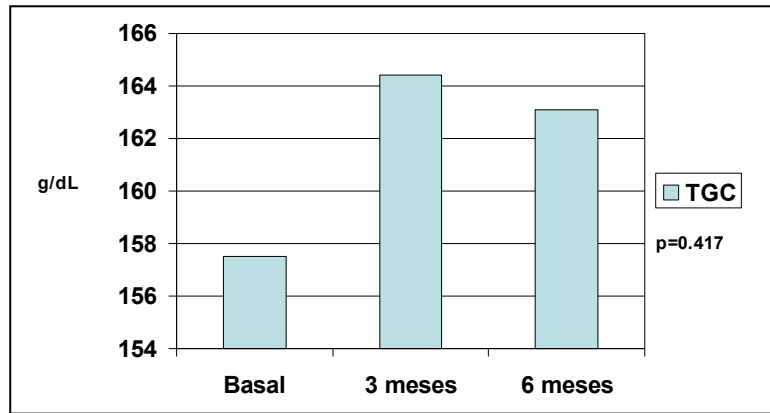


Gráfica 59: Variaciones en los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (Colesterol HDL).

Los niveles de **TGC** presentaron también un incremento del 4,1% entre la determinación basal y los 3 meses: de 157,5 g/dL de media (DE 97) se pasó a 164,4 g/dL de media (DE 117,6). A los 6 meses el valor medio de los TGC era todavía de 163,1 g/dL (DE 102,3) lo que suponía un incremento del 3,4% respecto del valor basal. Sin embargo estos incrementos no resultaron ser estadísticamente significativos ($p=0,417$) (Tabla 59 y gráfica 60).

	Media	Mediana	DE	Rango
TGC 0 (g/dL)	157,5	126,5	97	50-432
TGC 3 (g/dL)	164,4	123	117,6	53-659
TGC 6 (g/dL)	163,1	129	102,3	58-470

Tabla 59: Medidas de tendencia central y de dispersión de los niveles de triglicéridos (TGC) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



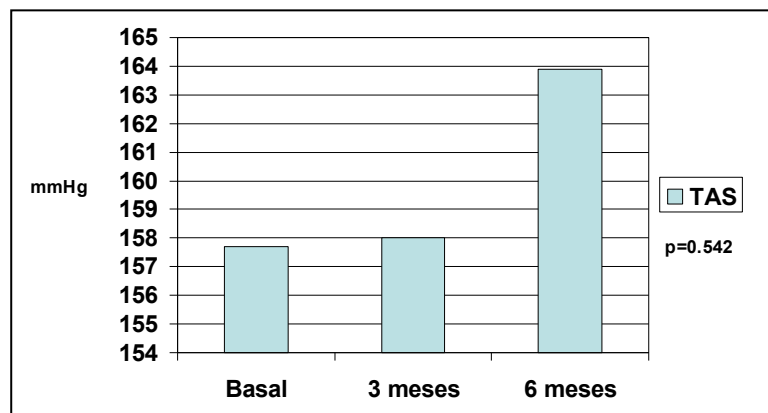
Gráfica 60: Variaciones en los niveles de triglicéridos (TGC).

9. RESULTADOS DE VARIACIONES EN LA TENSION ARTERIAL

Como un criterio más en el diagnóstico el síndrome metabólico, nos resultaba especialmente interesante analizar si existían variaciones en la TAS y la TAD de nuestros pacientes sometidos a TDA. De esta forma, los valores de **TAS** fueron al inicio de nuestro estudio de 157,7 mm Hg (DE 20,5) y a los 3 meses de 158 mm Hg (DE 21,9), para incrementarse luego de forma importante a los 6 meses hasta alcanzar los 163,9 mm Hg (DE 21,9). Sin embargo, este incremento del 3,7% entre la primera y la última visita no presentaba significación estadística en nuestra muestra ($p=0,542$) (Tabla 60 y gráfica 61).

	Media	Mediana	DE	Rango
TAS 0 (mm Hg)	157,7	159,5	20,5	117-200
TAS 3 (mm Hg)	158	155	21,9	113-200
TAS 6 (mm Hg)	163,9	163,5	21,9	114-212

Tabla 60: Medidas de tendencia central y de dispersión de la tensión arterial sistólica (TAS) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.

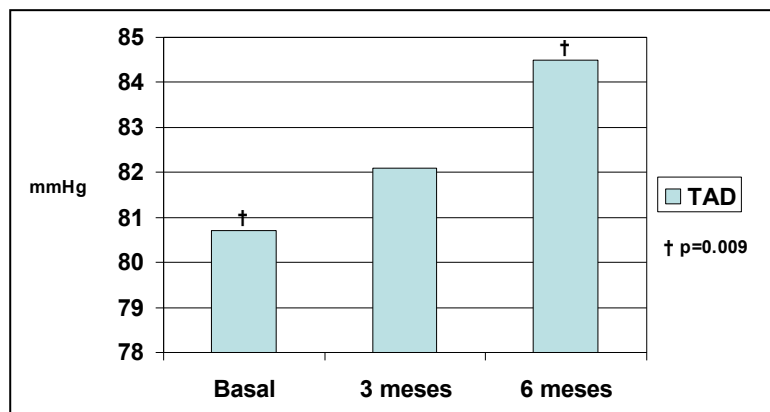


Gráfica 61: Variaciones en los niveles de tensión arterial sistólica (TAS).

La **TAD**, por su parte, se comportaba de forma similar. De unos niveles basales de 80,7 mm Hg (DE 12,6) aumentaba de forma progresiva hasta alcanzar a los 3 meses el valor de 82,19 mm Hg (DE 13,4) y a los 6 meses era ya de 84,5 mm Hg (DE 14,5). Este incremento del 4,4% entre la primera y la última visita resultaba estadísticamente significativo ($p=0,009$), mientras que no lo eran las variaciones entre la determinación basal y la de los 3 meses ($p=0,271$) ni entre la de los 3 y los 6 meses ($p=0,217$) (Tabla 61 y gráfica 62).

	Media	Mediana	DE	Rango
TAD 0 (mm Hg)	80,7	81	12,6	46-108
TAD 3 (mm Hg)	82,1	82	13,4	56-110
TAD 6 (mm Hg)	84,5	83,5	14,5	53-110

Tabla 61: Medidas de tendencia central y de dispersión de la tensión arterial diastólica (TAD) a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses.



Gráfica 62: Variaciones en los niveles de tensión arterial diastólica (TAD).

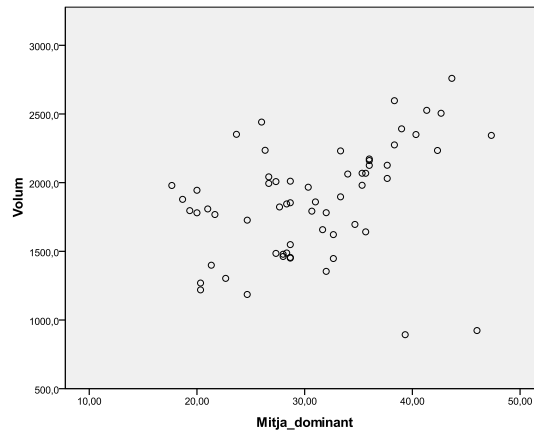
10. CORRELACIONES DEL VOLUMEN DEL MUSLO DOMINANTE CON EL RESTO DE PARAMETROS

A continuación hemos querido establecer la correlación existente entre las medidas del volumen del muslo dominante obtenidas mediante TC y los parámetros referidos en el apartado de objetivos (página 49). En un primer momento se ha determinado esta correlación considerando globalmente los valores basales y de los 6 meses y, posteriormente, tomando cada una de ellas por separado (Tabla 62).

	Volumen dominante global	Volumen dominante basal	Volumen dominante 6 meses
Edad	0,176	0,259	0,382
Fuerza dominante	0,001	0,03	0,019
Fuerza no dominante	<0,001	0,003	0,005
5 repeticiones	0,97	0,89	0,834
10 repeticiones	0,922	0,998	0,967
TUG	0,533	0,327	0,769
FACT-G	0,73	0,292	0,239
FACT-P	0,952	0,184	0,288
Bienestar físico	0,88	0,149	0,13
Bienestar social	0,738	0,601	0,309
Bienestar emocional	0,328	0,946	0,328
Bienestar funcional	0,555	0,087	0,663
Subescala ADKp	0,497	0,173	0,644
FACIT-FTOI	0,915	0,268	0,316
Dolor	0,508	0,521	0,105
FAPSI-8	0,843	0,173	0,511
FAPSI-6	0,774	0,411	0,39
FACIT-F	0,475	0,912	0,247
FACT-F	0,741	0,304	0,17
T	0,768	0,284	0,837
T libre	0,198	0,533	0,352
Estradiol	0,947	0,646	0,449
SHBG	0,178	0,427	0,349
Aldolasa	0,931	0,775	0,545
CK	<0,001	0,002	0,005
CK-MM	<0,001	0,009	0,005
CK-MB	0,182	0,386	0,495
CK-BB	0,488	0,299	0,582
Mioglobina	0,349	0,28	0,482
Colesterol	0,168	0,419	0,229
TGC	0,255	0,388	0,507
Colesterol HDL	0,135	0,262	0,445
Glucosa	0,042	0,143	0,217
HbA1c	0,438	0,432	0,968
TAS	0,132	0,464	0,264
TAD	0,472	0,743	0,605

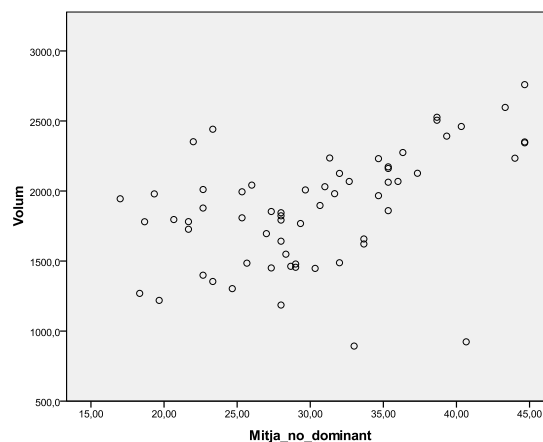
Tabla 62: Grado de significación estadística (p) de las correlaciones entre el volumen del muslo dominante y los parámetros descritos. En violeta las correlaciones directas fuertes, en rojo las directas moderadas, en naranja las directas débiles y en verde las inversas débiles.

Hemos hallado en primer lugar una correlación directa débil con la fuerza de prensión de la extremidad dominante ($r=0,423$, $p=0,001$) (Gráfica 63), la cual se mantenía a nivel basal ($r=0,389$, $p=0,03$) y a los 6 meses ($r=0,42$, $p=0,019$).



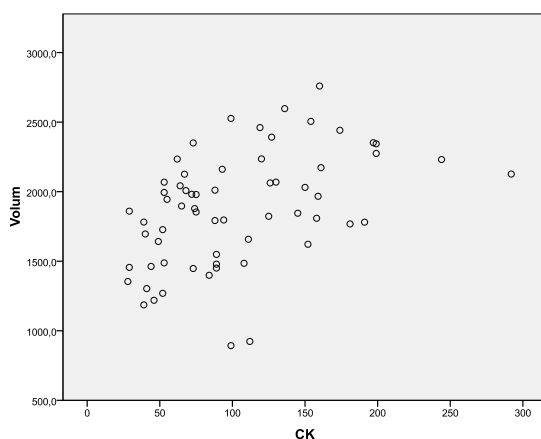
Gráfica 63: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo dominante y la fuerza de prensión de la extremidad dominante.

La misma correlación directa se pudo establecer con la fuerza de prensión de la extremidad no dominante. Esta correlación era moderada tanto si se tomaba en conjunto todos los valores ($r=0,506$, $p<0,001$) (Gráfica 64) como si se consideraban sólo los valores basales ($r=0,517$, $p=0,003$), y pasaba a ser débil si se consideraban sólo los valores a los 6 meses ($r=0,485$, $p=0,005$).



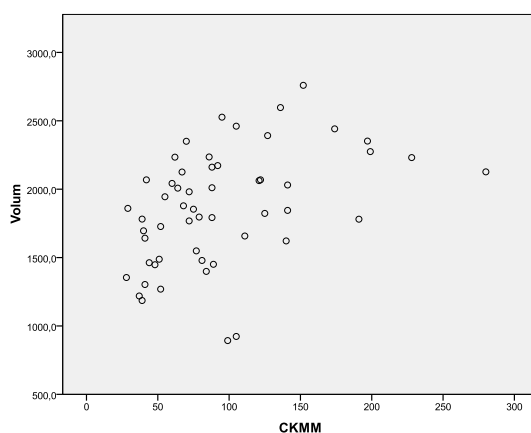
Gráfica 64: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo dominante y la fuerza de prensión de la extremidad no dominante.

En el panel de lesión muscular se evidenció una correlación directa débil con los valores de CK ($r=0,499$, $p<0,001$) (Gráfica 65). Esta correlación existía también de forma moderada al considerar por separado los valores basales ($r=0,525$, $p=0,002$) y volvía a hacerse débil al considerar los valores a los 6 meses ($r=0,489$, $p=0,005$).



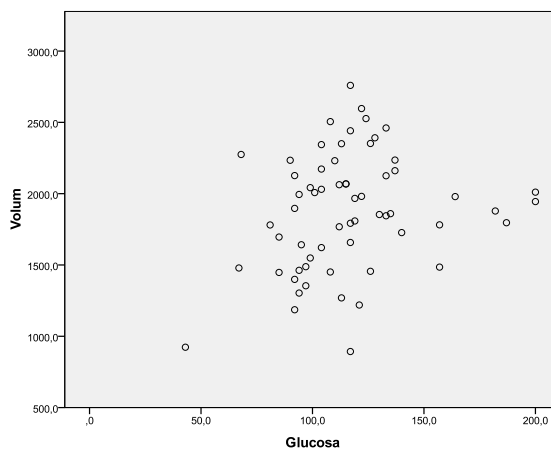
Gráfica 65: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo dominante y los valores de CK.

Al analizar cada isoforma de CK por separado, vimos como la isoforma MM era la única relacionada de forma directa con el volumen del muslo dominante. Esta correlación era débil si se consideraban los valores globales ($r=0,496$, $p<0,001$) (Gráfica 66), pero se consideraba moderada al considerar los valores tanto a nivel basal ($r=0,523$, $p=0,009$) como a los 6 meses ($r=0,503$, $p=0,005$).



Gráfica 66: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo dominante y los valores de CK-MM.

Se determinó por último una correlación directa débil con los valores globales de de glucosa ($r=0,259$, $p=0,042$) (Gráfica 67). Esta correlación sin embargo no se observaba al considerar por separado las determinaciones basales y de los 6 meses.



Gráfica 67: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo dominante y los valores de glucosa.

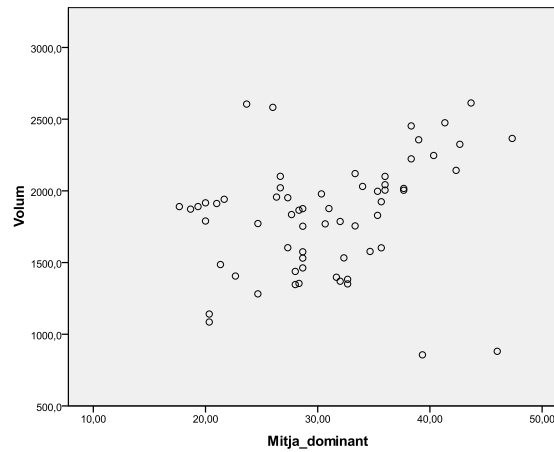
11. CORRELACIONES DEL VOLUMEN DEL MUSLO NO DOMINANTE CON EL RESTO DE PARAMETROS

Posteriormente hemos querido establecer también la correlación existente entre las medidas del volumen del muslo no dominante obtenidas mediante TC y el resto de parámetros (Tabla 63).

	Volumen no dominante global	Volumen no dominante Basal	Volumen no dominante 6 meses
Edad	0,435	0,524	0,558
Fuerza dominante	0,008	0,07	0,117
Fuerza no dominante	<0,001	0,013	0,02
5 repeticiones	0,709	0,778	0,781
10 repeticiones	0,982	0,824	0,995
TUG	0,721	0,556	0,914
FACT-G	0,787	0,218	0,154
FACT-P	0,917	0,128	0,18
Bienestar físico	0,469	0,003	0,132
Bienestar social	0,509	0,768	0,183
Bienestar emocional	0,469	0,92	0,361
Bienestar funcional	0,782	0,09	0,286
Subescala ADKp	0,504	0,113	0,57
FACIT-FTOI	0,949	0,139	0,22
Dolor	0,754	0,395	0,165
FAPSI-8	0,492	0,097	0,611
FAPSI-6	0,654	0,174	0,599
FACIT-F	0,755	0,692	0,36
FACT-F	0,823	0,21	0,126
T	0,838	0,241	0,617
T libre	0,171	0,498	0,236
Estradiol	0,767	0,555	0,404
SHBG	0,211	0,387	0,388
Aldolasa	0,92	0,814	0,678
CK	<0,001	0,001	0,005
CK-MM	<0,001	0,019	0,01
CK-MB	0,138	0,468	0,321
CK-BB	0,877	0,561	0,452
Mioglobina	0,329	0,347	0,63
Colesterol	0,34	0,801	0,364
TGC	0,205	0,348	0,362
Colesterol HDL	0,063	0,052	0,477
Glucosa	0,048	0,058	0,266
HbA1c	0,403	0,33	0,827
TAS	0,138	0,269	0,418
TAD	0,784	0,93	0,976

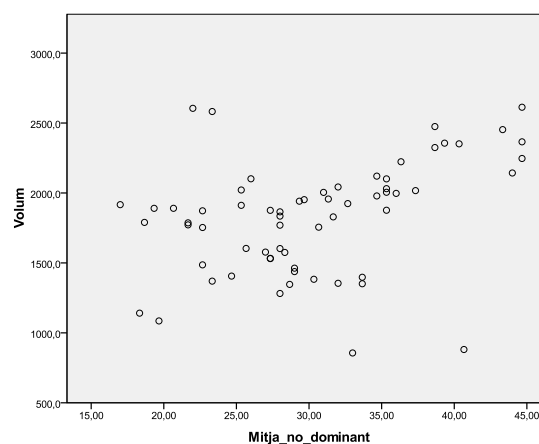
Tabla 63: Grado de significación estadística (p) de las correlaciones entre el volumen del muslo no dominante y los parámetros descritos. En violeta las correlaciones directas fuertes, en rojo las directas moderadas, en naranja las directas débiles y en verde las inversas débiles.

En este caso se pudo determinar a estos tres niveles una correlación débil directa con la fuerza de la extremidad dominante considerada globalmente ($r=0,329$, $p=0,008$) (Gráfica 68), pero no al determinar los valores basales y los de los 6 meses por separado.



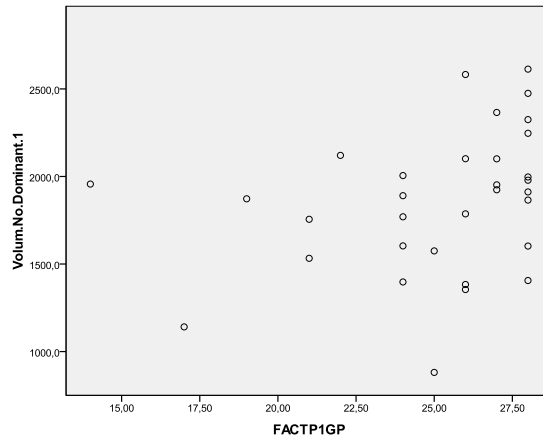
Gráfica 68: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo no dominante y la fuerza de prensión de la mano dominante.

Al analizar la fuerza de la extremidad no dominante también encontramos una correlación directa débil, la cuál se mantiene al considerar los valores de forma global ($r=0,43$, $p<0,001$) (Gráfica 69), como considerando sólo los valores basales ($r=0,436$, $p=0,013$) y los valores a los meses ($r=0,41$, $p=0,02$).



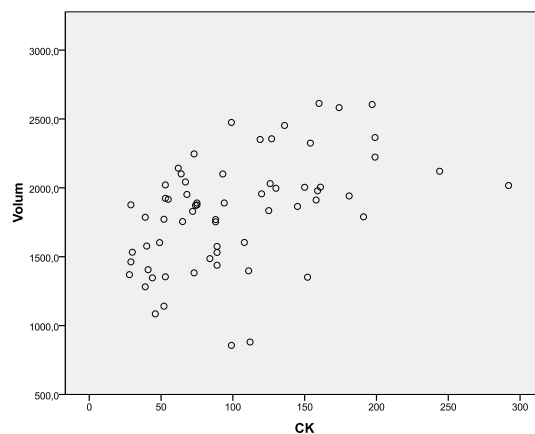
Gráfica 69: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo no dominante y la fuerza de prensión de la mano no dominante.

Existía también una correlación directa débil con los valores basales de la subescala de bienestar físico del cuestionario FACT-P ($r=0,384$, $p=0,003$) (Gráfica 70). Esta correlación sin embargo perdía significación estadística si se consideraban los valores a los 6 meses o a nivel global.



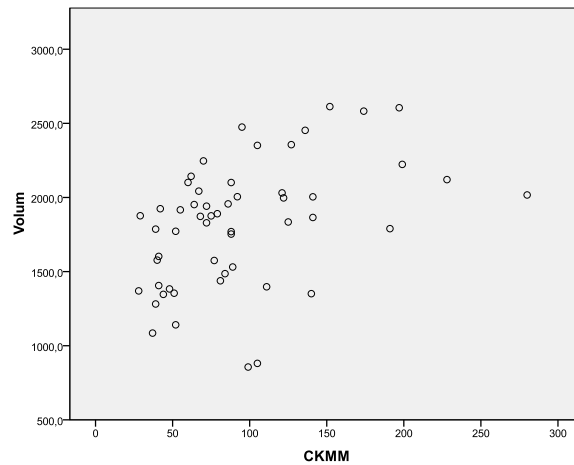
Gráfica 70: Diagrama de dispersión entre los valores basales de volumen del muslo no dominante y los valores de la subescala de bienestar físico del cuestionario FACT-P.

Al igual que con el muslo dominante, también el no dominante presentaba una correlación directa con los valores de CK que era moderada si se consideraban globalmente ($r=0,529$, $p<0,001$) (Gráfica 71) o bien a nivel basal ($r=0,575$, $p=0,001$), pero que se transformaba en débil al considerar por separado los valores a los 6 meses ($r=0,487$, $p=0,005$).



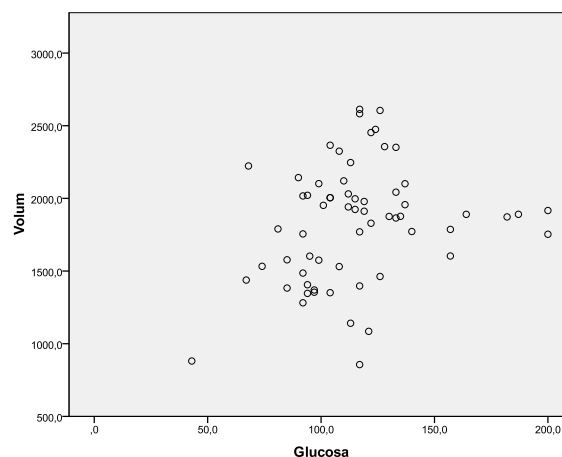
Gráfica 71: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo no dominante y los valores de CK.

Al igual que en el muslo dominante, aquí también pudo detectarse una correlación directa con la isoforma CK-MM ($r=0,475$, $p<0,001$) (Gráfica 72) que se mantenía tanto al analizar por separado las determinaciones basales ($r=0,475$, $p=0,019$) cómo las de los 6 meses ($r=0,466$, $p=0,01$). En los tras casos se trataba de una correlación débil.



Gráfica 72: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo no dominante y los valores de CK-MM.

Por último, existía a nivel global una relación directa débil con los niveles de glucosa ($r=0,25$, $p=0,048$) (Gráfica 73), la cual sin embargo no se observaba al analizar por separado las determinaciones basales y de los 6 meses, si bien a nivel basal rozaba la significación estadística.



Gráfica 73: Diagrama de dispersión entre los valores globales de volumen del muslo no dominante y los valores glucosa.

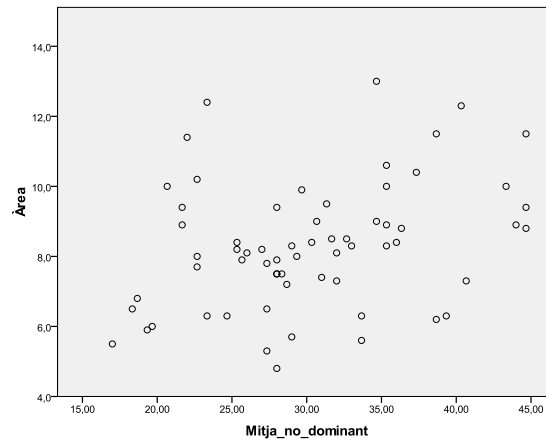
12. CORRELACIONES DEL AREA DEL MUSCULO RECTO-FEMORALIS DOMINANTE CON EL RESTO DE PARAMETROS

Se han establecido del mismo modo la correlación existente entre el área del músculo recto-femoralis dominante y el resto de parámetros (Tabla 64).

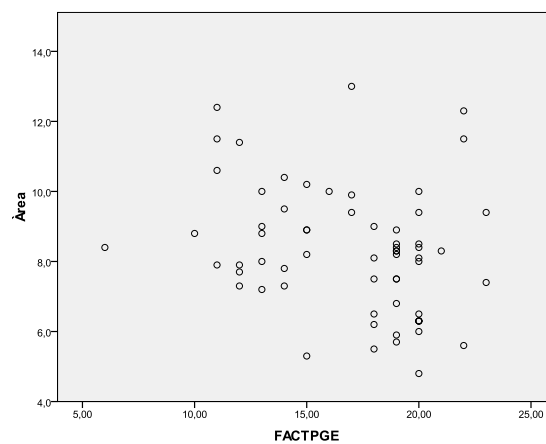
	Area dominante global	Area dominante basal	Area dominante 6 meses
Edad	0,287	0,881	0,326
Fuerza dominante	0,072	0,269	0,225
Fuerza no dominante	0,008	0,128	0,067
5 repeticiones	0,397	0,843	0,268
10 repeticiones	0,427	0,455	0,562
TUG	0,834	0,965	0,672
FACT-G	0,077	0,559	0,079
FACT-P	0,246	0,98	0,12
Bienestar físico	0,506	0,811	0,136
Bienestar social	0,102	0,528	0,095
Bienestar emocional	0,034	0,128	0,242
Bienestar funcional	0,59	0,463	0,257
Subescala ADKp	0,837	0,349	0,411
FACIT-FTOI	0,345	0,761	0,141
Dolor	0,533	0,932	0,405
FAPSI-8	0,604	0,791	0,532
FAPSI-6	0,373	0,863	0,395
FACIT-F	0,376	0,992	0,113
FACT-F	0,112	0,747	0,081
T	0,801	0,703	0,286
T libre	0,427	0,368	0,717
Estradiol	0,453	0,852	0,72
SHBG	0,491	0,566	0,603
Aldolasa	0,761	0,935	0,382
CK	0,001	0,023	0,03
CK-MM	0,008	0,067	0,055
CK-MB	0,01	0,178	0,124
CK-BB	0,166	0,185	0,895
Mioglobina	0,487	0,726	0,733
Colesterol	0,088	0,53	0,57
TGC	0,848	0,319	0,309
Colesterol HDL	0,534	0,139	0,483
Glucosa	0,16	0,107	0,695
HbA1c	0,148	0,127	0,899
TAS	0,001	0,056	0,007
TAD	0,255	0,903	0,205

Tabla 64: Grado de significación estadística (p) de las correlaciones entre el área del músculo recto-femoralis dominante y el resto de parámetros. En violeta las correlaciones directas fuertes, en rojo las directas moderadas, en naranja las directas débiles y en verde las inversas débiles.

Nuestro análisis demostró a nivel global una correlación directa débil con la fuerza de la extremidad no dominante ($r=0,326$, $p=0,008$), e inversa débil con la subescala de bienestar emocional del cuestionario FACT-P ($r=-0,266$, $p=0,034$) (Gráficas 74 y 75). Sin embargo, estas correlaciones perdían la significación estadística al analizar las determinaciones basales y de los 6 meses por separado.

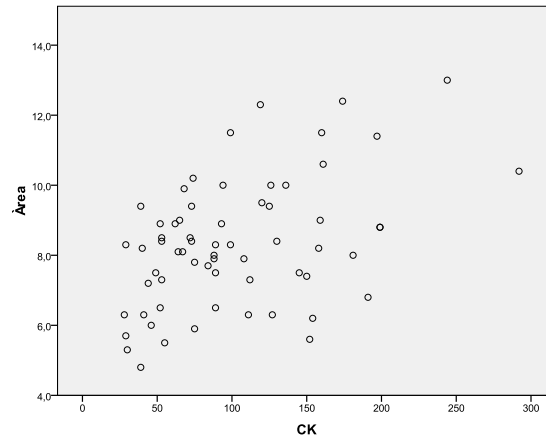


Gráfica 74: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis dominante y la fuerza de prensión de la extremidad no dominante.



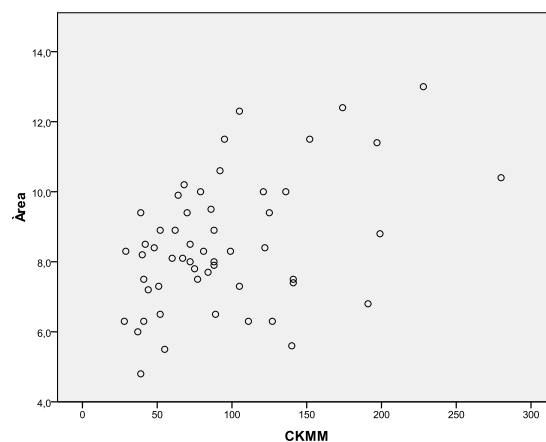
Gráfica 75: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis dominante y la subescala de bienestar emocional del cuestionario FACT-P.

La correlación directa débil con los valores de CK a nivel global ($r=0,399$, $p=0,001$) (Gráfica 76) sí que se mantenía en cambio al analizar por separado las determinaciones basales ($r=0,4$, $p=0,023$) y la de los 6 meses ($r=0,385$, $p=0,03$).

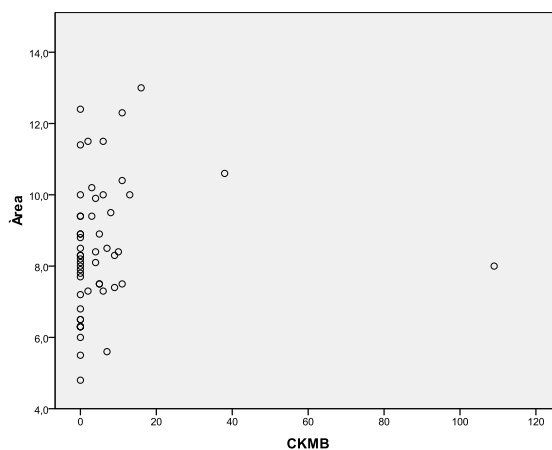


Gráfica 76: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis dominante y los valores de CK.

En este caso también existía una correlación directa débil con los valores globales de CK-MM ($r=0,355$, $p=0,008$) (Gráfica 77) y de CK-MB ($r=0,347$, $p=0,01$) (Gráfica 78). En ambos casos esta correlación perdía la significación al analizar los valores basales y de los 6 meses por separado, si bien la correlación con el CK-MM a los 6 meses rozaba la significación estadística.

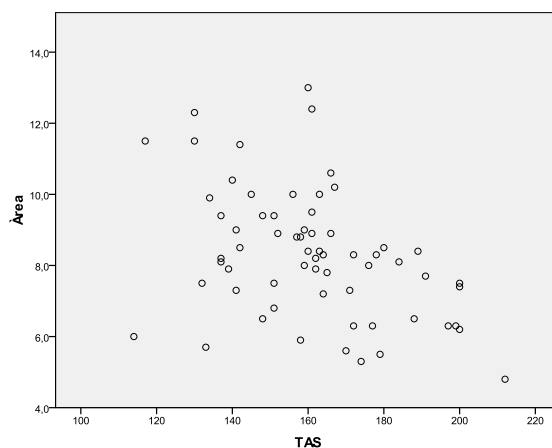


Gráfica 77: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis dominante y los valores de CK-MM.



Gráfica 78: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis dominante y los valores de CK-MB.

A diferencia de lo que ocurría con el volumen del muslo, en el caso del área existía una correlación inversa débil con la TAS tanto a nivel global ($r=-0,406$, $p=0,001$) (Gráfica 79) como considerando las determinaciones de los 6 meses ($r=-0,23$, $p=0,007$). La correlación a nivel basal rozaba la significación estadística



Gráfica 79: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis dominante y los valores de TAS.

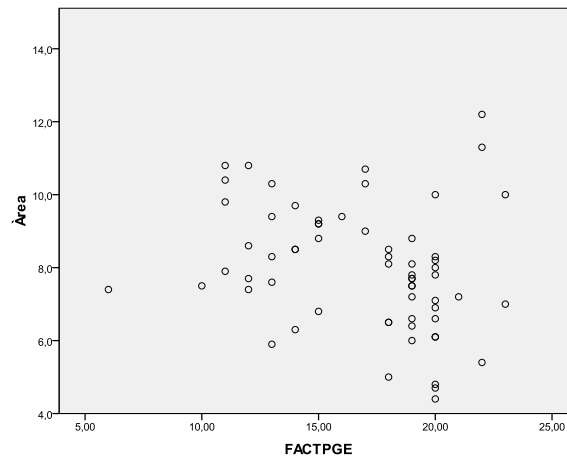
13. CORRELACIONES DEL AREA DEL MUSCULO RECTO-FEMORALIS NO DOMINANTE CON EL RESTO DE PARAMETROS

También en el caso de la extremidad no dominante hemos analizado la relación entre el área del músculo recto-femoralis no dominante y el resto de parámetros (Tabla 65).

	Area no dominante global	Area no dominante basal	Area no dominante 6 meses
Edad	0,117	0,396	0,796
Fuerza dominante	0,152	0,135	0,761
Fuerza no dominante	0,07	0,171	0,343
5 repeticiones	0,565	0,842	0,425
10 repeticiones	0,501	0,868	0,486
TUG	0,795	0,465	0,626
FACT-G	0,089	0,477	0,067
FACT-P	0,247	0,931	0,097
Bienestar físico	0,286	0,82	0,098
Bienestar social	0,161	0,707	0,051
Bienestar emocional	0,016	0,03	0,308
Bienestar funcional	0,591	0,723	0,244
Subescala ADKp	0,95	0,421	0,332
FACIT-FTOI	0,372	0,822	0,144
Dolor	0,395	0,736	0,485
FAPSI-8	0,316	0,8	0,398
FAPSI-6	0,237	0,669	0,348
FACIT-F	0,632	0,593	0,13
FACT-F	0,142	0,704	0,065
T	0,878	0,883	0,36
T libre	0,824	0,937	0,705
Estradiol	0,791	0,513	0,688
SHBG	0,797	0,857	0,587
Aldolasa	0,707	0,753	0,772
CK	0,002	0,054	0,037
CK-MM	0,005	0,044	0,098
CK-MB	0,023	0,22	0,14
CK-BB	0,724	0,617	0,681
Mioglobina	0,337	0,555	0,643
Colesterol	0,171	0,776	0,074
TGC	0,811	0,99	0,65
Colesterol HDL	0,831	0,3	0,439
Glucosa	0,115	0,273	0,264
HbA1c	0,689	0,69	0,896
TAS	<0,001	0,01	0,012
TAD	0,151	0,631	0,148

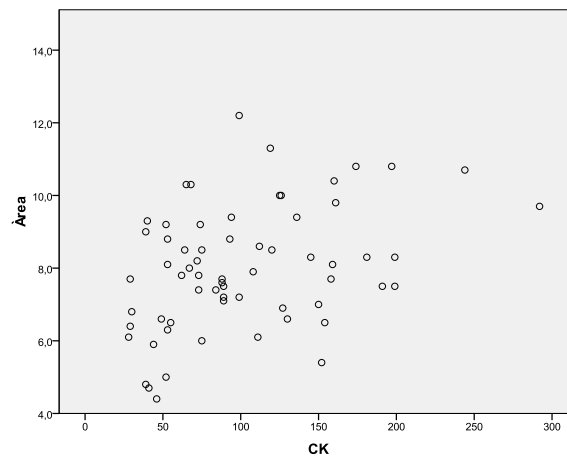
Tabla 65: Grado de significación estadística (p) de las correlaciones entre el área del músculo recto-femoralis no dominante y los parámetros descritos. En violeta las correlaciones directas fuertes, en rojo las directas moderadas, en naranja las directas débiles y en verde las inversas débiles.

En este caso se evidenció una correlación inversa débil con la subescala de bienestar emocional ($r=-0,266$, $p=0,016$) (Gráfica 80). Esta correlación era significativa también a nivel basal ($r=-0,383$, $p=0,03$) pero no a los 6 meses.



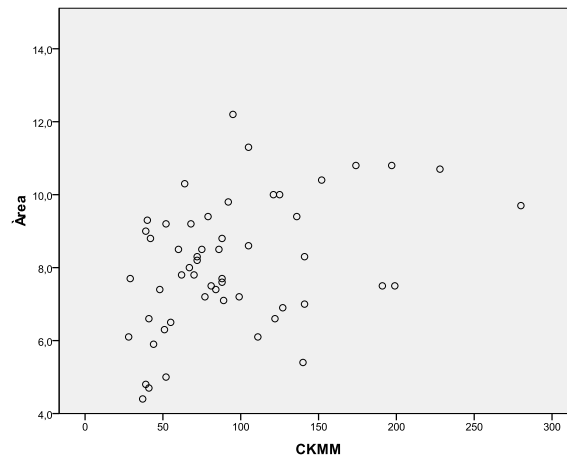
Gráfica 80: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis no dominante y la subescala de bienestar emocional del cuestionario FACT-P.

Los valores de CK presentaban una relación directa débil con el área del músculo no dominante tanto a nivel global ($r=0,399$, $p=0,002$) (Gráfica 81) como a los 6 meses ($r=0,37$, $p=0,037$), rozando a nivel basal la significación estadística.



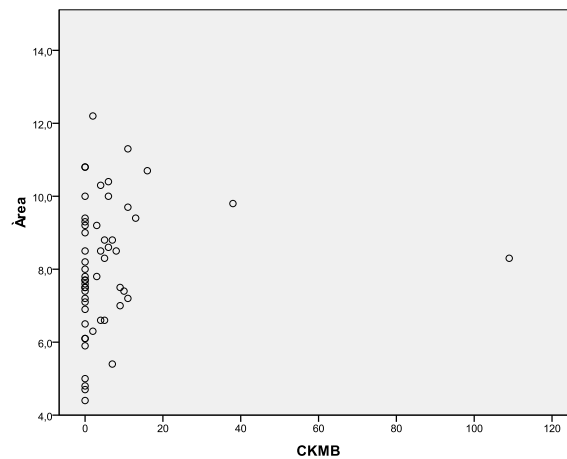
Gráfica 81: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis no dominante y los valores de CK.

También en este caso los valores de CK-MM se correlacionaban con el área del músculo no dominante de forma directa débil tanto a nivel global ($r=0,355$, $p=0,005$) (Gráfica 82) como a nivel basal ($r=0,414$, $p=0,044$), pero no así a los 6 meses.



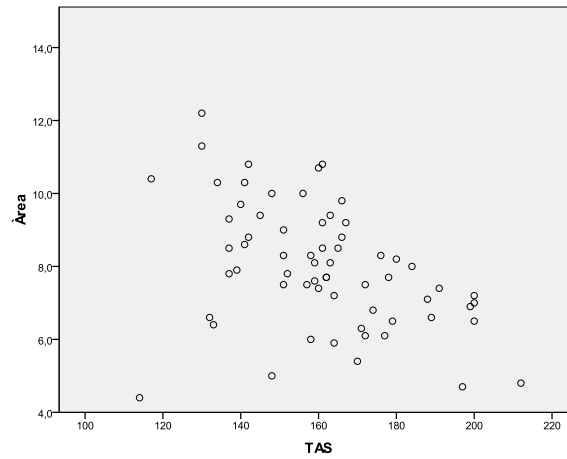
Gráfica 82: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis no dominante y los valores de CK-MM.

La CK-MB también presentaba una correlación directa débil con el área del músculo no dominante ($r=0,38$, $p=0,023$) (Gráfica 83). Estas correlación no se observaban si se evaluaban por separado las determinaciones basales y a los 6 meses.



Gráfica 83: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis no dominante y los valores de CK-MB.

Por último, también en este caso la TAS presentaba una correlación inversa débil con el área del músculo no dominante ($r=-0,406$, $p<0,001$) (Gráfica 84), la cual se mantenía al evaluar por separado los valores basales ($r=-0,45$, $p=0,01$) y los de los 6 meses ($r=-0,437$, $p=0,012$).



Gráfica 84: Diagrama de dispersión entre los valores globales del área del músculo recto-femoralis no dominante y los valores de TAS.

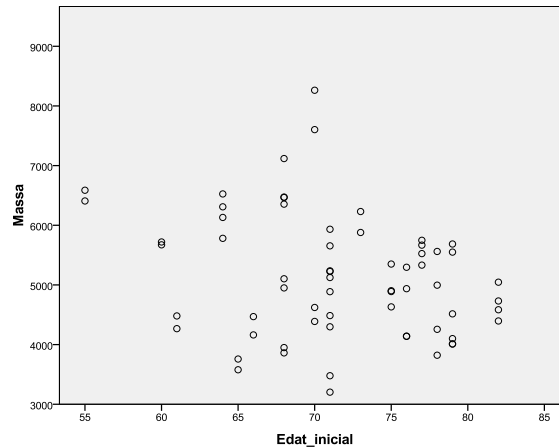
14. CORRELACIONES DE LA MASA MAGRA CORPORAL TOTAL CON EL RESTO DE PARAMETROS

Se realiza un análisis estadístico para establecer la correlación de la masa magra corporal total con el resto de parámetros (Tabla 66).

	Magra total global	Magra total basal	Magra total 6 meses
Edad	0,032	0,14	0,243
Fuerza dominante	<0,001	0,002	0,001
Fuerza no dominante	<0,001	<0,001	0,001
5 repeticiones	0,678	0,962	0,535
10 repeticiones	0,809	0,941	0,704
TUG	0,816	0,839	0,659
FACT-G	0,351	0,152	0,881
FACT-P	0,273	0,112	0,896
Bienestar físico	0,434	0,132	0,567
Bienestar social	0,558	0,623	0,85
Bienestar emocional	0,723	0,521	0,743
Bienestar funcional	0,21	0,109	0,728
Subescala ADKp	0,356	0,176	0,851
FACIT-FTOI	0,242	0,149	0,791
Dolor	0,563	0,494	0,151
FAPSI-8	0,243	0,053	0,924
FAPSI-6	0,322	0,095	0,948
FACIT-F	0,32	0,382	0,607
FACT-F	0,265	0,155	0,874
T	0,699	0,473	0,819
T libre	0,442	0,287	0,895
Estradiol	0,926	0,395	0,946
SHBG	0,35	0,876	0,194
Aldolasa	0,431	0,69	0,889
CK	<0,001	0,001	<0,001
CK-MM	<0,001	<0,001	<0,001
CK-MB	0,265	0,401	0,598
CK-BB	0,812	0,488	0,575
Mioglobina	0,004	0,035	0,026
Colesterol	0,554	0,584	0,6
TGC	0,179	0,279	0,386
Colesterol HDL	0,056	0,171	0,298
Glucosa	0,409	0,51	0,533
HbA1c	0,584	0,606	0,552
TAS	0,526	0,643	0,771
TAD	0,64	0,876	0,683

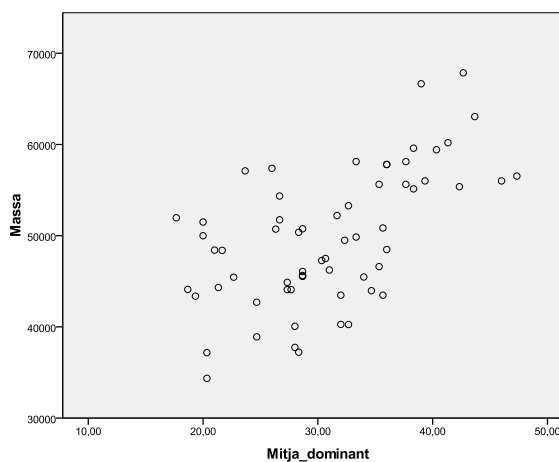
Tabla 66: Grado de significación estadística (p) de las correlaciones entre la masa magra corporal total y los parámetros descritos. En violeta las correlaciones directas fuertes, en rojo las directas moderadas, en naranja las directas débiles y en verde las inversas débiles.

Este ha sido el único apartado donde hemos hallado una relación negativa con la edad, aunque fuese débil y sólo significativa al considerar en global el conjunto de pacientes ($r=-0,268$, $p=0,032$) (Gráfica 85).



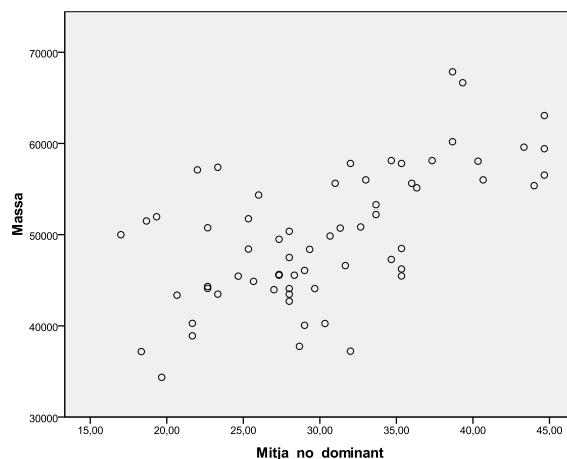
Gráfica 85: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra corporal total y la edad.

Otra relación directa que resultó ser moderada fue la que hallamos con la fuerza de prensión de la extremidad dominante ($r=0,565$, $p<0,001$) (Gráfica 86). Esta significación estadística se mantenía moderada tanto a nivel basal ($r=0,536$, $p=0,002$) como a los 6 meses ($r=0,572$, $p=0,001$)



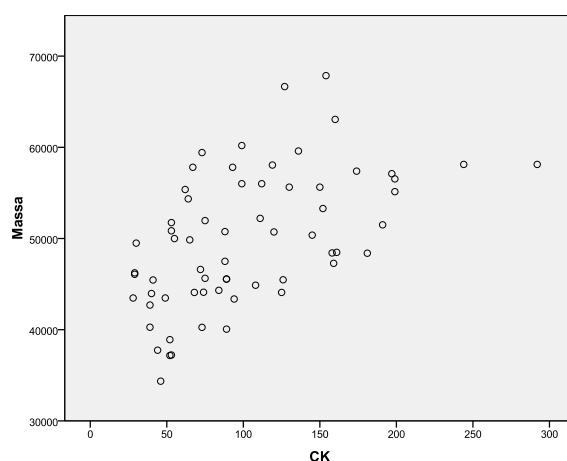
Gráfica 86: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra corporal total y la fuerza de prensión de la extremidad dominante.

También la fuerza de presión de la extremidad no dominante demostraba una relación directa moderada tanto a nivel global ($r=0,593$, $p<0,001$) (Gráfica 87), como a nivel basal ($r=0,536$, $p<0,001$) y a los 6 meses ($r=0,567$, $p=0,001$).



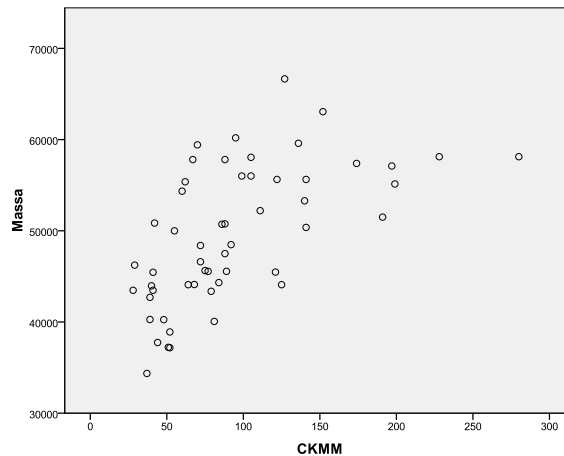
Gráfica 87: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra corporal total y la fuerza de presión de la extremidad no dominante.

De los marcadores de lesión muscular, existía una relación directa moderada a nivel global con los niveles de CK ($r=0,583$, $p<0,001$) (Gráfica 88). Esta correlación se mantenía moderada analizando los datos tanto a nivel basal ($r=0,56$, $p=0,001$) como también a los 6 meses ($r=0,581$, $p<0,001$).



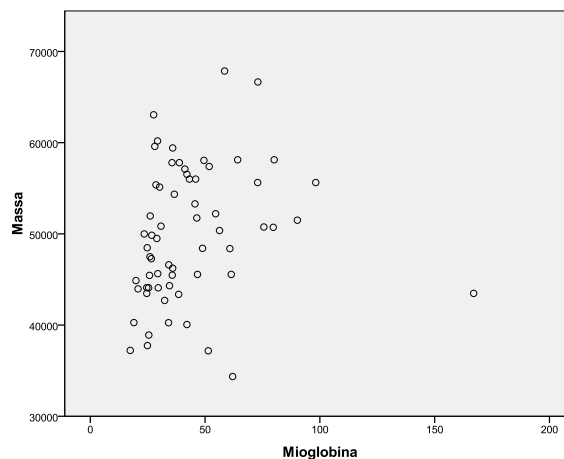
Gráfica 88: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra corporal total y los valores de CK.

También en este caso la correlación existía también de forma moderada con la isoenzima CK-MM ($r=0,677$, $p<0,001$) (Gráfica 89). Esta correlación era igualmente moderada al analizar los datos basales ($r=0,713$, $p<0,001$) y a los 6 meses por separado ($r=0,641$, $p<0,001$).



Gráfica 89: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra corporal total y los valores de CK-MM.

La mioglobina es otro marcador de lesión muscular con el que existía una relación estadística significativa directa, aunque en este caso fuese débil. Se pudo determinar esta correlación tanto a nivel global ($r=0,358$, $p<0,001$) (Gráfica 90) como a nivel basal ($r=0,375$, $p=0,035$) y a los 6 meses ($r=0,4$, $p=0,026$).



Gráfica 90: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra corporal total y los valores de mioglobina.

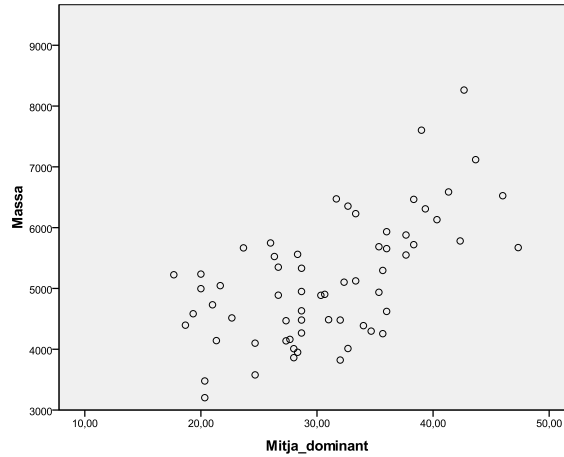
15. CORRELACIONES DE LA MASA MAGRA DEL MUSLO DOMINANTE CON EL RESTO DE PARAMETROS

Se analiza siguiendo el mismo método la correlación entre la masa magra del muslo dominante y el resto de parámetros (Tabla 67).

	Magra dominante global	Magra dominante basal	Magra dominante 6 meses
Edad	0,074	0,153	0,166
Fuerza dominante	<0,001	0,002	0,001
Fuerza no dominante	<0,001	<0,001	<0,001
5 repeticiones	0,885	0,914	0,869
10 repeticiones	0,837	0,876	0,878
TUG	0,997	0,94	0,952
FACT-G	0,177	0,075	0,722
FACT-P	0,099	0,045	0,669
Bienestar físico	0,492	0,135	0,535
Bienestar social	0,301	0,342	0,756
Bienestar emocional	0,639	0,439	0,768
Bienestar funcional	0,092	0,046	0,535
Subescala ADKp	0,106	0,074	0,791
FACIT-FTOI	0,124	0,064	0,67
Dolor	0,819	0,385	0,21
FAPSI-8	0,253	0,027	0,92
FAPSI-6	0,343	0,066	0,885
FACIT-F	0,158	0,178	0,621
FACT-F	0,112	0,069	0,737
T	0,521	0,467	0,908
T libre	0,146	0,249	0,54
Estradiol	0,907	0,347	0,756
SHBG	0,487	0,724	0,227
Aldolasa	0,256	0,401	0,688
CK	<0,001	0,001	<0,001
CK-MM	<0,001	<0,001	<0,001
CK-MB	0,151	0,484	0,298
CK-BB	0,858	0,713	0,755
Mioglobina	0,004	0,012	0,057
Colesterol	0,483	0,608	0,577
TGC	0,197	0,257	0,401
Colesterol HDL	0,103	0,202	0,381
Glucosa	0,397	0,654	0,418
HbA1c	0,345	0,479	0,386
TAS	0,536	0,68	0,558
TAD	0,575	0,791	0,693

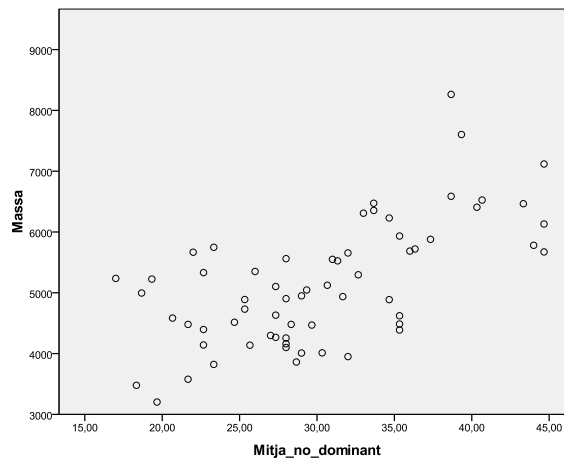
Tabla 67: Grado de significación estadística (p) de las correlaciones entre la masa magra del muslo dominante y los parámetros descritos. En violeta las correlaciones directas fuertes, en rojo las directas moderadas, en naranja las directas débiles y en verde las inversas débiles.

Se pudo demostrar también en este caso una correlación directa moderada con la fuerza de prensión de la extremidad dominante ($r=0,568$, $p<0,001$) (Gráfica 91). Una vez más, esta relación se mantenía moderada tanto a nivel basal ($r=0,534$, $p=0,002$) y al finalizar el estudio por separado ($r=0,564$, $p=0,001$).



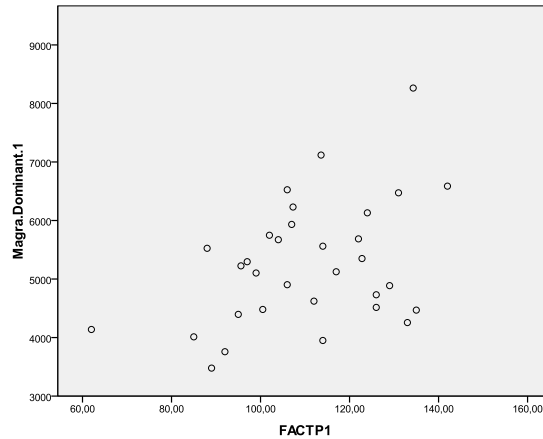
Gráfica 91: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo dominante y la fuerza de prensión de la extremidad dominante.

De forma análoga se pudo determinar una correlación directa moderada con la fuerza de prensión de la extremidad no dominante a nivel global ($r=0,627$, $p<0,001$) (Gráfica 92). Al analizar los datos basales ($r=0,659$, $p<0,001$) y a los 6 meses ($r=0,593$, $p<0,001$) de forma independiente se demostró en ambos casos una correlación moderada.

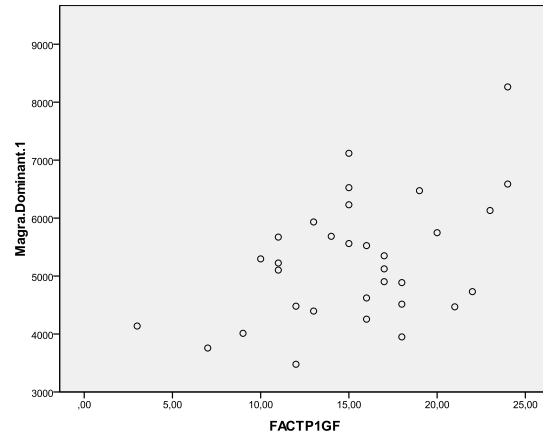


Gráfica 92: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo dominante y la fuerza de prensión de la extremidad no dominante.

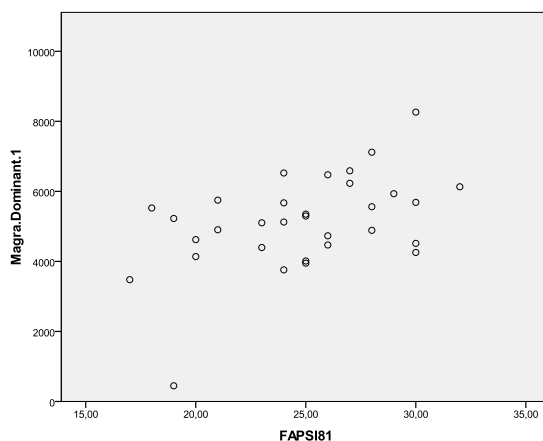
A nivel basal existía una correlación directa débil con los valores del cuestionario FACT-P ($r=0,357$, $p=0,045$) (Gráfica 93), con los valores de la subescala de bienestar funcional de dicho cuestionario ($r=0,356$, $p=0,046$) (Gráfica 94) y con los del cuestionario FAPSI-8 ($r=0,39$, $p=0,027$) (Gráfica 95), Estas correlaciones sin embargo no se mantenían al analizar por separado los valores globales ni tampoco a los 6 meses.



Gráfica 93: Diagrama de dispersión entre los valores basales de masa magra del muslo dominante y los valores del cuestionario FACT-P.

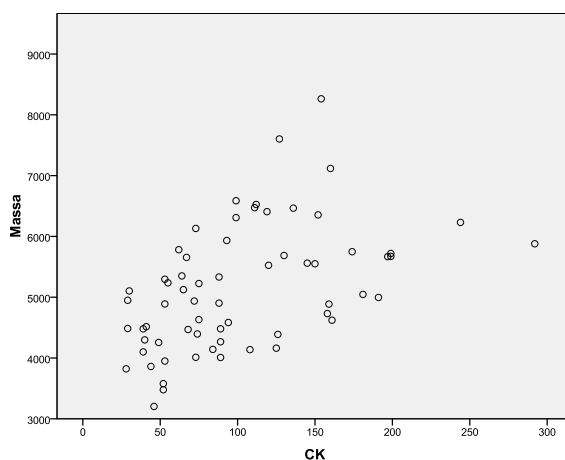


Gráfica 94: Diagrama de dispersión entre los valores basales de masa magra del muslo dominante y los valores de de subescala de bienestar funcional del cuestionario FACT-P.



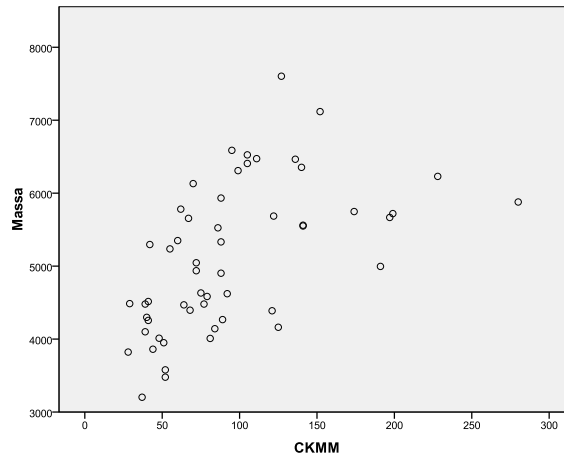
Gráfica 95: Diagrama de dispersión entre los valores basales de masa magra del muslo dominante y los valores del cuestionario FAPSI-8.

Los niveles de CK también se relacionaban de forma directa moderada con la masa magra del muslo dominante ($r=0,563$, $p<0,001$) (Gráfica 96). Tanto al analizar por separado los valores basales ($r=0,559$, $p=0,001$) como los de los 6 meses ($r=0,604$, $p<0,001$) la correlación seguía siendo moderada.



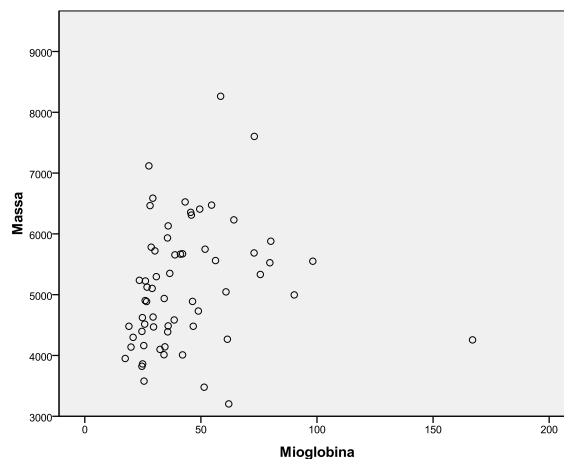
Gráfica 96: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo dominante y los valores de CK.

Una vez más, es la isoenzima CK-MM la que se relaciona de forma directa moderada con este parámetro, ya sea a nivel global ($r=0,672$, $p<0,001$) (Gráfica 97) como a los 6 meses ($r=0,63$, $p<0,001$), siendo la correlación directa fuerte a nivel basal ($r=0,778$, $p<0,001$).



Gráfica 97: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo dominante y los valores de CK-MM.

En este caso la mioglobina presenta también una relación directa débil con la masa magra del muslo dominante ($r=0,361$, $p=0,004$) (Gráfica 98). Esta correlación es estadísticamente significativa también a nivel basal ($r=0,439$, $p=0,012$) mientras que a los 6 meses roza la significación estadística.



Gráfica 98: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo dominante y los valores de mioglobina.

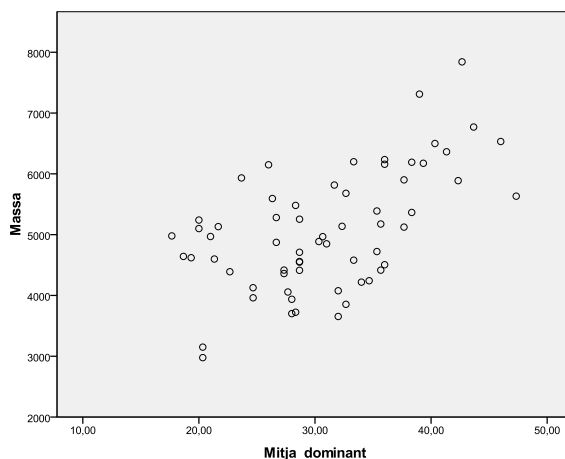
16. CORRELACIONES DE LA MASA MAGRA DEL MUSLO NO DOMINANTE CON EL RESTO DE PARAMETROS

Por último, se analizó usando la misma metodología si existía correlación entre la masa magra del muslo no dominante y el resto de parámetros (Tabla 68).

	Magra no dominante global	Magra no dominante basal	Magra no dominante 6 meses
Edad	0,064	0,163	0,305
Fuerza dominante	<0,001	0,003	0,005
Fuerza no dominante	<0,001	<0,001	0,003
5 repeticiones	0,958	0,973	0,956
10 repeticiones	0,965	0,912	0,862
TUG	0,859	0,692	0,905
FACT-G	0,48	0,164	0,861
FACT-P	0,34	0,12	0,856
Bienestar físico	0,477	0,146	0,43
Bienestar social	0,758	0,622	0,897
Bienestar emocional	0,957	0,552	0,921
Bienestar funcional	0,222	0,079	0,898
Subescala ADKp	0,361	0,199	0,77
FACIT-FTOI	0,256	0,129	0,921
Dolor	0,649	0,393	0,102
FAPSI-8	0,31	0,046	0,858
FAPSI-6	0,325	0,052	0,898
FACIT-F	0,296	0,375	0,675
FACT-F	0,331	0,177	0,92
T	0,555	0,158	0,515
T libre	0,289	0,283	0,843
Estradiol	0,727	0,422	0,909
SHBG	0,269	0,86	0,171
Aldolasa	0,153	0,451	0,458
CK	<0,001	0,001	0,001
CK-MM	<0,001	<0,001	0,001
CK-MB	0,257	0,397	0,665
CK-BB	0,858	0,671	0,873
Mioglobina	0,002	0,01	0,035
Colesterol	0,799	0,826	0,728
TGC	0,202	0,243	0,447
Colesterol HDL	0,022	0,125	0,218
Glucosa	0,188	0,4	0,292
HbA1c	0,121	0,266	0,146
TAS	0,629	0,708	0,866
TAD	0,734	0,778	0,933

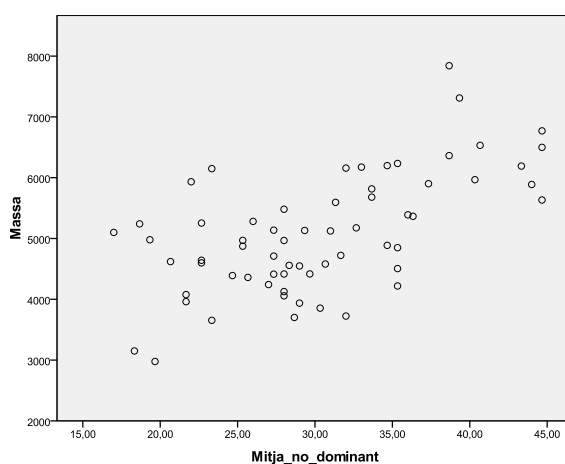
Tabla 68: Grado de significación estadística (p) de las correlaciones entre la masa magra del muslo no dominante y los parámetros descritos. En violeta las correlaciones directas fuertes, en rojo las directas moderadas, en naranja las directas débiles y en verde las inversas débiles.

Una vez más se observó una correlación directa moderada con la fuerza de prensión de la extremidad dominante ($r=0,509$, $p<0,001$) (Gráfica 99) la cual era también moderada a nivel basal ($r=0,509$, $p=0,003$) y débil a los 6 meses ($r=0,488$, $p=0,005$).



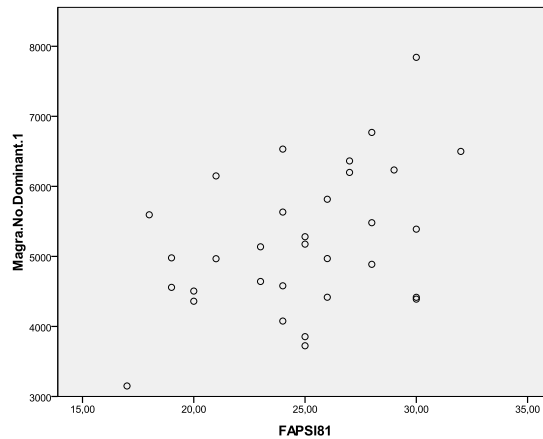
Gráfica 99: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo no dominante y la fuerza de prensión de la extremidad dominante.

De forma análoga, la correlación con la fuerza de prensión de la extremidad no dominante era directa moderada tanto en global ($r=0,565$, $p<0,001$) (Gráfica 100) como a nivel basal ($r=0,623$, $p<0,001$) y a los 6 meses ($r=0,515$, $p=0,003$).



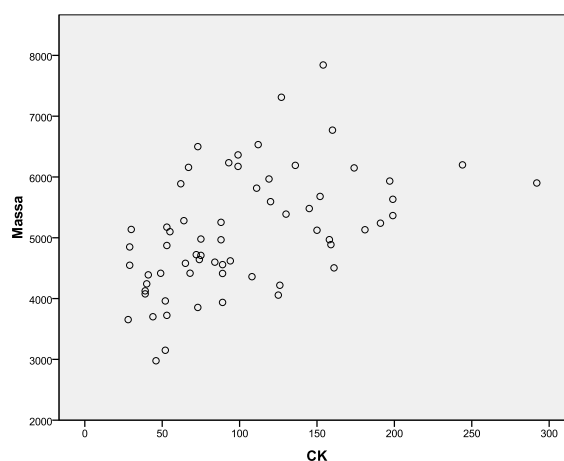
Gráfica 100: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo no dominante y la fuerza de prensión de la extremidad no dominante.

A nivel basal existía además una correlación directa débil con los valores del cuestionario FAPSI-8 ($r=0,356$, $p=0,046$) (Gráfica 101). Esta relación no se observaba a nivel global ni a los 6 meses. La relación a nivel basal con el cuestionario FAPSI-6 rozaba la significación estadística.



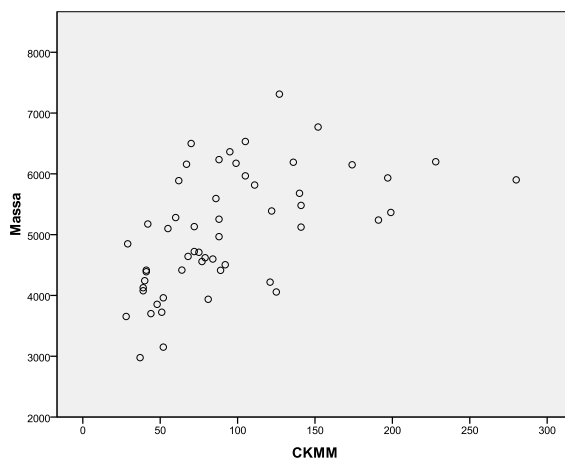
Gráfica 101: Diagrama de dispersión entre los valores basales de masa magra del muslo no dominante y los valores del cuestionario FAPSI-8.

También igual que en los demás casos existía una correlación directa moderada con los valores de CK ($r=0,565$, $p<0,001$) (Gráfica 102) que se mantenía a nivel basal ($r=0,559$, $p=0,001$) y a los 6 meses ($r=0,579$, $p=0,001$).



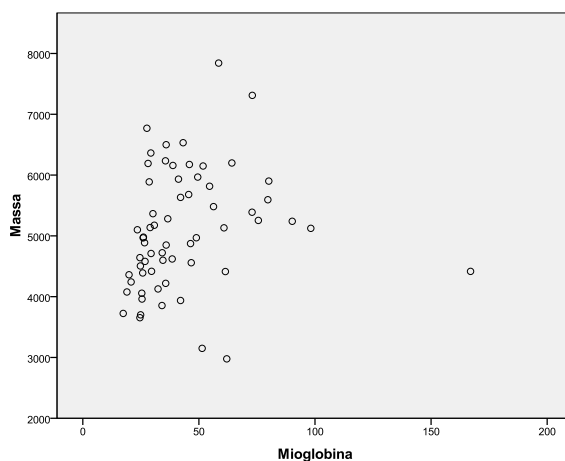
Gráfica 102: Diagrama de dispersión entre los valores basales de masa magra del muslo no dominante y los valores de CK.

En lo que respecta a la fracción CK-MM, una vez más hallamos una correlación directa débil con la masa magra del muslo no dominante, ya fuese en global ($r=0,63$, $p<0,001$) (Gráfica 103) como a nivel basal ($r=0,742$, $p<0,001$) y a los 6 meses ($r=0,575$, $p=0,001$).



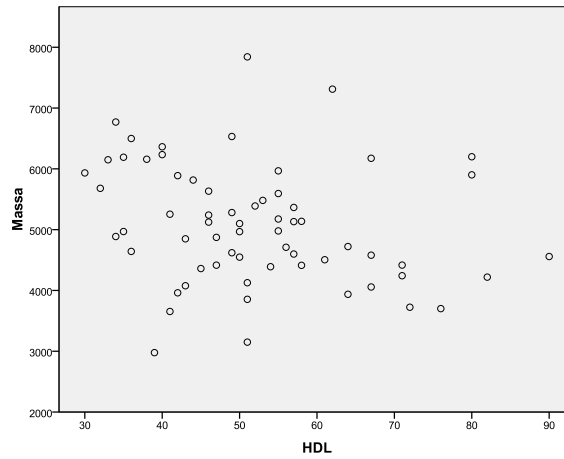
Gráfica 103: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo no dominante y los valores de CK-MM.

En este caso también la mioglobina presentaba en las 3 determinaciones una relación débil directa: a nivel global ($r=0,388$, $p=0,002$) (Gráfica 104), a nivel basal ($r=0,45$, $p=0,01$) y a los 6 meses ($r=0,38$, $p=0,035$).



Gráfica 104: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo no dominante y los valores de mioglobina.

Por último, detectamos también una correlación inversa significativa con los niveles de colesterol HDL a nivel global ($r=-0,286$, $p=0,022$) (Gráfica 105) pero no a nivel basal ni a los 6 meses.



Gráfica 105: Diagrama de dispersión entre los valores globales de masa magra del muslo no dominante y los valores de colesterol HDL.

V. DISCUSION

No hemos podido demostrar diferencias significativas al medir las **variaciones de masa muscular apendicular** que se producen tras 6 meses de TDA utilizando DEXA y utilizando TC. Sin embargo, la medición mediante DEXA tiende a infraestimar las variaciones en comparación con el segundo método. Estos datos coinciden con los de Delmonico et al. [210], los cuáles al comparar el mismo volumen del muslo mediante ambas técnicas detectaron una diferencia de casi dos kilos en la masa muscular. Si bien esta comparación no era posible en nuestro estudio (el volumen de muslo analizado no era el mismo mediante una u otra técnica), nosotros detectamos también una variación porcentual menor utilizando DEXA que utilizando TC: según nuestros datos el DEXA infraestimaba la atrofia muscular en un 44%, mientras que en el estudio de Delmonico et al. era la hipertrofia muscular la que se infraestimaba en un 25% tras 10 semanas de ejercicio físico. Como ya se apuntó en la introducción, este grupo atribuía esta diferencia a que el DEXA no es capaz de diferenciar la masa magra de la masa grasa intramuscular. La misma teoría serviría para explicar la infraestimación, aún mayor, que observamos tras 6 meses de TDA: en la determinación de masa magra medida mediante DEXA se incluiría un volumen de masa grasa que, al contrario que en el estudio de Delmonico et al., se habría visto incrementada debido al TDA. Al ser capaces de discriminar esta masa grasa mediante TC, la disminución de masa muscular se nos revela aún mayor que al ser valorada mediante DEXA (Figura 10).

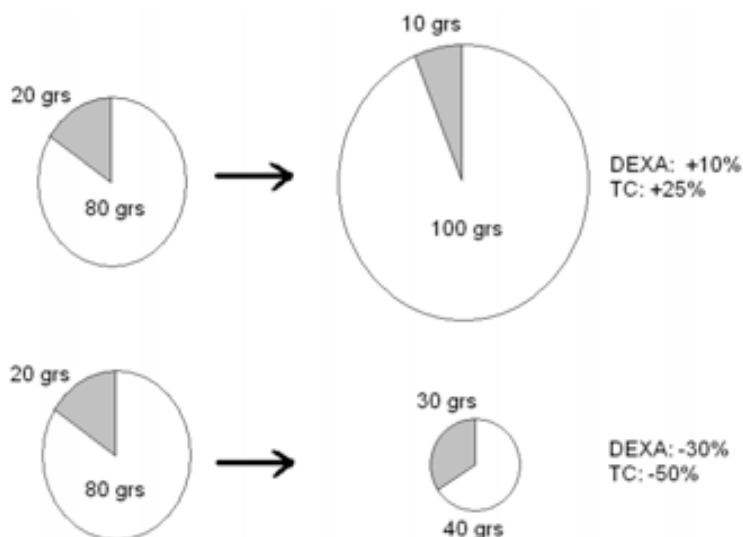


Figura 10: En el ejemplo superior suponemos un músculo con 80 grs de masa muscular (en blanco) y 20 grs de masa grasa intramuscular (en gris). Un ejercicio físico produciría un incremento de la masa muscular de 20 grs y una disminución de la masa grasa intramuscular de 10 grs. El DEXA, incapaz de discernir entre ambos componentes, determinaría un incremento de sólo un 10% en la masa del músculo. Sin embargo, si sustraemos a este músculo la masa grasa intramuscular vemos como el incremento de la masa muscular restante es mucho más importante, de un 25%. En el ejemplo inferior suponemos un TDA que provocara una disminución de la masa muscular de 40 grs y un aumento de la masa grasa de 10 grs. El DEXA determinaría que dicho músculo pasa de 100 grs a 70 grs, disminuyendo un 30%. Sin embargo, si valoramos mediante TC únicamente la masa muscular vemos como la disminución de ésta es de un 50%.

El hecho de que la infraestimación de la atrofia tras 6 meses de TDA sea mucho mayor que la infraestimación de la hipertrofia tras 10 semanas de ejercicio se podría explicar en primer lugar por los diferentes tempos de seguimiento en ambos grupos: es posible que tras 6 meses de ejercicio el grupo de pacientes de Delmonico et al. presentara una infraestimación aún mayor de la hipertrofia muscular al medirse mediante ambas técnicas. Sin embargo, otra posibilidad que explicaría esta diferencia sería que la masa grasa intramuscular se vea modificada en mayor medida por el TDA por el ejercicio físico, sin poder descartar otros factores como el sexo (en nuestra cohorte todos los individuos eran pacientes varones, mientras que la mitad de los incluidos en el estudio de Delmonico et al. eran mujeres), la edad (nuestra media de edad era de 71,5 años, mientras que la suya era 10 años inferior) y el hecho de que sus individuos fueran voluntarios sanos, mientras que los nuestros eran pacientes afectados de ADKp (con los efectos que esta enfermedad en sí misma podría tener en la composición corporal de los pacientes que la padecen) [195].

En definitiva, si bien ambos métodos de medida son equivalentes para demostrar variaciones de la masa muscular tras 6 meses de TDA, no descartamos que puedan no serlo para demostrar variaciones de la masa muscular a más largo plazo, o bien para medir el efecto de tratamientos que pudieran producir variaciones pequeñas pero clínicamente significativas sobre la masa muscular durante los primeros meses de tratamiento. En estos casos la tendencia del DEXA a infraestimar las variaciones de masa magra podría hacer preferible la utilización de la TC para medir dicho parámetro.

Por otra parte, nuestro estudio ha sido el primero en utilizar la TC para valorar la disminución **del volumen y área muscular** en pacientes con ADKp sometidos a TDA. Como era de esperar, se ha evidenciado una disminución tanto del volumen del muslo dominante (en un 5,1%) como del muslo no dominante (en un 3,2%). El área del músculo recto-femoralis, por su parte, disminuía un 5,8% en el caso del dominante (pasando de 8,5 cm² a 8 cm²) y en un 3,7% en el caso del no dominante (pasando de 8,1 cm² a 7,8 cm²).

Esta prueba de imagen ha sido ampliamente utilizada para medir la atrofia de masa muscular secundaria a otras condiciones: en un grupo de pacientes con inestabilidad crónica del ligamento cruzado anterior Gerber et al. demostraron una disminución del 10% al comparar el área del músculo cuádriceps de la extremidad afectada en comparación con la extremidad sana [234]. En otro estudio donde se analizó mediante TC el área del muslo de un grupo de 60 pacientes hemipléjicos a raíz de un accidente cerebrovascular se determinó cómo el área de la pierna afectada era de media un 20% inferior al área de la pierna sana [235]. Si nos centramos en el músculo recto-femoralis, Trappe et al. demostraron cómo había una diferencia del 14,7% al comparar el área de este músculo medida mediante TC en un grupo de voluntarios varones jóvenes (edad media de 24 años) y en un grupo de voluntarios varones mayores (edad media de 81 años). El área de este músculo pasaba de 6,8 cm² a 5,8 cm². El mismo estudio cuantificaba la diferencia de volumen del músculo recto-femoralis en un 24,9% de media [215].

Si bien en nuestro grupo de pacientes la disminución que se produce en el volumen y área muscular son mucho menores, no hay que olvidar que se trata de sólo de los 6 primeros meses de TDA, lo que constituye una de las limitaciones de nuestro estudio. Habiendo pacientes en los que este tratamiento pudo prolongarse durante más de 10 años estas variaciones podrían haber llegado a ser mucho mayores si hubiéramos

alargado el tiempo de seguimiento. Podemos concluir sin embargo que tanto el volumen muscular del muslo como el área del músculo recto-femoralis medido mediante TC reflejan de una forma válida la pérdida de masa muscular que hasta ahora se infería de la pérdida de masa magra medida mediante DEXA.

Como se apuntó en la introducción, esta disminución de masa muscular sería secundaria a una disminución del metabolismo general que provocaría el TDA [158], sin poder descartar el efecto que provocaría el mismo ADKp sobre la composición corporal de estos pacientes [195]. Por otra parte, es posible que la sensación de fatiga que provoca dicho TDA pueda contribuir también a una reducción de la actividad física habitual de los pacientes que agravaría aún más estos cambios en la composición corporal [198].

Al analizar la composición corporal de estos pacientes hemos demostrado un incremento significativo del peso, del IMC y de la masa grasa medida mediante DEXA en las tres localizaciones valoradas. Tanto el **peso** como el **IMC** se encuentran incrementados de forma significativa un 1,6% ya a los 3 meses, siendo este aumento del 2,3% a los 6 meses. En el caso del IMC, éste pasaba de una media basal de 27,5 a una media de 28 a los 3 meses y de 28,1 a los 6 meses. Si nos ceñimos a la definición de obesidad establecido por la OMS ($IMC > 25$), el porcentaje de pacientes con obesidad variaba poco, pasando del 75% a nivel basal al 81,2% a los 6 meses.

Sin embargo, es al analizar la **masa grasa** medida mediante DEXA cuando descubrimos el verdadero efecto del TDA sobre la composición corporal total, con un aumento de la masa grasa de un 10,3% a nivel corporal total, y de más de un 15% a nivel de los muslos. Si comparamos nuestra serie con las otras dos que han analizado la variación de la masa grasa corporal total tras 6 meses de TDA [198, 200] vemos cómo nuestros datos se asemejan más a los publicados por Boxer et al. (que describe un aumento de la masa grasa del 9,5%) que a los descritos por Berruti et al. (donde el aumento de masa grasa corporal total es del 14%).

Estas diferencias de variación en la masa grasa corporal total también se observan en estudios prospectivos a más largo plazo, aunque con magnitudes diferentes: tras 12 meses de TDA Smith et al. describen un incremento de masa grasa del 11% [150], mientras que el grupo de Berruti et al. lo sitúa en un 19% [200]. La edad no parece ser la responsable de estas diferencias, ya que en ambos estudios los pacientes presentaban edades similares (71 años el primero y 75 el segundo), como tampoco resulta claro que influya el TDA elegido: en un estudio a 9 meses en que un grupo de pacientes de 73,5 años de edad fueron sometidos a TDA completo con análogos y Flutamida Galvao et al. [199] demostraron un aumento de la masa grasa del 13,8%, mientras que el estudio de Berruti et al., cuyos pacientes eran tratados con TDA simple con análogos, describía un aumento de la masa grasa del 14% ya a los 6 meses [200].

Al analizar la **masa magra** de nuestros pacientes observamos también una disminución tras 6 meses de TDA acorde con la pérdida de volumen y área musculares medidos mediante TC. Esta disminución es más marcada a nivel de los muslos (de alrededor de un 5%) que a nivel corporal total, donde no pasa del 2,6%. Al igual que en el resto de series esta variación de la masa magra es muy inferior a la variación de masa grasa, lo que traduciría una menor afectación del TDA sobre este tejido. Al analizar las diferentes series publicadas vemos también cómo la variabilidad es mucho menor que en el caso de la masa grasa, refiriendo todos los autores una disminución de la masa

magra corporal total cercana al 2% con independencia del tiempo de tratamiento. Tampoco en este caso el tipo de TDA utilizado parece tener implicación en la disminución de la masa magra: la disminución del 2,4% a los 9 meses en pacientes con TDA completo referida por Galvao et al. [199] es comparable con la disminución del 2,1% a los 6 meses utilizando sólo análogos que refieren Boxer et al.[198]. Sin embargo la edad sí que podría tener implicaciones en el grado de pérdida de masa magra: la disminución de masa magra observada en la serie de Smith et al.[197], cuyos pacientes tenían de media 67 años, era del 2,6% a los 3 meses, mientras que en la serie de Berruti et al. [200], de 75 años de media, esta es de 1,97% a los 6 meses. En ambos estudios los pacientes fueron sometidos a TDA simple, si bien es verdad que en el estudio de Smith et al. la masa magra se estimó mediante impedancia bioeléctrica, lo cual puede no hacerla del todo comparable con el otro estudio, en el que fue medida mediante DEXA.

Esta similar disminución de la masa magra en los diferentes estudios con independencia del tiempo de tratamiento no nos debe hacer pensar que esta deja de disminuir en un momento dado. Varios artículos demuestran que sigue existiendo una variación de la composición corporal durante todo el tiempo que dure el TDA, si bien a un ritmo menor que el de los primeros meses:

El grupo de Levy et al siguió también durante 2 años un grupo de 23 pacientes que habían recibido TDA de forma crónica (24,5 meses de media), un grupo de pacientes que habían recibido TDA de forma aguda (3,8 meses de media) y un grupo de voluntarios sanos. El TDA había sido indicado en todos los casos por una recidiva bioquímica tras un tratamiento previo con intención curativa, estando todos ellos libres de metástasis. Siete pacientes del grupo de TDA agudo y 4 del crónico estaban en TDA completo, mientras que el resto recibían TDA simple con análogos. Al analizar la composición corporal mediante DEXA se evidenció cómo a nivel basal los pacientes en TDA crónico presentaban una masa grasa corporal total un 16% mayor que los pacientes en TDA agudo, mientras que la masa magra era un 7,5% menor. Tras dos años de seguimiento la masa magra de los pacientes en TDA crónico había disminuido un 1,15% de forma significativa, mientras que la masa grasa había aumentado un 1,17%, rozando la significación estadística. La composición corporal del grupo en TDA agudo, en cambio, no había variado de forma significativa tras 2 años de TDA, atribuyéndolo los autores al menor número de pacientes en este subgrupo [201].

En el estudio de Van Loden et al. se siguió también un grupo de 43 pacientes con ADKp en TDA de forma aguda (tiempo medio de 2,9 meses) un grupo de 67 pacientes en TDA de forma crónica (tiempo medio de 30,6 meses), un grupo de 81 pacientes con ADKp sin TDA y un grupo de 53 controles sanos. Todos los pacientes con ADKp había sido sometido a tratamiento previo con intención curativa y, si bien se especifica que ninguno presentaba metástasis en el momento de entrar en el estudio, no se hace referencia sobre si los pacientes con ADKp sin TDA se encontraban o no libres de enfermedad (siendo su PSA basal de 1,6 ng/mL). Los resultados basales son equiparables a los del grupo de Levy et al.: al valorar la composición corporal mediante DEXA los pacientes en TDA crónico presentaban mayor masa grasa y menor masa magra que los otros tres grupos. Durante el seguimiento posterior, en cambio, son los pacientes sometidos a TDA agudo los que presentaban los cambios más importantes en la composición corporal: en este grupo de pacientes se producía un aumento de la masa magra y una disminución de la masa muscular del 2%, mientras que en el grupo de pacientes sometidos a TDA crónico esta variación era del 1% [195].

La disminución de la masa magra que se produce en estos pacientes podría ser una de las causas de que el IMC aumentara de forma tan discreta, enmascarando así un aumento de la masa grasa que se revela mucho más importante al medirse mediante DEXA. De hecho no todos los autores detectan cambios en este parámetro en los pacientes con TDA: sólo uno de los 4 estudios prospectivos en los que se evaluó la evolución de peso y masa muscular en pacientes sometidos a TDA se pudo determinar la existencia de variaciones en el IMC, si bien el incremento de este tras 1 año de seguimiento era del 1,8%, muy inferior al incremento en el 11% en la masa magra medida mediante DEXA [150]. Dockery et al., por su parte, tampoco detectaron diferencias en el IMC al valorar un grupo de 16 pacientes de 71 años de media con ADKp antes y tras 3 meses de iniciar TDA con análogos [168]. En el estudio de Dacal et al., donde se determinaba una masa grasa corporal total un 18,4% mayor en los pacientes con ADKp en TDA durante más de 6 meses en comparación con un grupo de voluntarios sanos, no se determinaron en cambio diferencias en el IMC [122]. Soyupek et al. describieron cómo el IMC tampoco difería al analizar 20 pacientes con TDA no metastático con un tiempo medio de TDA de 34,8 meses y 20 controles sanos [203]. En los estudios prospectivos en los que los pacientes con ADKp previamente en TDA fueron seguidos durante 2 años tampoco se apreciaron diferencias en el IMC ni a nivel basal (al compararlos con el brazo control) ni tras 2 años de seguimiento [195, 201]. Nuestros datos por tanto corroboran el hecho de que el IMC no es una buena medida para evaluar los cambios en la composición corporal de este grupo de pacientes.

Sorprende ver también cómo en el estudio de Van Loden los pacientes con ADKp sin TDA presentaban tras 2 años de seguimiento una mayor masa grasa y una menor masa magra que los pacientes control al considerar los cambios en su valor porcentual [195]. Esta variación de la composición corporal en pacientes con ADKp sin TDA se evidencia también en el estudio de Maggio et al. Estos autores comparan 20 pacientes con ADKp en TDA, 18 con recidiva bioquímica tras tratamiento con intención curativa sin TDA y 20 controles sanos. El IMC de los pacientes en TDA era de 29,6, un 16,5% mayor que los pacientes control pero sin existir diferencias significativas con el grupo de pacientes con ADKp sin TDA. En cambio, este segundo grupo también presenta un IMC significativamente mayor que el grupo control, si bien este era sólo de un 10,5% [236]. El por qué de este aumento de IMC y de masa grasa en los pacientes con ADKp sin TDA queda aún por explicar. El grupo de Van Loden et al. reconocen que sus pacientes en TDA eran significativamente mayores que los pacientes en los otros dos grupos [195]. Sin embargo, en un estudio prospectivo con pacientes mayores sanos la masa magra y grasa no presentó variaciones tras 3 años de seguimiento [150]. Otra posibilidad sería una afectación del mismo ADKp sobre la composición corporal de estos pacientes, como por ejemplo a través de la síntesis de sustancias inflamatorias como las citokinas. Sin embargo, el estudio de Maggio et al. no demostró diferencias en los niveles de las principales citokinas (factor de necrosis tumoral alfa y varias interleuquinas) al comparar un grupo de pacientes con ADKp en TDA con un grupo de pacientes con ADKp en recidiva bioquímica y un grupo de voluntarios sanos [236]. Una tercera posibilidad para explicar esta asociación consistiría en que los pacientes con obesidad tuvieran una mayor predisposición a desarrollar ADKp. Los pacientes presentarían al diagnóstico una mayor masa grasa que irían incrementando a lo largo del seguimiento como consecuencia de sus hábitos de vida en comparación con el grupo control. A pesar de que es conocida la relación entre el diagnóstico de esta enfermedad y la ingesta de grasas saturadas [21] no todos los estudios están de acuerdo en la relación entre obesidad y ADKp. En un reciente estudio en el que se analizó el IMC y el índice cintura-cadera de 2167 pacientes con ADKp y 11638 pacientes control se

descartó que ninguno de los dos parámetros fueran un factor de riesgo para padecer tal enfermedad [237].

Nosotros pensamos que, habiendo recibido la mayoría de estos pacientes con ADKp sin TDA un tratamiento con intención curativa previo, podrían haberse producido cambios en el estilo de vida secundarios al mismo que originaran cambios en la composición corporal (por ejemplo una incontinencia que limite la actividad física habitual). En nuestro estudio, a pesar de no tener un grupo control, el hecho de que sólo un paciente fuera sometido a tratamiento previo con intención curativa minimiza este factor de confusión. Sin embargo, reconocemos que otra de las limitaciones de nuestro estudio ha sido el no haber incluido dos brazos control: uno con pacientes con ADKp sin tratamiento que no hubieran recibido tratamientos previos y otro de voluntarios sanos.

La falta de alteraciones sobre la **masa ósea** medida mediante DEXA no debe ser interpretada como un hallazgo contrario que tal pérdida de hecho ocurre. Por un lado la medida que se compara para valorar la masa ósea es la densidad mineral ósea (gr/cm^2) en lugar de la masa en valor absoluto como hemos hecho nosotros (gr). El otro motivo es que las localizaciones que se toman para medir tal variación no son las elegidas en nuestro estudio (corporal total y ambos muslos), sino otras como la columna lumbar y la cadera. Así, Berruti et al. describen como tras 6 meses de TDA la densidad mineral ósea a nivel de L2-L4 desciende un 21% de $1,14 \text{ gr}/\text{cm}^2$ a $1,1 \text{ gr}/\text{cm}^2$ [200]. Al no ser la variación de la densidad mineral ósea uno de los objetivos del estudio, nos hemos limitado a cuantificar la masa mineral como complementaria a la masa magra y masa grasa, medida en gramos y en las localizaciones señaladas. Si bien en nuestro estudio descartamos la inclusión de pacientes que fueran a recibir tratamiento con bifosfonatos, en el estudio de Smith et al. tanto los pacientes que recibieron zoledronato como los que recibieron placebo presentaron al cabo de un año un equivalente aumento de la masa grasa y disminución de la masa magra, por lo que todo apunta a que estos fármacos, que incrementan la densidad mineral ósea al inhibir los osteoclastos, no tendrían repercusión sobre el resto de la composición corporal [150].

Hemos demostrado igualmente la repercusión del TDA a corto plazo sobre la **fuerza de la extremidad superior**: existe ya a los 3 meses una disminución significativa de la fuerza de prensión de la mano del 3,1% en el caso de la dominante y del 5,4% en el caso de la no dominante. A los 6 meses la fuerza de la mano no dominante se mantiene estable, si bien la mano no dominante ha descendido también hasta un 5,6% respecto del valor basal. A pesar de que únicamente resulta significativa la fuerza de prensión de la mano no dominante, los datos apuntan a que un número mayor de pacientes hubiera demostrado también significación en la extremidad contralateral, siendo ésta otra de las limitaciones de nuestro estudio. Estos resultados coinciden con los de Stone et al. [196], que demuestran también cambios en la extremidad superior en un grupo de 62 pacientes ya desde los 3 meses de TDA.

La literatura nos orienta además a que esta pérdida de fuerza se puede seguir incrementando a lo largo del tiempo: la disminución de la fuerza muscular se cuantificó en un 22% al comparar pacientes sometidos a 12 meses de TDA en comparación con un grupo de voluntarios sanos de la misma edad [123], y tiempos más prolongados de TDA han dado lugar a diferencias todavía mayores, habiéndose demostrado una reducción en la fuerza de la extremidad superior de hasta un 28,6% en un grupo de pacientes

sometidos a TDA durante 34,8 meses de media en comparación con un grupo de voluntarios sanos [203].

Quizás el estudio que presenta más similitudes al respecto con el nuestro es el de Alibhai et al. que evalúa de forma prospectiva la fuerza de prensión de un grupo de pacientes con ADKp sometidos por primera vez a TDA. Usando también un dinamómetro se tomaban en conjunto 3 medidas de cada extremidad y se comprobó cómo la fuerza declinaba un 5% ya a los 3 meses para luego mantenerse estable a lo largo del estudio. Esta pérdida de fuerza se daba con independencia de la edad de los pacientes. Los mismos cambios encontramos nosotros al evaluar la extremidad dominante, cuya fuerza disminuye un 5% los 3 primeros meses pero posteriormente no se modifica los 3 meses posteriores. Esta disminución es la misma con independencia de la fuerza que se ejerce a nivel basal: los pacientes de Alibhai et al. presentan una fuerza media a nivel basal de 41-42 kg, mientras que la fuerza de prensión de nuestros pacientes es sensiblemente inferior, sólo de 31-31,7 kg [238].

Al analizar **la fuerza de las extremidades inferiores** vemos en cambio cómo el aumento progresivo en el tiempo de realizar las 10 repeticiones no resulta significativo. Este tiempo es a los 6 meses un 4,2% superior respecto de la determinación basal, y es posible que un mayor tiempo de seguimiento hubiera demostrado también variaciones significativas en este apartado. Nuestra opinión es que la pérdida de fuerza en las extremidades inferiores no se aprecia hasta periodos más prolongados de TDA: varios trabajos en los que, como nosotros, utilizaban la prueba de levantarse de una silla con repeticiones para evaluar esta variable refieren cambios únicamente con periodos de tratamiento de entre 24,5 y 36 meses [196, 200]. Otra posibilidad, en cambio, es que esta prueba no sea suficientemente sensible para analizar la variación de la fuerza de estos pacientes: en un grupo de voluntarios jóvenes el TDA con análogos demostró ya a las 10 semanas una pérdida de fuerza del orden del 7% detectada en un banco de ejercicios [158]. Sin embargo, la edad de estos individuos (23 años de media) hace que este estudio no sea comparable al de pacientes sometidos a TDA por ADKp, cuyas edades medias son mucho más elevadas. Se sabe que la administración de T a pacientes hipogonádicos jóvenes provoca unas variaciones de masa magra mucho mayores que la que se produce al tratar a hipogonádicos ancianos [188, 190], por lo que, de forma inversa, las diferencias marcadas en la fuerza y composición corporal que se observan al administrar TDA a voluntarios jóvenes podrían no ser tan pronunciadas como cuando el mismo tratamiento es administrado a pacientes añosos. Según nuestros datos la extremidad superior se ve afectada por el TDA mucho antes que la extremidad inferior, y es por tanto esta extremidad la que debe valorarse si se quieren detectar disminuciones precoces de la fuerza muscular en este grupo de pacientes.

No hemos evidenciado variaciones en el **estado funcional** de nuestros pacientes tras 6 meses de TDA. La prueba cronometrada de levantarse y caminar tampoco demostró variaciones en un grupo de pacientes de 73 años de media sometidos a TDA durante un periodo de tiempo más largo (1,8 años) al compararlo con un grupo de voluntarios sanos. Tampoco herramientas más precisas como el Test de Barthel permitieron detectar diferencias en el estado funcional dentro de este mismo estudio [124].

Otro estudio similar al nuestro que tampoco ha demostrado disminuciones en el estado funcional objetivo de estos pacientes es el estudio ya mencionado de Alibhai et al. En este estudio se valoró el estado funcional de 87 pacientes con ADKp no

metastático sometidos por primera vez a TDA. Se siguió esta cohorte de pacientes durante un año poniéndola en relación con un grupo de pacientes con ADKp sin TDA y con un grupo de voluntarios sanos. El estado funcional de estos pacientes se valoró mediante la prueba cronometrada de levantarse y caminar, la cuál no presentó alteraciones durante el tiempo de seguimiento en ninguno de los 3 grupos. Esta ausencia de variaciones se producía pesar de que el tiempo invertido por estos pacientes era de entre 7 y 6,5 segundos, muy inferior a los 9,7-9,8 segundos invertidos en nuestro grupo y que traduciría un estado funcional basal bastante mejor. Se evaluó igualmente la prueba de caminar 6 minutos, la cuál no se modificó tampoco en los pacientes con ADKp pero mejoró ya a los 3 meses en los dos grupos control. Los autores argumentan que esto sería debido a la práctica que se adquiere para realizar esta previa, y que la falta de mejoría del grupo en TDA traduciría el efecto pernicioso de este tratamiento sobre el estado funcional [238].

Sin embargo, el estado funcional subjetivo percibido por el pacientes sí que ha demostrado variaciones en múltiples estudios. En un grupo de pacientes con ADKp en TDA durante 36 meses de media se demostró un deterioro en el estado funcional al administrar estos cuestionarios a nivel basal y transcurridos 3 meses. Dichos cuestionarios eran el cuestionario de Katz para determinar independencia en actividades de la vida diaria, el cuestionario de Lawton para actividades instrumentales de la vida diaria y el cuestionario de vigilancia para ancianos vulnerables 13. Los autores determinaron una disminución en la puntuación de los 3 cuestionarios, en especial del último, cuya puntuación empeoraba un 50% respecto de la determinación basal. Dicho estudio se diferencia del resto en la avanzada edad de sus pacientes, de 78 años de media [202]. En el estudio de Alibhai et al. antes comentado también se demostró un empeoramiento del estado funcional subjetivo medido mediante la subescala de función física del cuestionario SF-36. Este deterioro era manifiesto ya a los 3 meses y se mantenía estable a lo largo del estudio. Sin embargo, al analizar los pacientes por grupos de edad se observó cómo sólo los pacientes mayores de 75 años presentaban un deterioro significativo de este cuestionario [238]. Sin embargo, el resto de estudios en los que se ha demostrado un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes sometidos a TDA la valoración subjetiva del estado funcional ha disminuido de forma paralela al resto de dimensiones evaluadas con independencia de la edad de los pacientes [120, 122, 123].

Así pues, independientemente de que el TDA pueda afectar más el estado funcional cuanto mayor sea la edad de los pacientes, todo apunta a que el deterioro subjetivo del estado funcional percibido por el paciente es mayor que el deterioro objetivo medido mediante pruebas físicas como la nuestra.

En contra de lo esperado, nuestro estudio ha demostrado una mejoría en la **sensación de bienestar** de estos pacientes observada en varios cuestionarios: a los 3 meses había mejorado la puntuación del cuestionario FACT-G, así como las subescalas de bienestar emocional y bienestar funcional. A los 6 meses la subescala de bienestar emocional había mejorado todavía más respecto de la determinación basal, y era también significativa la mejoría en el cuestionario FAPSI-8. Ninguno de los cuestionarios de bienestar presentó un empeoramiento durante el estudio.

Son varias las explicaciones que damos a este hecho: por un lado no hemos podido evitar que los pacientes incluidos en nuestro estudio tuvieran una relación más personalizada que la que llevaban teniendo hasta entonces, lo cuál podría haber

mejorado también la percepción del enfermo respecto de su enfermedad. Por otro lado, hemos incluido en el estudio a un grupo de pacientes metastáticos que, aunque inferior al 20%, podrían haber alterado los resultados. Son múltiples los estudios que demuestran una mejoría de la calidad de vida en este grupo de pacientes. Moinpuor et al. [126] analizaron la calidad de vida de 739 pacientes con ADKp diseminado los cuales fueron randomizados a orquiectomía bilateral más placebo frente a orquiectomía bilateral más flutamida. La edad media de los pacientes era de 70 años y la mayoría de ellos (78%) presentaban metástasis mínima, mientras que el resto (22%) las presentaban extensas. Se recogieron durante 6 meses datos en referencia al funcionamiento físico, emocional y a síntomas específicos de diarrea, gases e imagen corporal. A tal efecto se utilizaron cinco cuestionarios validados (el SD-36, la Escala de Función Física, el Índice de Salud Mental, la escala de Rol Funcional SF-20 y la Escala de funcionamiento social SF-36), agrupándose los ítems que hacían referencia la misma dimensión. Se evaluaron también una serie de síntomas gastrointestinales, referentes a la imagen corporal, de salud física y de salud mental. Tras este periodo de tiempo se evidenció una mejoría en la calidad de vida de ambos grupos reflejada en dimensiones tales como la fatiga, el dolor i el índice de síntomas preocupantes, así como en el funcionamiento físico y emocional. Sin embargo, el grupo de TDA simple demostraba una mejoría más marcada que los pacientes con TDA completo, aunque sólo fuera a expensas de los campos referentes a las diarreas (a los 3 meses) y al funcionamiento emocional (a los 3 y 6 meses). Los autores proponen a tenor de estos datos que podría ser la acción del AA sobre los receptores cerebrales de T lo que afectaría de forma negativa el bienestar emocional, más que la disminución de la T en sí misma.

El estudio de Litwin et al. evaluó también la calidad de vida de un grupo de 63 pacientes metastáticos sometidos a TDA usando los instrumentos SF-36 y el UCLA Prostate Cancer Index (que permite evaluar la preocupación y funcionamiento de la dimensión sexual, urinaria y digestiva). La edad media de los pacientes era de 72 años. El 69% de ellos optaron por TDA completo con análogos y AAs, mientras que el 24% optaron por el TDA simple mediante orquiectomía, no habiendo recibido ninguno de ellos tratamiento previo para el ADKp. Tras 12 meses de TDA 10 de los 14 campos habían mejorado de forma significativa su puntuación. Los dos campos referentes a función y preocupación sexual habían empeorado y los referentes a función y preocupación urinaria no se habían modificado. No se hallaron diferencias en los pacientes tratados mediante TDA simple o mediante TDA completo [127].

En nuestro estudio, a pesar de que ninguno de estos pacientes tenía metástasis extensas al diagnóstico que pudieran producirle síntomas, podrían existir otros factores relacionados con la afectación ósea que el paciente percibiera de forma negativa y que mejoraran con el TDA.

Sin embargo, el factor que creemos más importante para explicar esta mejoría en varios parámetros de la calidad de vida es el hecho que 31 de los 32 pacientes fueron valorados a nivel basal pocos días después de ser informados del diagnóstico de ADKp. Esto sin duda influiría negativamente en la percepción de dichos pacientes sobre los diferentes apartados valorados en los cuestionarios, y el incremento de sus puntuaciones traduciría la recuperación de los niveles de bienestar previos al diagnóstico más que un efecto positivo del TDA. Si repasamos la literatura, existen muchos indicios que apuntan a esta dirección.

El grupo de Herr y O'Sullivan siguió durante 1 año una cohorte de 144 pacientes asintomáticos con ADKp, de los cuáles 79 recibieron TDA y 65 se decidieron observar

[120]. Se valoró la calidad de vida de ambos grupos a nivel basal, a los 6 y a los 12 meses, si bien se compararon en su conjunto los datos a los 6 y a los 12 meses por no hallarse diferencias significativas entre ambas determinaciones. Estos autores sí que referían un empeoramiento significativo en las subescalas de función física, de fatiga, de estrés psicológico y de problemas sexuales del cuestionario de la EORTC (Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer). No había diferencias sin embargo en las subescalas de bienestar social del cuestionario de la EORTC o bien en la “subescala de intrusión”, un cuestionario que medía el estrés cognitivo-emocional relacionado con el diagnóstico del cáncer. También determinaron un empeoramiento en el grupo de TDA al pedirles que marcaran su calidad de vida en una escala analógico-visual sin marcas, similar a la que se usa para medir el dolor. Sin embargo, en este estudio se incluyeron tanto pacientes en estadio cT3 como pacientes que presentaban recidiva bioquímica tras haber sido sometidos a tratamiento con intención curativa. Si bien el porcentaje de cada uno de estos pacientes no se especifica en el trabajo, nosotros pensamos que los pacientes diagnosticados de una recidiva bioquímica no reciben el mismo impacto emocional que supone el diagnóstico por primera vez de un tumor maligno. Es por eso que sería en este tipo de pacientes donde se valoraría mucho mejor el verdadero efecto del TDA sobre la calidad de vida.

Otro grupo con resultados similares, el de Basaria et al., comparó un grupo de pacientes con ADKp en TDA con un grupo de 20 pacientes con recidiva bioquímica sin tratamiento y un grupo de 20 pacientes control. Se utilizó a tal efecto el cuestionario SF-36, que demostró que, con respecto a los pacientes sanos, el grupo de pacientes en TDA presentaba peores puntuaciones en el sumario de salud física y en las dimensiones de función física, rol físico y salud general. No había en cambio variaciones en las de dolor corporal, en el sumario mental ni en ninguna de sus subescalas: salud mental, vitalidad, función social y rol emocional. En el momento de valorar la calidad de vida los pacientes llevaban un tiempo medio de TDA de 45 meses, evitándose así el impacto que supone el diagnóstico de cáncer en la determinación basal. Además, en 14 casos este tratamiento se había indicado por una recidiva bioquímica tras tratamiento previo con intención curativa, lo que alargaría aún más el intervalo entre el momento del diagnóstico y el inicio del estudio [123].

Dacal et al. [122] utilizaron el mismo cuestionario SF-36 para valorar la calidad de vida en un grupo de 53 pacientes con ADKp en TDA, comparándolo con un grupo de 23 pacientes con ADKp sin TDA y con un grupo de 20 voluntarios sanos. Las dimensiones que empeoraban en el grupo de ADKp eran el sumario de salud física, la dimensión de función física y la dimensión de salud general, mientras que el empeoramiento en la escala de rol físico tendía a la significación. De todas las dimensiones estudiadas, la dimensión emocional y el sumario mental presentaban una discreta mejoría, si bien esta no resultaba significativa. Aquí ninguno de los pacientes había sido valorado tampoco basalmente en el momento del diagnóstico (los autores diferencian al grupo de TDA entre aquellos que lo habían recibido durante más de 6 meses y durante menos de 6 meses), pudiendo además haber sido sometidos a tratamientos anteriores con intención curativa, lo que alejaría aún más el momento del diagnóstico de la valoración basal. Los autores además reconocen que la edad podría haber sido un factor de confusión, ya que los pacientes con ADKp en TDA eran de media 9 años más jóvenes que los pacientes con ADKp sin TDA (64 vs 73 años). A pesar de que los autores no hallan diferencias en la calidad de vida de los pacientes sometidos a más de 6 meses de TDA en comparación con los pacientes sometidos a intervalos de tiempo más cortos, el hecho de que los niveles de T fuesen inferiores en el

grupo de pacientes en TDA durante menos de 6 meses (2,9 ng/mL de media) en comparación con el grupo de pacientes en TDA durante más de 6 meses (6 ng/mL de media) podría haber influido también en los resultados.

Otro estudio de similares características es el anteriormente descrito de Alibhai et al. En un subestudio de este artículo se evaluó la función física y la calidad de vida de un grupo de pacientes con ADKp que iniciaban por primera vez un TDA [238]. Este grupo de pacientes se comparaba con la evolución que seguía un grupo de pacientes con ADKp sin TDA y un grupo control de pacientes sanos, estimando diversos parámetros de fuerza y de función física a nivel basal, a los 3, 6 y 12 meses. La edad media de estos pacientes era de 69 años, sin existir diferencias significativas entre grupos. Sí que existía sin embargo diferencias en el grado de Gleason (mayor en el grupo de TDA) y en el número de localmente avanzados al diagnóstico (20,7% en el grupo de TDA frente a sólo un 2,3% en el grupo sin TDA). Tanto en uno como en otro grupo la mayoría de pacientes habían sido sometidos con anterioridad a un tratamiento con intención curativa. Sólo un 10,4% de los pacientes en el grupo de TDA y un 12,8% de los pacientes en el grupo sin TDA no habían recibido dicho tratamiento. El tiempo transcurrido desde el tratamiento con intención curativa no se especifica, pero estos datos hacen evidente que, igual que en los otros estudios (y al contrario que el nuestro), existía un importante tiempo de latencia entre el momento del diagnóstico y el inicio del TDA. La calidad de vida se midió utilizando el cuestionario SF-36, y si bien los pacientes que recibieron TDA presentaban a nivel basal unas peores puntuaciones en la dimensión de salud general, en el resto eran equiparables. Los pacientes en TDA empeoraban respecto al resto de grupos los dominios de función física, rol físico, dolor corporal y vitalidad. Este empeoramiento se hacía patente ya a los 3 meses y luego se mantenía estable durante el resto del estudio. La dimensión de rol emocional también empeoraba en los pacientes en TDA pero sólo entre los 6 y 12 meses.

En cambio, otros estudios donde se valora basalmente a los pacientes en el momento del diagnóstico son menos concluyentes al reflejar este empeoramiento de la calidad de vida. Potosky et al. [121] compararon durante 1 año la calidad de vida de 245 pacientes con ADKp localizado sometidos a TDA en relación a 416 que decidieron no tratarse tras el diagnóstico. Todos estos pacientes se incluyeron en el estudio en el momento del diagnóstico, no habiendo recibido ningún tratamiento previo para el ADKp. Tras un año de seguimiento el cuestionario propio reflejaba que los pacientes en TDA presentaban unos mayores niveles de malestar físico que los pacientes sin tratamiento, más preocupaciones referidas a sus limitaciones físicas y más preocupaciones referidas a su ADKp. El cuestionario SF-36 demostró igualmente un empeoramiento en la vitalidad y el rol físico en comparación con los pacientes sometidos a observación. Sin embargo todas estas diferencias dejaban de tener significación estadística en el análisis multivariante. Al analizar la calidad de vida en función de los grupos de riesgo de Partin, estos autores demostraron que los pacientes con bajo riesgo que recibieron TDA presentaron al año un mayor malestar físico que los pacientes de bajo riesgo en observación. Los pacientes de alto riesgo en TDA, por su parte, presentaron una mayor limitación de sus actividades diarias al año de tratamiento en comparación con los pacientes en observación. Ambas diferencias sí resultaban aquí estadísticamente significativas, aunque siempre medidas mediante su cuestionario propio no validado. Como limitación del estudio los autores reconocen que la distribución del grado de Gleason, del PSA al diagnóstico y del estadio clínico no eran homogéneas, siendo mayores siempre en el grupo de tratamiento que en el grupo control.

Otro estudio donde tampoco se demostraron variaciones en la calidad de vida fue el de Stone et al. En dicho estudio se utilizó el cuestionario de la EORTC para valorar los pacientes a nivel basal y tras 3 meses de TDA completo. Si bien el momento del diagnóstico no se describe, sí que se menciona que en 56% de los casos el TDA se indicaba como neoadyuvante a la RDT, mientras en el resto se indicaba como un “tratamiento primario”. Así pues, en más de la mitad de los pacientes de este estudio el momento del diagnóstico no debía de estar muy alejado de la valoración inicial [196].

El estudio más amplio al respecto ha sido el de Lubeck et al. [125], en el que tampoco se aprecian diferencias en relación a la calidad de vida. En su estudio se incluyeron 1178 pacientes acabados de diagnosticar de ADKp los cuáles iban a ser tratados mediante prostatectomía radical (n=351), RDT (n=104), TDA (n=368) o vigilancia (n=105). Se entregó a los pacientes el cuestionario SF-36 y el UCLA Prostate Cancer Index justo después y al año del tratamiento. Ninguno de estos pacientes habían sido sometidos a tratamientos previos para el ADKp. Tras un año de seguimiento los pacientes sometidos a TDA tenían únicamente disminuidos los parámetros de función sexual y de preocupación sexual, sin que hubiera un empeoramiento significativo en los referentes a bienestar funcional, físico, emocional, social, general, sensación de dolor ni sensación de fatiga. Tampoco empeoraban los parámetros de función y preocupación miccional ni los de función y preocupación gastrointestinal. De hecho las dimensiones de bienestar emocional y social mejoraban entorno a un 1%, aunque de forma no significativa. Los pacientes sometidos a vigilancia, en cambio, sí referían un empeoramiento del bienestar físico, funcional, social y de salud general. Los parámetros que hacían referencia a la preocupación urinaria y sexual también empeoraban, si bien esta variación no resultaba ser estadísticamente significativa. El autor reconoce sin embargo que ambos grupos no eran homogéneos, ya que el porcentaje de pacientes con evidencia de diseminación a distancia era muy superior en el grupo de pacientes con TDA (29,3%) que en el de pacientes sometidos a vigilancia (8,6%), lo cuál podría haber mejorado falsamente la calidad de vida de este primer grupo. Un subestudio con 67 pacientes del mismo grupo en el que se llevó a cabo una segunda determinación en un momento más precoz (antes de 6 meses de iniciado el TDA) tampoco pudo demostrar diferencias en la calidad de vida, objetivándose sólo un empeoramiento del funcionalismo sexual. Existían aquí también mejorías no significativas del bienestar emocional, del rol emocional y del dolor corporal.

A pesar de que opinamos que el momento del diagnóstico es el factor más importante que explicaría esta falta de variaciones, al revisar las características de los pacientes de los grupos antes mencionados vemos como la edad podría ser también un factor de confusión: en los estudios donde más se afecta la calidad de vida los pacientes tenían una media de 66 y 64 años [120][122], mientras que en estudio de Lubeck et al. [125] estos presentaban 74,3 años de media y en el estudio de Potosky et al. [121] la mayoría de pacientes superaban ampliamente los 70 años. Ya se ha demostrado que los cambios sobre la composición corporal son más pronunciados a edades más jóvenes [158], por lo que también la percepción sobre la calidad de vida podría ser más pronunciada a estas edades.

Nuestra opinión es por tanto que el impacto negativo del diagnóstico de cáncer se ha visto reflejado en la determinación basal de la calidad de vida nuestros pacientes. La mejoría demostrada a los 3 y 6 meses de TDA reflejaría por tanto una recuperación de dicho impacto inicial y no así un efecto beneficioso de dicho tratamiento. Si bien nuestro grupo de pacientes incluía un 18,7% de estadios cT4, cN1 o cM1, el hecho de que ninguno de ellos presentara una diseminación metastásica importante nos hace

suponer de que estos pacientes no serían los responsables de dicha mejoría en la sensación de bienestar. No podemos descartar sin embargo que la edad de nuestros pacientes hubiera podido influir en los resultados obtenidos, y que en pacientes más jóvenes hubieran presentado igualmente un empeoramiento en la sensación de bienestar con independencia del momento en que se les comunica el diagnóstico. Una vez más, la limitación de no poseer un grupo control de pacientes diagnosticados de ADKp sin tratamiento no nos permite dilucidar esta cuestión.

La **sensación de fatiga** valorada mediante el cuestionario FACIT-F se veía incrementada un 3,4%, de forma progresiva aunque no significativa a lo largo del estudio. Este dato contradice otros artículos publicados en la literatura en los que ya se estima un aumento en la sensación de fatiga tras 3 meses de TDA, así como nuestros propios resultados que demuestran una disminución objetivable tanto en la fuerza como en la masa magra de nuestros pacientes.

Stone et al., evaluaron la sensación de fatiga en un grupo de pacientes a nivel basal y a los 3 meses de haber iniciado un TDA completo con análogos y AA [196]. En este estudio se reclutaron un total de 62 pacientes con una edad media de 69 años, todos ellos sin tratamientos previos para el ADKp. El 29% se trataban de tumores localmente avanzados y el 23% de tumores metastáticos. Los cuestionarios utilizados fueron la “Escala de Severidad de Fatiga”, la “Escala Bidimensional de Fatiga”, una escala analógica visual y el cuestionario de calidad de vida de la EORTC, el cuál incluye 3 ítems de fatiga. La “Escala de Severidad de fatiga” empeoraba un 18,3% entre ambas determinaciones, mientras que la “Escala Bidimensional de fatiga” lo hacía un 9,5% a nivel global, un 12,5% a nivel mental y un 16,6% a nivel físico. La escala analógico-visual también demostraba un incremento en la fatiga del 30% de media. También en el estudio de Herr y O’Sullivan comentado anteriormente se determinó un empeoramiento significativo de la sensación de fatiga dentro del cuestionario de la EORTC ya a los 6 meses de iniciado el TDA [120].

En el estudio de Galvao et al. también se sometió a un grupo de 72 pacientes de 73,5 años de media a TDA completo durante 9 meses. La mayoría de pacientes incluidos en este estudio lo eran por recidivas bioquímicas (57%), el 34,7% por ser localmente avanzado y el 8,3% por ser metastáticos. Si bien la medida de la calidad de vida no era el objetivo principal del estudio, los autores referían un aumento de la sensación de fatiga y una disminución de la actividad física de estos pacientes [199].

Otro estudio donde se demuestra este incremento en la fatiga es el de Shahinian et al., en el que se revisa de forma retrospectiva la presencia de una serie de síntomas en la historia de salud de un grupo de 15748 pacientes con ADKp en TDA. En este trabajo se objetivó como el diagnóstico de fatiga estaba significativamente incrementado dentro de los síntomas constitucionales en relación con el grupo de pacientes sanos y con el grupo de pacientes con ADKp [135].

En los pacientes metastáticos, en cambio, el TDA mejoraría también la sensación de fatiga, como lo demuestra el estudio de Moinpuor et al. [126] que evalúa la evolución de este síntoma a nivel basal y tras 6 meses de TDA.

Sin embargo, igual que en el estudio de la calidad de vida, existen aquí también voces contrarias a este empeoramiento de la sensación de fatiga. Joly et al. estudiaron la calidad de vida de un grupo de pacientes de 73 años de media sometidos a TDA por ADKp durante un tiempo medio de 1,8 años en comparación con un grupo de controles sanos. El 84% de ellos fueron tratados con TDA simple y el resto con TDA completo

con análogos. En todos los casos los pacientes habían sido sometidos a tratamiento previo con cirugía o RDT con intención curativa. El TDA se indicó en el 53% de ellos como terapia adyuvante y en el 47% por un aumento del PSA. A pesar de que no se indica el estadio tumoral de estos pacientes en el momento de iniciar el TDA, el hecho de que el rango de PSA varíe desde 0 a 176 ng/mL hace pensar que pudiera haber pacientes metastáticos incluidos en el estudio. Estos autores no hallan diferencias significativas entre ambos grupos utilizando el cuestionario FACT-G, ya fuera en valor global o valorando por separado cada una de sus subescalas. Tampoco el cuestionario FACT-F demostró variaciones significativas. Es cierto sin embargo que era significativo el mayor número de pacientes con puntuaciones de FACT-F inferiores a 35 (indicador de fatiga severa) en el grupo de TDA (14%) en comparación con el grupo de pacientes control (4%). Como hemos apuntado, el hecho de que pudiera haber pacientes metastáticos entre los reclutados podría explicar esta falta de incremento en la sensación de fatiga [124].

Nosotros opinamos que un mayor número de pacientes o un mayor tiempo de seguimiento podrían haber hecho significativo el aumento en la sensación de fatiga experimentado dado la tendencia a disminuir de las puntuaciones. No obstante, nos ha llamado poderosamente la atención que estos pacientes no experimenten un aumento significativo de la sensación de fatiga existiendo como hay una disminución significativa de masa magra y de la fuerza física. Una posibilidad es que la atrofia muscular secundaria al TDA afecte de forma selectiva a fibras musculares que el paciente no percibe de forma clara. En modelos murinos, donde se distinguen muy bien músculos de contracción lenta (como el *soleus*) y de contracción rápida (como el plantar o el músculo extensor digital largo), se ha demostrado que la castración provoca una disminución de fuerza en ambos tipos de músculo, pero que son los músculos rápidos los que presentan en mayor medida una disminución de la masa en comparación con los músculos lentos [184]. Si bien en humanos esta diferenciación entre músculos rápidos y lentos no puede hacerse, sí que las fibras musculares pueden diferenciarse en fibras tipo I (de contracción lenta y ricas en mitocondrias) y fibras tipo II (de contracción rápida y más adaptadas al ejercicio anaerobio). Es sabido que, con la edad, se produce un paso de las fibras rápidas (con miosina II y pocas mitocondrias) a fibras lentas con miosina de tipo I, ricas en mitocondrias y adaptadas para llevar a cabo ejercicio anaerobio. Hay quien propone que este cambio podría traducir un mecanismo defensivo del propio organismo, al reducir el número de aquellas fibras que más se verían afectadas por la disminución de la T [193]. La disminución de fuerza detectada por nosotros ha sido la de prensión de la extremidad superior al apretar el dinamómetro, un ejercicio anaerobio que detectaría específicamente la afectación de fibras musculares tipo II y que serían las más sensibles al TDA. Sin embargo, es muy probable que nuestros pacientes añosos realicen entre sus actividades diarias más ejercicios de carácter aerobio dependiente de fibras tipo I (nadar o andar a ritmo constante) que ejercicios anerobios dependientes de fibras tipo II (correr a sprint o levantamiento de peso). La menor afectación de estas fibras tipo I aerobias por el TDA explicaría que estos pacientes no refieran en nuestro estudio un aumento subjetivo de la fatiga a pesar de existir una disminución subjetiva de la masa y la fuerza muscular.

La importancia de esta pérdida de fuerza de la mano radica en que un descenso de 5 kg a lo largo de 4 años se ha asociado a un incremento de la mortalidad de un 25% en pacientes mayores [201]. También se ha descrito como en estos pacientes un descenso en la fuerza de prensión del 5% implica un aumento de la mortalidad del 6%

[238] por lo que nuestros esfuerzos deberán ir dirigidos a reducir en la medida de lo posible esta disminución de la masa magra y, secundariamente, de la fuerza en pacientes sometidos a TDA. En estudios llevados a cabo en ancianos se ha demostrado como el ejercicio físico de esfuerzo (anaerobios) puede prevenir la pérdida de masa muscular asociada a la edad. Después de 12 semanas de ejercicio se demostró en un grupo de voluntarios añosos sanos un incremento del 11% del área muscular del muslo y de más del 100% en la fuerza de extensión de la rodilla [239]. Esta mejoría tras el ejercicio se ha evidenciado igualmente en pacientes frágiles que requieren de cuidados de enfermería en su domicilio [240] y el resultado es evidenciable a pesar de que dicho ejercicio no se lleve a cabo de forma diaria. Dos sesiones semanales de 30 minutos cada una serían suficientes para evidenciar tales beneficios, no requiriéndose más que un sencillo banco de ejercicios o bien una cinta elástica y la misma fuerza del paciente [241].

Además, son ya varios los estudios que demuestran como existen medidas para evitar la disminución de fuerza física y el aumento de la fatiga en pacientes con ADKp en TDA, así como también para aumentar la sensación de bienestar. El grupo de Segal et al. fue el primero en estudiar el efecto del ejercicio de resistencia sobre este grupo de pacientes. En su estudio randomizaron un grupo de 155 pacientes de estas características a ser sometidos a unas sesiones de ejercicio físico de esfuerzo o bien a mantener el nivel de actividad física que llevaban previamente. En ambos grupos eran comparables factores como la edad (68,8 años en el grupo intervención y 67,7 años en el grupo control), el tiempo que se llevaba en TDA (374 días en el grupo intervención y 402 días en el grupo control), el tipo de TDA (simple o completo) y el estadio tumoral (17,1% de pacientes metastáticos en el grupo intervención y 20,8% en el grupo control). Los pacientes del grupo intervención llevaban a cabo 3 veces por semana durante 3 meses una serie de ejercicios físicos en banco en el que ejercitaban músculos tanto del hemicuerpo superior como del hemicuerpo inferior. A los 3 meses se comprobó cómo los pacientes en el grupo intervención presentaban una menor sensación de fatiga medida mediante el cuestionario FACIT-F de 13 items y una mayor calidad de vida medida mediante el cuestionario FACT-P que los pacientes en el grupo control. Esta disminución en la sensación de fatiga era equivalente a la expresada por los pacientes que recibían eritropoyetina por anemia secundaria al cáncer. Llamaba la atención sin embargo que tal mejoría no resultaba significativa en los pacientes tratados con intención paliativa ni en aquellos en TDA durante más de 1 año. La fuerza física de ambos hemicuerpos se veía incrementada con respecto del grupo control (un 42% en el hemicuerpo superior y un 32% en el inferior), similar al incremento producido por programas de ejercicio en voluntarios añosos sanos. Los autores también afirman que la composición corporal entre ambos grupos no se encuentra alterada tras este periodo de tiempo, si bien es verdad que ellos no utilizan pruebas de imagen para realizar tal evaluación, sino que llevan a cabo mediciones indirectas (IMC, circunferencia abdominal y medida de pliegues cutáneos). No se hallaron tampoco diferencias significativas en los niveles de T ni de PSA [242].

El único estudio prospectivo randomizado que evalúa el efecto del ejercicio físico sobre la composición corporal en pacientes con ADKp en TDA fue publicado por el grupo de Galvao et al. en 2010. Estos autores randomizaron un grupo de 57 pacientes en dos grupos: uno de ellos llevó a cabo un programa de ejercicio físico mientras que el otro grupo no realizó cambios en su actividad diaria. La edad media de los pacientes era de 70 años y el tiempo medio de TDA era de 18,2 meses en el grupo intervención frente a 10,1 meses en el grupo control. Todos ellos eran pacientes sin afectación ósea si bien

un pequeño número (6,9% en el grupo intervención y un 10,7% en el grupo control) presentaban diseminación ganglionar. En más del 60% de los casos se trataban de pacientes sometidos a TDA adyuvante o neoadyuvante a una RDT con intención curativa. Los ejercicios se llevaban a cabo 2 veces por semana durante 12 semanas y en ellos los pacientes combinaban una serie de ejercicios de resistencia con 15-20 minutos de ejercicio aeróbico. Tras este periodo de tiempo los pacientes en TDA presentaron un incremento tanto de la fuerza como de la resistencia en ambos hemicuerpos. El incremento de la fuerza era más marcado en la extremidad inferior (23,9-26,8%) en comparación con la fuerza ejercida por el músculo pectoral (10,9%) o con el ejercicio de remo (12,4%). Al contrario que en el grupo de Segal et al., aquí sí se pudo determinar un aumento de la masa magra medida mediante DEXA, ya fuese a nivel corporal total (1,2%), de la extremidad inferior (1,1%) o de la extremidad superior (3%). Ni el peso ni la masa grasa experimentaron en cambio variaciones significativas, según los autores porque el tiempo de ejercicio físico semanal que se requiere para que exista una pérdida sustancial de masa grasa es de 250 minutos. No hubo diferencias en la prueba de caminar 6 minutos ni tampoco en la prueba de levantarse de una silla con repeticiones, pero sí que mejoró la prueba de caminar 6 metros de espaldas para valorar el equilibrio. Igual que en el grupo de Segal et al. no existieron cambios significativos en los niveles de T ni de PSA, si bien tampoco variaron los niveles de colesterol LDL, colesterol HDL, TGC, glucosa ni de insulina. El cuestionario SF-36 demostró una mejoría significativa de las puntuaciones de salud física, vitalidad y salud general, existiendo una correlación significativa débil entre esta última dimensión y la masa magra corporal total. También hubo mejoría en varios de los subapartados del cuestionario de calidad de vida de la EORTC, incluyendo el de fatiga, el subapartado emocional y el subapartado de dolor [243].

Otras medidas farmacológicas para evitar la sarcopenia en pacientes ancianos han sido ensayados con resultados contradictorios: la administración de hormona del crecimiento no ha demostrado beneficios claros, y la administración de IGF1, aunque prometedora, requiere de más estudios para ser validada [193].

Los resultados de nuestro estudio están en consonancia con la mayoría de artículos publicados y nos llevan a recomendar que ya desde los 3 meses de TDA la realización de una actividad física que pueda contrarrestar los cambios corporales que este tratamiento provoca y disminuir la pérdida de fuerza física.

Dentro de los perfiles analíticos eran esperables las disminuciones del **PSA** de más del 99% y la **T** del 91,8% debidos al TDA. El **estradiol** es una molécula sintetizada en el tejido graso partir de la T y ha demostrado estar disminuida en todos los estudios donde se han medido sus niveles en pacientes afectados de ADKp en TDA [123, 197, 203, 236, 244]. De forma inversa, sus niveles se ven aumentados en pacientes hipogonádicos sometidos a tratamiento sustitutivo con T o DHEA [244, 245]. Sin embargo, las variaciones de esta hormona no se correlacionan de forma estricta con los niveles de T. En el estudio de Dockery et al. los niveles de esta hormona pasaron de 149,3 pg/mL a 34 pg/mL tras 3 meses de TDA (en un descenso del 77%) [168], mientras que en el grupo de Smith et al. estos niveles pasaron de 30,2 pg/mL a 10,09 pg/mL durante el mismo período de tiempo (lo que supone un descenso del 66%) [197]. En ambos casos el TDA se llevaba a cabo mayoritariamente con análogos, siendo los niveles de T similares tanto a nivel basal (5,68 ng/mL en el estudio de Dockery et al. y 4,18 ng/mL en el estudio de Smith et al.) como a los 3 meses (1,6 ng/mL en el primer estudio y 1,2 ng/mL en el segundo).

En nuestro estudio el estradiol llega a disminuir hasta un 50,6% respecto del valor basal (de 39,1 pg/mL a 19,3 pg/mL), pero es muy posible que con un método de medida más sensible hubiéramos podido establecer una disminución todavía mayor de esta molécula. Dado que T y estradiol disminuyen en paralelo es difícil poder establecer que fenómenos observados en los pacientes en TDA son causados por una u otra molécula.

Nuestro estudio demuestra también que ya desde los 3 meses se produce una disminución de los niveles de **Hb** de un 8%, la cuál se mantendrá hasta el final del estudio.

Uno de los estudios que ha analizado más en profundidad el efecto del TDA sobre los niveles de Hb es el de Strum et al., que siguió un grupo de 133 pacientes durante los 6 primeros meses de recibir TDA completo. En su grupo de pacientes 14 presentaban diseminación ganglionar y 24 metástasis óseas o viscerales, y la gran mayoría (85 de ellos) no habían recibido tratamientos previos con intención curativa. La disminución en los niveles de Hb se apreciaban ya al mes de iniciar el tratamiento y se hacía del 14% a los 6 meses. En el 90% de los pacientes esta disminución era superior al 10%, y en un 13% era incluso mayor del 25% respecto del nivel basal. Dicha disminución era independiente de la edad de los pacientes, pero tendía a ser superior en aquellos pacientes que habían recibido TDA con flutamida respecto de aquellos que habían recibido TDA con bicalutamida. Un subgrupo de 10 pacientes habían estado recibiendo TDA simple y fueron reclutados en el estudio en el momento en el que se añadió AA al tratamiento. Este grupo presentaba unos niveles basales de Hb inferiores al resto de pacientes, pero ambos presentaron una disminución equivalente de los niveles de Hb. De estos pacientes hubo un 13% (17 de ellos) que presentó síntomas relacionados con la anemia (síncope, disnea, angina de pecho o fatiga). El tiempo medio hasta la aparición de los síntomas fue de 5,3 meses, presentando estos enfermos una Hb basal más baja, una mayor incidencia de enfermedad metastásica y una mayor proporción de tratamiento con flutamida. Tanto la anemia como sus síntomas se corrigieron tras 1-2 meses de tratamiento con eritropoyetina [151].

Parece pues que el TDA completo provoca una caída en los niveles de Hb muy superiores a los que provoca el TDA simple, y varios estudios apoyan que la utilización de flutamida como AA podría agravarla todavía más. En España el grupo de Arango et al. describió una caída del 12,4% de media tras sólo 3 meses de tratamiento utilizando un TDA completo con análogos de la LHRH y flutamida [148]. Sin embargo el grupo de Galvao et al. detectó una disminución de sólo el 8,8% en los niveles de Hb de un grupo de 72 pacientes tras 9 meses de TDA completo con leuprolida i flutamida [199].

El grupo de Bogdanos et al., por su parte, describió una caída media en los niveles de Hb del 10,5% tras 6 meses de TDA, presentando el 14,3% unos niveles de Hb inferiores a 11 mg/dL. Tampoco en este caso la caída de los niveles de Hb se correlaciona con la edad [149]. El estudio de Smith et al. evidenció igualmente una caída del 10,5% en los niveles de Hb. tras 1 año de TDA. En este trabajo el 54% de los pacientes era sometido a TDA simple y el 46% a TDA completo con bicalutamida o flutamida [150].

Entre los estudios transversales en los que se han demostrado alteraciones del hemograma destaca el de Joly et al., quienes compararon los niveles de Hb de un grupo de 57 pacientes en TDA durante un tiempo medio de 1,8 años con un grupo de voluntarios sanos, evidenciando cómo los niveles de Hb eran de media un 9,4%

inferiores [124]. Otro estudio transversal es el de Basaria et al., que demostró cómo un grupo de pacientes en TDA simple con análogos durante un tiempo medio de 45 meses presentaban unos niveles de hematocrito del 39,5%, significativamente inferiores a los presentados por los pacientes con recidiva bioquímica sin TDA (43,5%) y al de los controles sanos (42,5%) [123].

En nuestro estudio, donde la gran mayoría de pacientes eran sometidos a TDA simple, la caída media fue de 1,2 g/dL, y sólo 5 pacientes (15,6%) presentaban niveles de Hb inferiores a 13 mg/dL tras 6 meses de seguimiento. Ninguno de los pacientes refirió clínica alguna relacionada con la anemia, no habiéndose tampoco detectado un incremento significativo en la sensación de fatiga. Es muy posible que si hubiéramos indicado un mayor número de tratamientos con TDA completo o si hubiéramos elegido flutamida en lugar de bicalutamida el número de pacientes con anemia (tanto clínica como analítica) hubiera sido también mayor.

La falta de variaciones significativas en los niveles de **TSH** era igualmente esperada, dado que algunos estudios que sí han sugerido alteraciones de esta hormona secundarias al TDA se basan en series retrospectivas con pacientes en tratamiento durante más de 12 meses [246]. Tampoco se han modificado de forma significativa los niveles de **albúmina** ni de **proteínas**. Se sabe que en pacientes con cáncer avanzado esta proteína se elimina en mayor medida por la orina debido a un aumento en la permeabilidad capilar dando lugar a pérdida de masa muscular [247], pero ninguno de los pacientes reclutados presentaba tal condición y, por tanto, todos conservaban la permeabilidad capilar intacta. Por otra parte, si bien el grupo de Mauras et al. demostraron una disminución de la síntesis de proteínas y un aumento de la proteólisis al bloquear durante 2,5 meses un grupo de 6 voluntarios jóvenes con análogos, no parece que dichas alteraciones metabólicas tengan una repercusión sobre los niveles séricos de albúmina y proteínas de nuestro grupo de pacientes añosos con ADKp [158].

Al aumentar la masa grasa corporal era posible que hubiéramos detectado una disminución en los niveles de **SHBG** tal como se ha visto en pacientes obesos (Moon et al). Sin embargo esta variación no ha sido observada (la variación del 5,3% a los 6 meses no resulta significativa) e, igual que en otros estudios publicados anteriormente [248], nuestros datos arrojan que el incremento de masa grasa observado no es suficiente para modificar los niveles de dicha molécula. El grupo de Dockerey et al. tampoco halló variaciones en los niveles de SHBG tras 3 meses de TDA [168].

En el **panel de lesión muscular** existe un incremento significativo de la aldolasa, que se incrementa un 26,3% a los 3 meses, y de la mioglobina, que se incrementa un 2% a los 6 meses. Los valores de CK no variaban de forma significativa, pero sí lo hacían los valores porcentuales de CK-MM en relación con el resto de isoformas, pasando del 90,7% al 95,4% a los 6 meses. El incremento de la isoforma CK-MM hace que disminuya el valor porcentual de las otras dos isoformas, pasando la CK-MB del 6,1% al 3,3% y la CK-BB del 3,3% al 0,8%. Considerada en su valor absoluto la única isoforma que varía es la CK-MB, que pasa de 5,7 U/L a nivel basal a 4,4 U/L a los 3 meses.

Este ha sido el primer estudio donde se ha determinado los valores séricos de marcadores de lesión muscular en pacientes con ADKp en TDA. Estas moléculas se encuentran en condiciones normales en altas concentraciones en el citoplasma de las

miofibrillas y la lisis de sus membranas origina un aumento de sus niveles en suero. Los niveles de CK se han usado ampliamente en el diagnóstico de miopatías (fracción MM), cardiopatías (fracción MB) y encefalopatías (fracción BB). En el caso de las miopatías los niveles de CK sérica difieren según sea el tipo y la gravedad de esta. Los niveles más altos se encuentran en pacientes con distrofias musculares, pero este enzima se encuentra también elevado en entidades tales como la miopatía secundaria al hipotiroidismo (incluso cuando éste es subclínico), tras traumatismos musculares, convulsiones epilépticas o infartos de miocardio. También se encuentra elevada tras un ejercicio físico intenso, por lo que muchos autores lo consideran como un marcador bastante inespecífico [249].

La aldolasa se diferencia de la CK en que esta se encuentra tanto en el citoplasma como en el núcleo celular. Sus niveles séricos se encuentran también incrementados en patologías como la distrofia muscular o la polimiositis, así como en el infarto de miocardio [249].

La mioglobina es la molécula encargada del transporte y almacenaje de oxígeno que se encuentra en el citoplasma de las células musculares y, fundamentalmente, en las fibras tipo I (aerobias). Al contrario que la CK, la elevación de dicha hormona ha demostrado ser mucho más específica de ciertas miopatías, normalizándose sus valores en plasma tras una lesión aguda mucho antes que los valores de CK. En un reciente estudio los niveles de mioglobina demostraron una correlación positiva directa con el área máxima del músculo cuádriceps medida mediante RNM y la masa corporal total medida mediante impedancia bioeléctrica, siendo la relación con los niveles de CK mucho menor. Estas correlaciones no se modificaban al analizar un grupo de pacientes caquéticos y de pacientes control por separado [250].

La elevación de los niveles séricos de dichas moléculas es importante porque demuestra la existencia de miolisis, la cuál no se ha demostrado en otros estudios de pacientes oncológicos: el grupo de Weber et al. determinó los niveles de CK y mioglobina en un grupo de 22 pacientes con cáncer gastrointestinal que habían perdido de media un 22% del peso y en un grupo de controles sanos. Su trabajo determinó que en los pacientes con cáncer los niveles de mioglobina se encontraban disminuidos un 35% en relación con el grupo control, mientras que los niveles de CK lo estaban en un 60% [250]. Estos resultados traducen por tanto un mecanismo completamente diferente de pérdida de masa muscular, mucho más parecido al ocurrido durante la rabdomiolisis que a los de la caquexia secundaria al cáncer [251].

La disminución no esperada en los valores absolutos de CK-MB podría traducir una afectación del perfil glucémico sobre la función del miocardio. En modelos murinos se ha demostrado como la reducción de la contractilidad muscular en modelos de diabetes mellitus es secundario a una reducción del 35% en la actividad del CK y, específicamente, en la de la isoenzima CK-MB, cuya actividad se reduce hasta un 66%. Esta disminución de la actividad ha demostrado ser secundaria a una disminución de la síntesis del RNAm de dicho enzima. [252]. Si bien estos datos hacen referencia a biopsias tomadas del miocardio, es posible que la alteración del perfil glucémico que, como veremos, se produce en nuestros pacientes, pueda traducirse en una disminución en los niveles séricos de CK-MB observada en nuestros pacientes.

Nuestro estudio también refleja el hecho de que durante los 6 primeros meses de TDA se altera de forma negativa el perfil lipídico de los pacientes. Así lo demuestra el

aumento del **colesterol total** del 4,8% a los 3 meses y del 4,3% a los 6 meses. Esta variación es equiparable a la descrita por Dockery et. al, quienes analizaron el perfil lipídico de 16 pacientes de 71 años de media con ADKp antes y tras 3 meses de recibir TDA con análogos y describieron un incremento del 6,8% en los niveles de colesterol total [168]. También otro estudio en el que se siguió a 40 pacientes tratados mediante TDA durante 1 año demostró un incremento del colesterol total de un 9% tras este periodo de tiempo [174]. En cambio, el grupo de Smith et al. no demostró cambios en los niveles de colesterol total tras 3 meses de TDA en un grupo de 22 pacientes con ADKp [197]. Estos pacientes eran de media 4 años más jóvenes que los del grupo de Dockery et al. y también que los pacientes de nuestro grupo, lo que podría ejercer un efecto protector sobre estos cambios.

El efecto del TDA sobre los niveles de colesterol total parece ser más importante cuanto más largo es el tiempo de tratamiento. En uno de los primeros estudios que puso de manifiesto el efecto adverso del TDA sobre el perfil lipídico, Braga-Basaria et al. compararon el perfil lipídico de 16 pacientes con ADKp en TDA con un grupo de 14 pacientes con recidiva bioquímica tras tratamiento con intención curativa y 14 controles sanos. El tiempo medio que los pacientes habían estado en TDA era de 45 meses, tratándose en 3 casos con orquiectomía y en 13 con análogos. Su edad media era de 69,6 años y en todos los casos se había indicado por existir recidiva tras un tratamiento previo con intención curativa. Los pacientes en TDA presentaban en comparación con el grupo control unos niveles de colesterol total un 18,7% mayores (213 mg/dL vs. 173 mg/dL). Esta diferencia sin embargo no era significativa al compararlos con el grupo de pacientes con ADKp sin TDA. Al ajustar por el IMC los pacientes en TDA presentaban unos niveles mayores de colesterol total, LDL y no-HDL que los pacientes control, pero no al compararlos con los pacientes con ADKp sin TDA [173]. Las posibles teorías que explicarían esta afectación negativa del perfil lipídico en los pacientes con ADKp sin TDA son las mismas que las que se discutieron anteriormente con referencia a las alteraciones de la composición corporal en este mismo grupo de pacientes.

La variación más importante sin embargo es la descrita por el grupo de Haidar et al., que revisaron la historia clínica de 29 pacientes fallecidos por ADKp que habían recibido TDA con análogos. Comparando las analíticas previas al inicio del tratamiento y tras 12 meses de iniciado éste, los pacientes en TDA presentaban un incremento del colesterol total de un 21,8% (pasando de un nivel basal de 252 mg/dL a un nivel final de 322,3 mg/dL). La edad media de dichos pacientes era de 74 años, siendo todos ellos diabéticos en el momento de iniciar el TDA. La mitad de ellos eran además dislipémicos y el 55% tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Es muy probable que la mayor edad de estos pacientes junto a las comorbilidades que estos presentaban sean la causa de esta mayor variación. La causa de muerte se pudo establecer en 24 pacientes, 10 de las cuales fueron por causas cardiovasculares (34%) y 9 por el ADKp (31%) [172].

Los niveles de **TGC** también aumentan un 4,1% a los 3 meses, si bien no de forma significativa. La variación de esta molécula no presenta variaciones tan claras como el colesterol total en los pacientes sometidos a TDA. Así, esta molécula no presenta cambios en los estudios a 3 meses de Dockery et al. [168] ni en el de Smith et al. [174], ni tampoco en el estudio de casos y controles descrito anteriormente de Braga-Basaria et al. [173]. En un estudio paralelo a éste en el que se incluyeron más pacientes a cada uno de los grupos los mismos autores sí que determinaron unos niveles de TGC un 8,5% mayores en relación con el grupo de controles sanos, si bien estos

niveles no diferían con los del grupo de pacientes con recidiva bioquímica [178]. Otro estudio en cambio demostró un aumento de hasta el 26,5% tras 48 semanas de TDA, pasando de 152 g/dL a 180 g/dL [174]. El grupo de Haidar et al. refiere también una variación similar del 26,9% en los niveles de TGC, pasando sus niveles de 207,4 g/dL a 283,9 g/dL [172]. No existe por tanto consenso en la posible variación sobre los niveles de dicha lipoproteína.

El **colesterol HDL** también aumenta un 9,7% a los 3 meses para volver a los 6 a niveles que no difieren con al determinación basal. Esta molécula tampoco parece tener un comportamiento tan claro como el colesterol total en los pacientes en TDA: los niveles de esta molécula no variaron de forma significativa en el estudio de Smith et al. tras 3 meses de TDA [197] ni tampoco el estudio retrospectivo de Braga-Basaria et al. demostró diferencias en sus niveles en el grupo de pacientes en TDA respecto de los pacientes control [173]. Sin embargo el estudio de Dockery et al. [168] refiere igual que nosotros un incremento en los niveles de colesterol-HDL que cifra en un 16,6% tras 3 meses de TDA, y el de Smith et al. [174] un incremento del 11,3% tras un año de tratamiento. Estos autores atribuyen este incremento en los niveles de colesterol total no tanto a un efecto del TDA en sí mismo, sino a un mecanismo contrarregulador del propio organismo para contrarrestar los efectos negativos del TDA sobre el perfil lipídico. A favor de esta teoría estaría el hecho de que el en grupo de Haidar et al. [172], de pacientes de mayor edad y más comorbilidades, los niveles de colesterol HDL disminuyeron un 33,4% tras 12 meses de TDA, pasando de unos niveles de 131,4 g/dL a unos niveles de 20,9 g/dL. Estos pacientes habrían perdido el mecanismo contrarregulador y mostrarían el verdadero efecto del TDA sobre esta molécula. Moorjani et al., en cambio, proponen que son los niveles de estradiol, mantenidos hasta un cierto límite, los que permitirían este aumento del colesterol HDL. Su grupo analizó el perfil lipídico de un grupo de pacientes sometidos a TDA y determinó cómo en los pacientes sometidos a orquiectomía existía un aumento del colesterol total sin que se modificaran los niveles de colesterol HDL. En cambio, en el grupo de pacientes sometidos a TDA completo con análogos y flutamida los niveles de colesterol HDL aumentaron, mientras que los niveles de TGC y de colesterol total no se modificaron. Estos cambios traducirían una mayor actividad de las lipoproteína-lipasas, lo cual se atribuiría en parte a un menor descenso en los niveles de estradiol (sólo del 46% en este grupo mientras que en los pacientes orquiectomizados los niveles caían un 56%) [175]. En nuestro grupo la caída de colesterol HDL a niveles basales tras 6 meses de TDA podría traducir un descenso más marcado en los niveles de estradiol que no hubiera podido ser detectado por nuestro método. Métodos más sensibles de media deberían poder dilucidar este supuesto.

Igualmente queda demostrada la influencia negativa del TDA sobre el **perfil glucémico**: al igual que en el estudio de Yanucci et al. [169], la HbA1c aparece aumentada ya desde los 3 meses un 4,8%, pero al contrario que en su trabajo, en nuestros pacientes la HbA1c permanece elevada también a los 6 meses, si bien en menor medida (un 3,2% respecto de la determinación basal). Junto con la HbA1c, la insulina parece aumentar también de forma precoz en pacientes en TDA. Smith et al. también demostraron un incremento del 38% en los niveles de insulina sérica tras 3 meses de TDA, el cuál se relacionaba de forma directa con la variación de masa grasa [197]. De hecho hay quien afirma que el aumento de masa grasa provocaría un aumento

en los niveles de adipocinas que propiciaría a su vez la resistencia a la insulina observada en estos pacientes [173].

Los niveles de glucosa también se encontraban aumentados, aunque no de forma significativa. Varios estudios han demostrado que es a partir de los 12 meses cuando este aumento pasa a ser estadísticamente significativo [170]. Las variaciones más importantes del perfil lipídico se producen en los pacientes previamente afectados de diabetes. El grupo de Haidar et al. revisó la historia clínica de 29 pacientes fallecidos por ADKp que recibieron TDA con análogos. La edad media de dichos pacientes era de 74 años y todos ellos eran diabéticos previamente al inicio del TDA. La mitad de ellos eran además dislipémicos y el 55% tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares. El estadio tumoral de dichos pacientes no se especifica. Al revisar la evolución de sus analíticas durante los 12 primeros meses de iniciar el TDA se evidenció como los niveles de glucosa pasaban de 143,2 mg/dL a 187,3 mg/dL (en un aumento del 23,5%) y los de HbA1c pasaban de 6,3 y 9,3, en un aumento del 32%. Las dosis de insulina requeridas también aumentaron un 45,8% durante este periodo de tiempo [172].

En relación a este aumento del riesgo cardiovascular cabe destacar el aumento que se detecta de la **tensión arterial**: la TAD aumenta un 4,4% entre la determinación basal y los 6 meses y la TAS un 3,7%, si bien en esta última de forma no significativa. Hasta donde sabemos somos el primer estudio donde se ha demostrado tal alteración tras 6 meses de TDA. Estudios previos como el de Braga-Basaria et al. no evidenciaron diferencias en la tensión arterial al evaluar un grupo de pacientes en TDA crónica (45 meses de media) con un grupo de pacientes con recidiva bioquímica y con un grupo de pacientes control [178]. Sin embargo sí existen datos que apuntan a la existencia de cambios sobre la pared arterial de estos pacientes. Así, Dockerey et al. midieron de forma no invasiva la rigidez vascular en 16 pacientes de 71 años de media con ADKp antes y tras 3 meses de TDA con análogos. En su artículo no se indica el estadio tumoral de los pacientes, pero el rango de PSA varía entre 8,9 y 1324, por lo que debía existir probablemente un número de pacientes metastáticos. Estos autores determinaron un incremento en la resistencia arterial que no se evidenciaba tras 3 meses en un grupo de pacientes control, sin que hubiera en cambio variaciones en la tensión arterial medida mediante esfigmomanómetro [168].

El grupo de Smith et al. analizaron la onda de presión arterial mediante un análisis de Onda-Pulso con un micromanómetro en un grupo de pacientes con ADKp en TDA. Se demostró así un incremento en el “índice de aumento”, la diferencia entre el primer y el segundo pico de onda de presión arterial, lo que traduce también un aumento en la rigidez arterial. A los 3 meses de tratamiento un grupo de 14 pacientes abandonaron el TDA mientras que 8 lo prosiguieron. Tras 6 meses de seguimiento se demostró que la rigidez vascular en el grupo de TDA seguía incrementándose, mientras que en los pacientes ya sin TDA la rigidez arterial había disminuido. En ningún momento hubo aquí tampoco variaciones de la TAS ni de la TAD [197].

El hecho de que en nuestro estudio sí que existiera una variación significativa de la tensión arterial podría deberse a un mayor efecto del TDA sobre los pacientes con hipertensión arterial de base: en nuestro estudio dos terceras partes de nuestros pacientes padecen esta enfermedad en el momento de ser incluidos en el estudio (Tabla 6, página 64). Trabajos posteriores deberían medir de forma específica el efecto del TDA sobre este grupo de pacientes para intentar aclarar esta hipótesis.

La causa de este mayor rigidez la tendríamos en la misma T. Estudios en animales sugieren que esta hormona tiene un efecto vasodilatador a expensas de su inhibición sobre los canales de sodio y de potasio, independientemente de los RAs. En ratones a las 24 horas de la castración se produce un descenso de flujo sanguíneo intraprostático y se inicia la apoptosis de las células endoteliales, mientras que en humanos la administración de T intracoronaria da lugar a una vasodilatación arterial inmediata [197]. Sin embargo la insulina podría tener también un papel fundamental en la rigidez vascular. En pacientes sanos concentraciones fisiológicas de insulina reducen la rigidez arterial, mientras que pacientes obesos con índices elevados de resistencia a la insulina la capacidad de esta hormona para disminuir la rigidez arterial se ve seriamente alterada. Otro factor que podría estar implicado son los estrógenos. Es sabido que en mujeres los niveles de esta hormona se relacionan de forma inversa con el riesgo de eventos cardiovasculares mediante la inducción de un perfil lipídico más favorable. Sin embargo, esta hormona tiene efecto también sobre las células del endotelio, donde actúa elevando los niveles de óxido nítrico. Estos receptores estrogénicos se han hallado en las células endoteliales de ambos sexos, y en ratones macho la deficiencia de estrógenos con niveles conservados de T ha demostrado provocar una disfunción en la liberación endotelial del óxido nítrico. Aunque el TDA con estrógenos se asocia a una alta tasa de complicaciones cardiovasculares, es posible que a dosis fisiológicas esta hormona tuviera un efecto beneficioso diferente al que tendría a las altas dosis del TDA [168].

Nuestro estudio confirma así el empeoramiento del perfil metabólico de estos pacientes, el cual iría íntimamente ligado a las alteraciones antes descritas de la composición corporal y también al aumento de las cifras de TAD. Una vez más debemos indicar a estos pacientes seguir una dieta equilibrada, evitar tóxicos cardiovasculares como el tabaco o el alcohol y la realización de una actividad física moderada con el fin de intentar atenuar estos efectos adversos. De igual manera la monitorización de los diferentes parámetros analíticos relacionados con el perfil metabólico y la toma periódica de TA deberían convertirse en determinaciones habituales durante el seguimiento de los pacientes sometidos a TDA. Esto nos permitiría iniciar de forma precoz un tratamiento específico ante el diagnóstico de enfermedades como la diabetes, la dislipemia o la hipertensión arterial, cuyos efectos sobre la mortalidad cardiovascular se han demostrado de gran importancia en este grupo de pacientes [181, 182].

Al valorar las **correlaciones** entre las medidas musculares con el resto de parámetros no hemos hallado prácticamente relación de ninguna de ellas con la edad de los pacientes. Sólo la masa magra corporal total se correlacionaba con la edad, si bien la relación era débil y sólo al considerar en su conjunto los valores basales y a los 6 meses. Estudios como el de Looker et al. han demostrado una correlación negativa entre la edad y la masa magra del cuerpo y de las extremidades medida mediante DEXA. Sin embargo este estudio, en el que se reclutaron 13091 voluntarios sanos, recogía tanto hombres como mujeres de entre 20 y 80 años [253]. Es posible que el rango de edad de nuestros pacientes (inferior a 30 años) no permitiera demostrar tal correlación, la cuál sí hubiésemos detectado si el estudio hubiera incluido pacientes con mayor rango de edad.

Sí que existen correlaciones directas con la fuerza de la extremidad superior, si bien estas difieren en gran medida según la técnica utilizada. Así, el área del músculo recto-femoralis apenas se asocia con dicho parámetro: únicamente el área del músculo recto-femoralis de la extremidad dominante se asocia de forma débil con la fuerza de la

mano no dominante al valorar en su conjunto los valores basales y los de los 6 meses. En el caso del volumen muscular del muslo las correlaciones resultan más claras: al valorar el muslo dominante existe una correlación directa en todas las medidas, si bien sólo la correlación con la fuerza de la mano no dominante considerada a nivel basal y de forma conjunta es moderada, siendo las demás débiles. Al valorar el muslo no dominante, éste se correlaciona sólo con la fuerza de la mano dominante al considerar las determinaciones basales y a los 6 meses en su conjunto, mientras que sí existe una correlación directa con la mano no dominante en todas las determinaciones. En todos los casos se trata de correlaciones directas débiles. Sin embargo, es la masa magra valorada mediante DEXA la que se correlaciona en mayor medida con la fuerza de la mano: tanto la masa magra corporal total como la del muslo dominante se asocia de una manera directa moderada con la fuerza en todas las determinaciones, mientras que la masa magra del muslo dominante presenta una correlación directa moderada al medir las determinaciones basales y en su conjunto, mientras que al medir las correlaciones a los 6 meses estas son directas débiles. Se deduce por tanto que la masa magra medida mediante DEXA es la medida muscular que mejor se relaciona con la fuerza de la extremidad superior en los pacientes con ADKp, tanto a nivel basal como tras 6 meses de TDA. Existen estudios que han relacionado de forma directa la masa magra apendicular medida mediante DEXA con la fuerza de prensión de la mano en pacientes con atrofia muscular secundaria a la hemodiálisis [254] y en estudios con voluntarios mayores sanos se demostró que la masa magra medida mediante impedancia bioeléctrica se correlacionaba mejor con la fuerza muscular que la medida de área muscular tomada mediante TC [255]. Sin embargo, este ha sido el primer estudio que ha demostrado tal correlación en pacientes afectados de ADKp, tanto antes como tras recibir 6 meses de TDA.

No existen en cambio correlaciones con la fuerza de de la extremidad inferior ni con el estado funcional de dichos pacientes, ni a nivel basal ni tras 6 meses de TDA. Estas correlaciones sí que se han hallado al valorar un número mayor de pacientes: el área medida mediante TC del muslo y del cuádriceps han demostrado relacionarse tanto con la fuerza extensora de la rodilla medida en banco de ejercicio como con los tests de levantarse de una silla con repeticiones y con el test de caminar 6 metros [193]. En el estudio antes citado de Reed et al. también se estableció una relación directa aunque débil entre el área del muslo y la fuerza de prensión de la extremidad inferior al valorar 218 voluntarios sanos [255]. Es posible que un mayor número de pacientes hubiera arrojado en nuestro caso resultados similares.

La masa magra del muslo dominante es la medida que se relaciona con más cuestionarios de calidad de vida, presentando una relación débil directa con 3 de ellos a nivel basal. El resto de mediciones no presentan relación alguna o presentan relaciones directas débiles y puntuales. La masa magra medida mediante DEXA se ha asociado de forma directa con la calidad de vida tanto en pacientes añosos sanos [193] y en pacientes con otras enfermedades crónicas [256]. Nuestra opinión es que también en este caso el impacto que supone el diagnóstico de ADKp previo a la determinación basal podría haber alterado la percepción de bienestar de este grupo de pacientes, enmascarando así una posible relación directa.

La falta de relación con la sensación de fatiga podría ser secundaria a una mayor afectación por el TDA de las fibras tipo II frente a las fibras tipo I, las cuáles no influirían tanto en las actividades diarias de dichos pacientes como se comentó con anterioridad.

No existe correlación con ninguna de las hormonas sexuales y las mediciones de masa muscular. Bhasin et al. demostraron una relación directa entre la T y la masa magra en un grupo de voluntarios jóvenes sometidos a TDA [187], y recientemente un estudio con 810 voluntarios de 46 años de media demostró también una correlación directa entre T y masa muscular [257]. Una vez más pensamos que el menor número de sujetos en nuestro estudio no ha permitido establecer aquí tales correlaciones.

En el caso de los marcadores de lesión muscular los valores de CK y de CK-MM son los únicos que presentan correlaciones directas significativas con prácticamente todas las medidas de masa muscular. Sin embargo, esta relación es débil en el caso del área y moderada o débil en el caso del volumen del muslo. En el caso de la masa magra medida mediante DEXA esta relación es siempre moderada y, en el caso de la masa magra del muslo dominante a nivel basal, la correlación con los niveles de CK-MM es directa fuerte ($r=0,778$). La correlación del área del músculo recto-femoralis con el niveles de CK-MB es débil y sólo existe considerando globalmente los datos basales y de los 6 meses, por lo que consideramos que tal asociación es sólo circunstancial.

Los niveles de mioglobina presentan también correlaciones directas aunque débiles con la mayoría de determinaciones de masa magra tomadas mediante DEXA. No se observan tales correlaciones sin embargo con las medidas musculares tomadas mediante TC.

Como en el caso de Weber et al. aquí también encontramos una correlación entre los marcadores de lesión muscular y la masa magra de nuestros pacientes [250]. Sin embargo en su estudio la disminución de masa muscular se acompaña de una disminución lógica en los niveles de dichas hormonas, mientras que en nuestro estudio tanto la mioglobina como aldolasa y CK-MM experimentan un incremento significativo mientras la masa muscular disminuye. En nuestro estudio podemos concluir que los niveles de CK total y CK-MM son los marcadores de lesión muscular que mejor se correlacionan con las medidas musculares y, en concreto, con la masa magra medida mediante DEXA. Opinamos sin embargo que si tras periodos más prolongados de TDA siguen las tendencias observadas de disminución de las medidas musculares y aumento de los niveles séricos de dichos marcadores, tal correlación podría tender a disminuir.

Las diferentes medidas de musculatura presentaban relaciones con diferentes parámetros relacionados con el síndrome metabólico que eran débiles y que sólo aparecían al valorar en su conjunto los valores basales y a los 6 meses. Cabe destacar la relación inversa, débil pero persistente, que se observa entre la TAS y el área del músculo recto-femoralis. Este hallazgo está en concordancia con otros estudios en los que se ha relacionado de forma directa la masa muscular con una mejor natriuresis y regulación de la tensión arterial [258].

VI. CONCLUSIONES

En relación al objetivo primario:

1. Durante los seis primeros meses de privación androgénica, se observó una tendencia, que no llegó a la significación estadística, de la DEXA a infraestimar las variaciones producidas en la masa muscular en comparación con la TC.

En relación a los objetivos secundarios:

- 2.1. La TC puso de manifiesto una disminución significativa, tanto del volumen muscular del muslo como del área del músculo recto-femoralis de ambas extremidades.
- 2.2. Se observó un incremento significativo de peso, IMC y masa grasa medida mediante DEXA. También se observó una disminución significativa de la masa muscular, mientras que la masa mineral no presentó modificaciones.
- 2.3. Se observó una disminución significativa en la fuerza de la mano de la extremidad superior no dominante y una tendencia a la disminución, no significativa, en la fuerza de la mano de la extremidad superior dominante. No se observaron variaciones en la fuerza de las extremidades inferiores.
- 2.4. No se observaron variaciones significativas en el estado funcional.
- 2.5. Se detectó una mejoría global de la sensación de bienestar, siendo más evidente la reflejada en la subescala de bienestar funcional. No obstante, se observó una tendencia no significativa al incremento de la sensación de fatiga.
- 2.6. Se detectó una disminución significativa en los niveles séricos de PSA, hemoglobina, testosterona total y estradiol, un incremento significativo en los niveles séricos de aldolasa, mioglobina y CK-MM y una disminución significativa de CK-MB. Respecto a los marcadores relacionados el síndrome metabólico, se detectó un incremento significativo de hemoglobina A1c, colesterol total y colesterol HDL.
- 2.7. Se observó un incremento significativo de la tensión arterial diastólica, mientras que la tensión arterial sistólica también mostró una tendencia al incremento, aunque no de forma significativa.
- 2.8. Al analizar la relación existente entre el área del músculo recto-femoralis y el volumen del muslo evaluados mediante TC y la masa magra evaluada mediante DEXA con una serie de parámetros las conclusiones más importantes que se desprenden son que la masa magra medida mediante DEXA es la medida que mejor se correlaciona con la fuerza de prensión, mientras que los valores de CK total y de CK-MM son los marcadores de lesión muscular que mejor se relacionan con dichas medidas.

VII. ABREVIATURAS

AA: Antiandrógeno
ADKp: Adenocarcinoma prostático
RA: Receptor androgénico
CK-BB: Creatinin-quinasa, isoforma cerebral
CK-MB: Creatinin-quinasa, isoforma miocárdica
CK-MM: Creatinin-quinasa, isoforma muscular
DE: Desviación estándar
DEXA: Absorciometría dual de rayos X
DHT: Dihidrotestosterona
EORTC: Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer.
FACIT-F: Evaluación funcional del tratamiento de la enfermedad crónica- fatiga
FACT-F: Evaluación funcional del tratamiento del cáncer – fatiga
FACT-G: Evaluación funcional del tratamiento del cáncer – general
FACT-P: Evaluación funcional del tratamiento del cáncer – próstata
FAPSI: FACT índice de síntomas prostáticos avanzados
FSH: Hormona estimulante de los folículos
GH: Hormona del crecimiento
Hb: Hemoglobina
HBP: Hiperplasia benigna de próstata
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
IGF1: Factor de crecimiento insulínico, tipo I
IGFBF-4: Factor de unión al factor de crecimiento insulínico
IMC: Índice de masa corporal.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
LH: Hormona luteinizante
LHRH: Factor liberador de la hormona luteinizante
mRNA: Acido ribonucleico mensajero
PSA: Antígeno específico prostático
RDT: Radioterapia.
RNM: Resonancia nuclear magnética
SHBG: Globulina ligadora de hormonas sexuales
T: Testosterona
TAD: Tensión arterial diastólica.
TAS: Tensión arterial sistólica
TC: Tomografía computerizada
TDA: Tratamiento de privación androgénica
TGC: Triglicéridos
TOI: Trial Outcome Index
TSH: Tirotropina

VIII. APENDICE I. 4ª VERSION EN ESPAÑOL DEL CUESTIONARIO FACT-P

A continuación encontrará una lista de afirmaciones sobre situaciones muy comunes en personas con su misma enfermedad. Dependiendo de lo cierta que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos 7 días, por favor, sólo marque uno (1) de los números que aparecen en cada línea.

<u>ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GP1	Me falta energía.....	0	1	2	3	4
GP2	Tengo náuseas	0	1	2	3	4
GP3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia.	0	1	2	3	4
GP4	Tengo dolor	0	1	2	3	4
GP5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento	0	1	2	3	4
GP6	Me siento enfermo(a)	0	1	2	3	4
GP7	Necesito estar acostado(a).....	0	1	2	3	4
<u>AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GS1	Me siento cercano(a) a mis amistades.....	0	1	2	3	4
GS2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia.....	0	1	2	3	4
GS3	Recibo apoyo por parte de mis amistades	0	1	2	3	4
GS4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GS5	Me siento satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GS6	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que me da apoyo)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, por favor, conteste a la siguiente pregunta. Si usted prefiere no contestarla, por favor, señale con una cruz esta casilla <input type="checkbox"/> y continúe con la siguiente sección.</i>					
GS7	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual	0	1	2	3	4

Dependiendo de lo cierta que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos 7 días, por favor, sólo marque uno (1) de los números que aparecen en cada línea.

<u>ESTADO EMOCIONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GE1	Me siento triste.....	0	1	2	3	4
GE2	Estoy satisfecho(a) de cómo estoy enfrentando mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GE3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GE4	Me siento nervioso(a).....	0	1	2	3	4
GE5	Me preocupa morir.....	0	1	2	3	4
GE6	Me preocupa que mi enfermedad empeore.....	0	1	2	3	4

<u>CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GF1	Puedo trabajar (incluya trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
GF2	Me satisface mi trabajo (incluya trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
GF3	Puedo disfrutar de la vida.....	0	1	2	3	4
GF4	He aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GF5	Duermo bien.....	0	1	2	3	4
GF6	Disfruto con mis pasatiempos de siempre.....	0	1	2	3	4
GF7	Estoy satisfecho(a) con mi vida (calidad de vida) actual.....	0	1	2	3	4

Dependiendo de lo cierta que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos 7 días, por favor, sólo marque uno (1) de los números que aparecen en cada línea.

<u>OTRAS PREOCUPACIONES</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
C2	Estoy bajando de peso	0	1	2	3	4
C6	Tengo buen apetito	0	1	2	3	4
P1	Tengo dolores que me molestan.....	0	1	2	3	4
P2	Tengo dolor en ciertas partes del cuerpo.....	0	1	2	3	4
P9	El dolor me impide hacer las cosas que quiero hacer.....	0	1	2	3	4
P4	Estoy satisfecho con el alivio que tengo por el momento ...	0	1	2	3	4
P5	Soy capaz de sentir como hombre.....	0	1	2	3	4
P6	Tengo problemas con el estreñimiento.....	0	1	2	3	4
P7	Tengo dificultad al orinar	0	1	2	3	4
BL2	Orino más frecuentemente de lo usual	0	1	2	3	4
P8	Mis problemas con el orinar limitan mis actividades.....	0	1	2	3	4
BL5	Soy capaz de tener y mantener una erección.....	0	1	2	3	4

IX. APENDICE II. 4ª VERSION EN ESPAÑOL DEL CUESTIONARIO FACIT-F

A continuación encontrará una lista de afirmaciones sobre situaciones muy comunes en personas con su misma enfermedad. **Dependiendo de lo cierta que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos 7 días, por favor, sólo marque uno (1) de los números que aparecen en cada línea.**

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
He7	Me siento agotado(a).....	0	1	2	3	4
He 12	Siento debilidad en todo el cuerpo	0	1	2	3	4
An1	Me siento decaído(a)	0	1	2	3	4
An2	Me siento cansado(a).....	0	1	2	3	4
An3	Tengo dificultad para <u>comenzar</u> las cosas porque estoy cansado(a)	0	1	2	3	4
An4	Tengo dificultad para <u>terminar</u> las cosas porque estoy cansado(a)	0	1	2	3	4
An5	Tengo energía.....	0	1	2	3	4
An7	Soy capaz de hacer mis actividades diarias (trabajar, ir a la escuela, hacer las compras)	0	1	2	3	4
An8	Necesito dormir durante el día	0	1	2	3	4
An 12	Estoy demasiado cansado(a) para comer.....	0	1	2	3	4
An 14	Necesito ayuda para hacer mis actividades habituales	0	1	2	3	4
An 15	Estoy frustrado(a) porque estoy demasiado cansado(a) para hacer las cosas que quiero hacer.....	0	1	2	3	4
An 16	Tengo que limitar mis actividades sociales debido al cansancio	0	1	2	3	4

X. BIBLIOGRAFIA

1. Williams, M.B., J. Hernandez, and I. Thompson, *Luteinizing hormone-releasing hormone agonist effects on skeletal muscle: how hormonal therapy in prostate cancer affects muscular strength*. J Urol, 2005. **173**(4): p. 1067-71.
2. Satariano, W.A., K.E. Ragland, and S.K. Van Den Eeden, *Cause of death in men diagnosed with prostate carcinoma*. Cancer, 1998. **83**(6): p. 1180-8.
3. Moul, J.W., *Population screening for prostate cancer and emerging concepts for young men*. Clin Prostate Cancer, 2003. **2**(2): p. 87-97.
4. Lopez-Abente, G., M. Pollan, A. Vergara, E. Ardanaz, P. Moreo, C. Moreno, and M. Ruiz, *[Time trends in cancer incidence in Navarra and Zaragoza, Spain]*. Gac Sanit, 2000. **14**(2): p. 100-9.
5. Heidenreich, A., J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, M. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H.P. Schmid, T. van der Kwast, T. Wiegel, and F. Zattoni, *EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease*. Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 61-71.
6. Sanchez, M.A., D.J. Bowen, A. Hart, Jr., and C. Spigner, *Factors influencing prostate cancer screening decisions among African American men*. Ethn Dis, 2007. **17**(2): p. 374-80.
7. Gonzalez, J.R., V. Moreno, E. Fernandez, A. Izquierdo, J. Borrás, and R. Gispert, *[Probability of developing and dying of cancer in Catalonia during the period 1998-2001]*. Med Clin (Barc), 2005. **124**(11): p. 411-4.
8. Parkin, D.M., F. Bray, J. Ferlay, and P. Pisani, *Estimating the world cancer burden: Globocan 2000*. Int J Cancer, 2001. **94**(2): p. 153-6.
9. Bono, A.V., *The global state of prostate cancer: epidemiology and screening in the second millennium*. BJU Int, 2004. **94 Suppl 3**: p. 1-2.
10. Yatani, R., I. Chigusa, K. Akazaki, G.N. Stemmermann, R.A. Welsh, and P. Correa, *Geographic pathology of latent prostatic carcinoma*. Int J Cancer, 1982. **29**(6): p. 611-6.
11. Halabi, S., E.J. Small, N.J. Vogelzang, R.C. Barrier, Jr., S.L. George, and T.D. Gilligan, *Impact of race on survival in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. Urology, 2004. **64**(2): p. 212-7.
12. Ross, R.K., L. Bernstein, R.A. Lobo, H. Shimizu, F.Z. Stanczyk, M.C. Pike, and B.E. Henderson, *5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males*. Lancet, 1992. **339**(8798): p. 887-9.
13. Steinberg, G.D., B.S. Carter, T.H. Beaty, B. Childs, and P.C. Walsh, *Family history and the risk of prostate cancer*. Prostate, 1990. **17**(4): p. 337-47.
14. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk*. BJU Int, 2003. **91**(9): p. 789-94.
15. Bratt, O., J.E. Damber, M. Emanuelsson, and H. Gronberg, *Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival*. J Urol, 2002. **167**(6): p. 2423-6.
16. Shaneyfelt, T., R. Husein, G. Bublely, and C.S. Mantzoros, *Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2000. **18**(4): p. 847-53.
17. Li, C., C. Larsson, A. Futreal, J. Lancaster, C. Phelan, U. Aspenblad, B. Sundelin, Y. Liu, P. Ekman, G. Auer, and U.S. Bergerheim, *Identification of two distinct deleted regions on chromosome 13 in prostate cancer*. Oncogene, 1998. **16**(4): p. 481-7.
18. Chang, B.L., S.L. Zheng, S.D. Isaacs, K.E. Wiley, A. Turner, G. Li, P.C. Walsh, D.A. Meyers, W.B. Isaacs, and J. Xu, *A polymorphism in the CDKN1B gene is*

- associated with increased risk of hereditary prostate cancer. Cancer Res, 2004. 64(6): p. 1997-9.*
19. Suzuki, K., H. Nakazato, H. Matsui, H. Koike, H. Okugi, B. Kashiwagi, M. Nishii, N. Ohtake, S. Nakata, K. Ito, and H. Yamanaka, *Genetic polymorphisms of estrogen receptor alpha, CYP19, catechol-O-methyltransferase are associated with familial prostate carcinoma risk in a Japanese population. Cancer, 2003. 98(7): p. 1411-6.*
 20. Vecchione, A., F. Gottardo, L.G. Gomella, B. Wildemore, M. Fassan, E. Bragantini, F. Pagano, and R. Baffa, *Molecular genetics of prostate cancer: clinical translational opportunities. J Exp Clin Cancer Res, 2007. 26(1): p. 25-37.*
 21. Pienta, K.J., R. Demers, M. Hoff, T.Y. Kau, J.E. Montie, and R.K. Severson, *Effect of age and race on the survival of men with prostate cancer in the Metropolitan Detroit tricounty area, 1973 to 1987. Urology, 1995. 45(1): p. 93-101; discussion 101-2.*
 22. Whittemore, A.S., L.N. Kolonel, A.H. Wu, E.M. John, R.P. Gallagher, G.R. Howe, J.D. Burch, J. Hankin, D.M. Dreon, D.W. West, and et al., *Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. J Natl Cancer Inst, 1995. 87(9): p. 652-61.*
 23. Brouwer, I.A., M.B. Katan, and P.L. Zock, *Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. J Nutr, 2004. 134(4): p. 919-22.*
 24. Adlercreutz, H., H. Markkanen, and S. Watanabe, *Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. Lancet, 1993. 342(8881): p. 1209-10.*
 25. Etminan, M., B. Takkouche, and F. Caamano-Isorna, *The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004. 13(3): p. 340-5.*
 26. Hoogendam, A., F. Buntinx, and H.C. de Vet, *The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. Fam Pract, 1999. 16(6): p. 621-6.*
 27. Oesterling, J.E., *Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol, 1991. 145(5): p. 907-23.*
 28. Thompson, I.M., D.K. Pauler, P.J. Goodman, C.M. Tangen, M.S. Lucia, H.L. Parnes, L.M. Minasian, L.G. Ford, S.M. Lippman, E.D. Crawford, J.J. Crowley, and C.A. Coltman, Jr., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med, 2004. 350(22): p. 2239-46.*
 29. Stenman, U.H., J. Leinonen, H. Alfthan, S. Rannikko, K. Tuhkanen, and O. Alfthan, *A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res, 1991. 51(1): p. 222-6.*
 30. Song, J.M., C.B. Kim, H.C. Chung, and R.L. Kane, *Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic korean men. Yonsei Med J, 2005. 46(3): p. 414-24.*

31. Benson, M.C., I.S. Whang, C.A. Olsson, D.J. McMahon, and W.H. Cooner, *The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen*. J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 817-21.
32. Seaman, E., M. Whang, C.A. Olsson, A. Katz, W.H. Cooner, and M.C. Benson, *PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management*. Urol Clin North Am, 1993. **20**(4): p. 653-63.
33. Catalona, W.J., J.P. Richie, J.B. deKernion, F.R. Ahmann, T.L. Ratliff, B.L. Dalkin, L.R. Kavoussi, M.T. MacFarlane, and P.C. Southwick, *Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves*. J Urol, 1994. **152**(6 Pt 1): p. 2031-6.
34. Carter, H.B. and J.D. Pearson, *PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept*. Urol Clin North Am, 1993. **20**(4): p. 665-70.
35. Christensson, A., T. Bjork, O. Nilsson, U. Dahlen, M.T. Matikainen, A.T. Cockett, P.A. Abrahamsson, and H. Lilja, *Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer*. J Urol, 1993. **150**(1): p. 100-5.
36. Elgamal, A.A., H.P. Van Poppel, W.M. Van de Voorde, J.A. Van Dorpe, R.H. Oyen, and L.V. Baert, *Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens--a different view*. J Urol, 1997. **157**(1): p. 244-50.
37. Parker, S.L., T. Tong, S. Bolden, and P.A. Wingo, *Cancer statistics, 1996*. CA Cancer J Clin, 1996. **46**(1): p. 5-27.
38. Schroder, F.H., J. Hugosson, M.J. Roobol, T.L. Tammela, S. Ciatto, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, H. Lilja, M. Zappa, L.J. Denis, F. Recker, A. Berenguer, L. Maattanen, C.H. Bangma, G. Aus, A. Villers, X. Rebillard, T. van der Kwast, B.G. Blijenberg, S.M. Moss, H.J. de Koning, and A. Auvinen, *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1320-8.
39. Eskew, L.A., R.L. Bare, and D.L. McCullough, *Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate*. J Urol, 1997. **157**(1): p. 199-202; discussion 202-3.
40. Djavan, B., P. Mazal, A. Zlotta, R. Wammack, V. Ravery, M. Remzi, M. Susani, A. Borkowski, S. Hruby, L. Boccon-Gibod, C.C. Schulman, and M. Marberger, *Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European Prostate Cancer Detection study*. Prostate, 2001. **47**(2): p. 111-7.
41. Spigelman, S.S., J.E. McNeal, F.S. Freiha, and T.A. Stamey, *Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations*. J Urol, 1986. **136**(6): p. 1228-30.
42. Smith, J.A., Jr., P.T. Scardino, M.I. Resnick, A.D. Hernandez, S.C. Rose, and M.J. Egger, *Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial*. J Urol, 1997. **157**(3): p. 902-6.
43. Engelbrecht, M.R., G.J. Jager, R.J. Laheij, A.L. Verbeek, H.J. van Lier, and J.O. Barentsz, *Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis*. Eur Radiol, 2002. **12**(9): p. 2294-302.
44. Heenan, S.D., *Magnetic resonance imaging in prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2004. **7**(4): p. 282-8.

45. Partin, A.W., L.A. Mangold, D.M. Lamm, P.C. Walsh, J.I. Epstein, and J.D. Pearson, *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. Urology, 2001. **58**(6): p. 843-8.
46. Ramos, C.G., G.F. Carvalhal, D.S. Smith, D.E. Mager, and W.J. Catalona, *Clinical and pathological characteristics, and recurrence rates of stage T1c versus T2a or T2b prostate cancer*. J Urol, 1999. **161**(5): p. 1525-9.
47. Swanson, G.P., I.M. Thompson, and J. Basler, *Current status of lymph node-positive prostate cancer: Incidence and predictors of outcome*. Cancer, 2006. **107**(3): p. 439-50.
48. McLaughlin, A.P., S.L. Saltzstein, D.L. McCullough, and R.F. Gittes, *Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases*. J Urol, 1976. **115**(1): p. 89-94.
49. Pisansky, T.M., H. Zincke, V.J. Suman, D.G. Bostwick, J.D. Earle, and J.E. Oesterling, *Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **34**(1): p. 33-9.
50. Briganti, A., F.K. Chun, A. Salonia, A. Gallina, E. Farina, L.F. Da Pozzo, P. Rigatti, F. Montorsi, and P.I. Karakiewicz, *Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer*. BJU Int, 2006. **98**(4): p. 788-93.
51. Partin, A.W., M.W. Kattan, E.N. Subong, P.C. Walsh, K.J. Wojno, J.E. Oesterling, P.T. Scardino, and J.D. Pearson, *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. Jama, 1997. **277**(18): p. 1445-51.
52. Wolf, J.S., Jr., M. Cher, M. Dall'era, J.C. Presti, Jr., H. Hricak, and P.R. Carroll, *The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy*. J Urol, 1995. **153**(3 Pt 2): p. 993-9.
53. Ponsky, L.E., E.E. Cherullo, R. Starkey, D. Nelson, D. Neumann, and C.D. Zippe, *Evaluation of preoperative ProstaScint scans in the prediction of nodal disease*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2002. **5**(2): p. 132-5.
54. de Jong, I.J., J. Pruim, P.H. Elsinga, W. Vaalburg, and H.J. Mensink, *Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET*. J Nucl Med, 2003. **44**(3): p. 331-5.
55. Bubendorf, L., A. Schopfer, U. Wagner, G. Sauter, H. Moch, N. Willi, T.C. Gasser, and M.J. Mihatsch, *Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients*. Hum Pathol, 2000. **31**(5): p. 578-83.
56. Lorente, J.A., H. Valenzuela, J. Morote, and A. Gelabert, *Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients*. Eur J Nucl Med, 1999. **26**(6): p. 625-32.
57. Rana, A., K. Karamanis, M.G. Lucas, and G.D. Chisholm, *Identification of metastatic disease by T category, gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate*. Br J Urol, 1992. **69**(3): p. 277-81.
58. McGregor, B., A.G. Tulloch, M.F. Quinlan, and F. Lovegrove, *The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma*. Br J Urol, 1978. **50**(3): p. 178-81.

59. Peterson, J.J., M.J. Kransdorf, and M.I. O'Connor, *Diagnosis of occult bone metastases: positron emission tomography*. Clin Orthop Relat Res, 2003(415 Suppl): p. S120-8.
60. D'Amico, A.V., D. Schultz, M. Loffredo, R. Dugal, M. Hurwitz, I. Kaplan, C.J. Beard, A.A. Renshaw, and P.W. Kantoff, *Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer*. Jama, 2000. **284**(10): p. 1280-3.
61. Albertsen, P.C., J.A. Hanley, D.F. Gleason, and M.J. Barry, *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. Jama, 1998. **280**(11): p. 975-80.
62. Johansson, J.E., O. Andren, S.O. Andersson, P.W. Dickman, L. Holmberg, A. Magnuson, and H.O. Adami, *Natural history of early, localized prostate cancer*. Jama, 2004. **291**(22): p. 2713-9.
63. Chodak, G.W., *The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer*. J Urol, 1994. **152**(5 Pt 2): p. 1766-8.
64. Lowe, B.A. and M.B. Listrom, *Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression*. J Urol, 1988. **140**(6): p. 1340-4.
65. Adolfsson, J., *Watchful waiting and active surveillance: the current position*. BJU Int, 2008. **102**(1): p. 10-4.
66. Young, H.H., *The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905*. J Urol, 2002. **168**(3): p. 914-21.
67. Memmelaar, J., *Total prostatovesiculectomy; retropubic approach*. J Urol, 1949. **62**(3): p. 340-8.
68. Walsh, P.C. and P.J. Donker, *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention*. J Urol, 1982. **128**(3): p. 492-7.
69. Rassweiler, J., M. Hruza, D. Teber, and L.M. Su, *Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy--critical analysis of the results*. Eur Urol, 2006. **49**(4): p. 612-24.
70. Bill-Axelsson, A., L. Holmberg, F. Filen, M. Ruutu, H. Garmo, C. Busch, S. Nordling, M. Haggman, S.O. Andersson, S. Bratell, A. Spangberg, J. Palmgren, H.O. Adami, and J.E. Johansson, *Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(16): p. 1144-54.
71. Bolla, M., L. Collette, L. Blank, P. Warde, J.B. Dubois, R.O. Mirimanoff, G. Storme, J. Bernier, A. Kuten, C. Sternberg, J. Mattelaer, J. Lopez Torecilla, J.R. Pfeffer, C. Lino Cutajar, A. Zurlo, and M. Pierart, *Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial*. Lancet, 2002. **360**(9327): p. 103-6.
72. Gontero, P. and R.S. Kirby, *Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2005. **8**(2): p. 133-9.
73. Messing, E.M., J. Manola, M. Sarosdy, G. Wilding, E.D. Crawford, and D. Trump, *Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer*. N Engl J Med, 1999. **341**(24): p. 1781-8.
74. Wong, Y.N., S. Freedland, B. Egleston, G. Hudes, J.S. Schwartz, and K. Armstrong, *Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(1): p. 100-5.

75. Siddiqui, S.A., S.A. Boorjian, M.L. Blute, L.J. Rangel, E.J. Bergstralh, R.J. Karnes, and I. Frank, *Impact of adjuvant androgen deprivation therapy after radical prostatectomy on the survival of patients with pathological T3b prostate cancer*. BJU Int, 2011. **107**(3): p. 383-8.
76. Kupelian, P.A., V.V. Thakkar, D. Khuntia, C.A. Reddy, E.A. Klein, and A. Mahadevan, *Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(5): p. 1463-8.
77. Pollack, A., G.K. Zagars, L.G. Smith, J.J. Lee, A.C. von Eschenbach, J.A. Antolak, G. Starkschall, and I. Rosen, *Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(23): p. 3904-11.
78. Hanks, G.E., T.F. Pajak, A. Porter, D. Grignon, H. Brereton, V. Venkatesan, E.M. Horwitz, C. Lawton, S.A. Rosenthal, H.M. Sandler, and W.U. Shipley, *Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02*. J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 3972-8.
79. Ataman, F., A. Zurlo, X. Artignan, G. van Tienhoven, L.E. Blank, P. Warde, J.B. Dubois, W. Jeanneret, F. Keuppens, J. Bernier, A. Kuten, L. Collette, M. Pierart, and M. Bolla, *Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863*. Eur J Cancer, 2004. **40**(11): p. 1674-81.
80. Robinson, J.W., S. Moritz, and T. Fung, *Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(4): p. 1063-8.
81. Baxter, N.N., J.E. Tepper, S.B. Durham, D.A. Rothenberger, and B.A. Virnig, *Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study*. Gastroenterology, 2005. **128**(4): p. 819-24.
82. Liauw, S.L., J.E. Sylvester, C.G. Morris, J.C. Blasko, and P.D. Grimm, *Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(3): p. 669-73.
83. Vordermark, D., J. Wulf, K. Markert, K. Baier, O. Kolbl, G. Beckmann, K. Bratengeier, M. Noe, G. Schon, and M. Flentje, *3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs. high-dose-rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality-of-life survey*. Acta Oncol, 2006. **45**(6): p. 708-16.
84. Fahmy, W.E. and N.K. Bissada, *Cryosurgery for prostate cancer*. Arch Androl, 2003. **49**(5): p. 397-407.
85. Bahn, D.K., F. Lee, R. Badalament, A. Kumar, J. Greski, and M. Chernick, *Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer*. Urology, 2002. **60**(2 Suppl 1): p. 3-11.
86. Cartwright, M. and M. Husain, *A model for the control of testosterone secretion*. J Theor Biol, 1986. **123**(2): p. 239-50.
87. Huggins, C. and C.V. Hodges, *Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941*. J Urol, 2002. **168**(1): p. 9-12.
88. Walsh, P.C., *Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate*. Urol Clin North Am, 1975. **2**(1): p. 125-40.

89. Tangen, C.M., J.R. Faulkner, E.D. Crawford, I.M. Thompson, D. Hirano, M. Eisenberger, and M. Hussain, *Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer*. Clin Prostate Cancer, 2003. **2**(1): p. 41-5.
90. Oefelein, M.G., A. Feng, M.J. Scolieri, D. Ricchiutti, and M.I. Resnick, *Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making*. Urology, 2000. **56**(6): p. 1021-4.
91. Morote, J., A. Orsola, J. Planas, E. Trilla, C.X. Raventos, L. Cecchini, and R. Catalan, *Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy*. J Urol, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1290-5.
92. Bayoumi, A.M., A.D. Brown, and A.M. Garber, *Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(21): p. 1731-9.
93. Bublely, G.J., *Is the flare phenomenon clinically significant?* Urology, 2001. **58**(2 Suppl 1): p. 5-9.
94. McLeod, D., N. Zinner, K. Tomera, D. Gleason, N. Fotheringham, M. Champion, and M.B. Garnick, *A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer*. Urology, 2001. **58**(5): p. 756-61.
95. Trachtenberg, J., M. Gittleman, C. Steidle, W. Barzell, W. Friedel, D. Pessis, N. Fotheringham, M. Champion, and M.B. Garnick, *A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer*. J Urol, 2002. **167**(4): p. 1670-4.
96. Oh, W.K., *The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer*. Clin Prostate Cancer, 2002. **1**(2): p. 81-9.
97. Jordan, W.P., Jr., C.E. Blackard, and D.P. Byar, *Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma*. South Med J, 1977. **70**(12): p. 1411-3.
98. Scherr, D.S. and W.R. Pitts, Jr., *The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer*. J Urol, 2003. **170**(5): p. 1703-8.
99. Oh, W.K., P.W. Kantoff, V. Weinberg, G. Jones, B.I. Rini, M.K. Derynck, R. Bok, M.R. Smith, G.J. Bublely, R.T. Rosen, R.S. DiPaola, and E.J. Small, *Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3705-12.
100. Anderson, J., *The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer*. BJU Int, 2003. **91**(5): p. 455-61.
101. Dawson, N.A., M. Conaway, S. Halabi, E.P. Winer, E.J. Small, D. Lake, and N.J. Vogelzang, *A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukemia group B study 9181*. Cancer, 2000. **88**(4): p. 825-34.
102. Wirth, M.P., W.A. See, D.G. McLeod, P. Iversen, T. Morris, and K. Carroll, *Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years*. J Urol, 2004. **172**(5 Pt 1): p. 1865-70.
103. Mahler, C., J. Verhelst, and L. Denis, *Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer*. Clin Pharmacokinet, 1998. **34**(5): p. 405-17.

104. Schroder, F.H., P. Whelan, T.M. de Reijke, K.H. Kurth, M. Pavone-Macaluso, J. Mattelaer, R.F. van Velthoven, M. Debois, and L. Collette, *Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892*. Eur Urol, 2004. **45**(4): p. 457-64.
105. Decensi, A.U., F. Boccardo, D. Guarneri, N. Positano, M.C. Paoletti, M. Costantini, G. Martorana, and L. Giuliani, *Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project*. J Urol, 1991. **146**(2): p. 377-81.
106. Dijkman, G.A., R.A. Janknegt, T.M. De Reijke, and F.M. Debruyne, *Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group*. J Urol, 1997. **158**(1): p. 160-3.
107. Kolvenbag, G.J. and A. Nash, *Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer*. Prostate, 1999. **39**(1): p. 47-53.
108. Iversen, P., C.J. Tyrrell, A.V. Kaisary, J.B. Anderson, L. Baert, T. Tammela, M. Chamberlain, K. Carroll, K. Gotting-Smith, and G.R. Blackledge, *Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years*. Urology, 1998. **51**(3): p. 389-96.
109. Tyrrell, C.J., L. Denis, D. Newling, M. Soloway, K. Channer, and I.D. Cockshott, *Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for the treatment of patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group*. Eur Urol, 1998. **33**(1): p. 39-53.
110. Van Poppel, H., C.J. Tyrrell, K. Haustermans, P.V. Canghai, F. Keuppens, P. Colombeau, T. Morris, and L. Garside, *Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynaecomastia and breast pain in prostate cancer*. Eur Urol, 2005. **47**(5): p. 587-92.
111. McLeod, D.G., P. Iversen, W.A. See, T. Morris, J. Armstrong, and M.P. Wirth, *Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer*. BJU Int, 2006. **97**(2): p. 247-54.
112. Samson, D.J., J. Seidenfeld, B. Schmitt, V. Hasselblad, P.C. Albertsen, C.L. Bennett, T.J. Wilt, and N. Aronson, *Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma*. Cancer, 2002. **95**(2): p. 361-76.
113. Oh, W.K., J. Manola, L. Bittmann, A. Brufsky, I.D. Kaplan, M.R. Smith, D.S. Kaufman, and P.W. Kantoff, *Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up*. Urology, 2003. **62**(1): p. 99-104.
114. Bruchovsky, N., P.S. Rennie, A.J. Coldman, S.L. Goldenberg, M. To, and D. Lawson, *Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma*. Cancer Res, 1990. **50**(8): p. 2275-82.
115. de Leval, J., P. Boca, E. Yousef, H. Nicolas, M. Jeukenne, L. Seidel, C. Bouffieux, L. Coppens, P. Bonnet, R. Andrienne, and D. Wlatregny, *Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial*. Clin Prostate Cancer, 2002. **1**(3): p. 163-71.

116. Calais da Silva, F.E., A.V. Bono, P. Whelan, M. Brausi, A. Marques Queimadelos, J.A. Martin, Z. Kirkali, F.M. Calais da Silva, and C. Robertson, *Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group*. *Eur Urol*, 2009. **55**(6): p. 1269-77.
117. Nair, B., T. Wilt, R. MacDonald, and I. Rutks, *Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): p. CD003506.
118. Pinover, W.H., E.M. Horwitz, A.L. Hanlon, R.G. Uzzo, and G.E. Hanks, *Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy*. *Cancer*, 2003. **97**(4): p. 1127-33.
119. Moul, J.W., H. Wu, L. Sun, D.G. McLeod, C. Amling, T. Donahue, L. Kusuda, W. Sexton, K. O'Reilly, J. Hernandez, A. Chung, and D. Soderdahl, *Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy*. *J Urol*, 2008. **179**(5 Suppl): p. S53-9.
120. Herr, H.W. and M. O'Sullivan, *Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy*. *J Urol*, 2000. **163**(6): p. 1743-6.
121. Potosky, A.L., B.B. Reeve, L.X. Clegg, R.M. Hoffman, R.A. Stephenson, P.C. Albertsen, F.D. Gilliland, and J.L. Stanford, *Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy*. *J Natl Cancer Inst*, 2002. **94**(6): p. 430-7.
122. Dacal, K., S.M. Sereika, and S.L. Greenspan, *Quality of life in prostate cancer patients taking androgen deprivation therapy*. *J Am Geriatr Soc*, 2006. **54**(1): p. 85-90.
123. Basaria, S., J. Lieb, 2nd, A.M. Tang, T. DeWeese, M. Carducci, M. Eisenberger, and A.S. Dobs, *Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. **56**(6): p. 779-86.
124. Joly, F., S.M. Alibhai, J. Galica, A. Park, Q.L. Yi, L. Wagner, and I.F. Tannock, *Impact of androgen deprivation therapy on physical and cognitive function, as well as quality of life of patients with nonmetastatic prostate cancer*. *J Urol*, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2443-7.
125. Lubeck, D.P., G.D. Grossfeld, and P.R. Carroll, *The effect of androgen deprivation therapy on health-related quality of life in men with prostate cancer*. *Urology*, 2001. **58**(2 Suppl 1): p. 94-100.
126. Moinpour, C.M., M.J. Savage, A. Troxel, L.C. Lovato, M. Eisenberger, R.W. Veith, B. Higgins, R. Skeel, M. Yee, B.A. Blumenstein, E.D. Crawford, and F.L. Meyskens, Jr., *Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(20): p. 1537-44.
127. Litwin, M.S., A.I. Shpall, F. Dorey, and T.H. Nguyen, *Quality-of-life outcomes in long-term survivors of advanced prostate cancer*. *Am J Clin Oncol*, 1998. **21**(4): p. 327-32.
128. Katz, A., *What happened? Sexual consequences of prostate cancer and its treatment*. *Can Fam Physician*, 2005. **51**: p. 977-82.
129. Goldenberg, S.L., N. Bruchovsky, M.E. Gleave, L.D. Sullivan, and K. Akakura, *Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report*. *Urology*, 1995. **45**(5): p. 839-44; discussion 844-5.

130. Higano, C.S., W. Ellis, K. Russell, and P.H. Lange, *Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study*. *Urology*, 1996. **48**(5): p. 800-4.
131. Shores, M.M., K.L. Sloan, A.M. Matsumoto, V.M. Mocerri, B. Felker, and D.R. Kivlahan, *Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men*. *Arch Gen Psychiatry*, 2004. **61**(2): p. 162-7.
132. Green, H.J., K.I. Pakenham, B.C. Headley, J. Yaxley, D.L. Nicol, P.N. Mactaggart, C. Swanson, R.B. Watson, and R.A. Gardiner, *Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial*. *BJU Int*, 2002. **90**(4): p. 427-32.
133. Salminen, E., R. Portin, J. Korpela, H. Backman, L.M. Parvinen, H. Helenius, and M. Nurmi, *Androgen deprivation and cognition in prostate cancer*. *Br J Cancer*, 2003. **89**(6): p. 971-6.
134. Schwandt, A. and J.A. Garcia, *Complications of androgen deprivation therapy in prostate cancer*. *Curr Opin Urol*, 2009. **19**(3): p. 322-6.
135. Shahinian, V.B., Y.F. Kuo, J.L. Freeman, and J.S. Goodwin, *Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(4): p. 465-71.
136. Kouriefs, C., M. Georgiou, and R. Ravi, *Hot flushes and prostate cancer: pathogenesis and treatment*. *BJU Int*, 2002. **89**(4): p. 379-83.
137. Alekshun, T.J. and S.G. Patterson, *Management of hot flashes in men with prostate cancer being treated with androgen deprivation therapy*. *Support Cancer Ther*, 2006. **4**(1): p. 30-7.
138. Nelson, H.D., K.K. Vesco, E. Haney, R. Fu, A. Nedrow, J. Miller, C. Nicolaidis, M. Walker, and L. Humphrey, *Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis*. *JAMA*, 2006. **295**(17): p. 2057-71.
139. Smith, J.A., Jr., *A prospective comparison of treatments for symptomatic hot flushes following endocrine therapy for carcinoma of the prostate*. *J Urol*, 1994. **152**(1): p. 132-4.
140. Loprinzi, C.L., R.M. Goldberg, J.R. O'Fallon, S.K. Quella, A.W. Miser, L.A. Mynderse, L.D. Brown, L.K. Tschetter, M.B. Wilwerding, M. Dose, and et al., *Transdermal clonidine for ameliorating post-orchietomy hot flashes*. *J Urol*, 1994. **151**(3): p. 634-6.
141. Langenstroer, P., B. Kramer, B. Cutting, C. Amling, T. Poultan, R. Lance, and J.B. Thrasher, *Parenteral medroxyprogesterone for the management of luteinizing hormone releasing hormone induced hot flashes in men with advanced prostate cancer*. *J Urol*, 2005. **174**(2): p. 642-5.
142. Quella, S.K., C.L. Loprinzi, J. Sloan, P. Novotny, E.A. Perez, P.A. Burch, S.J. Antolak, Jr., and T.M. Pisansky, *Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer*. *J Urol*, 1999. **162**(1): p. 98-102.
143. Moraska, A.R., P.J. Atherton, D.W. Szydlo, D.L. Barton, P.J. Stella, K.M. Rowland, Jr., P.L. Schaefer, J. Krook, J.D. Bearden, and C.L. Loprinzi, *Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB*. *J Support Oncol*, 2010. **8**(3): p. 128-32.
144. Tyrrell, C.J., *Gynaecomastia: aetiology and treatment options*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 1999. **2**(4): p. 167-171.

145. Waterfall, N.B. and M.G. Glaser, *A study of the effects of radiation on prevention of gynaecomastia due to oestrogen therapy*. Clin Oncol, 1979. **5**(3): p. 257-60.
146. Fass, D., A. Steinfeld, J. Brown, and A. Tessler, *Radiotherapeutic prophylaxis of estrogen-induced gynecomastia: a study of late sequela*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986. **12**(3): p. 407-8.
147. Alfthan, O. and K. Kettunen, *The effect of roentgen ray treatment of gynecomastia in patients with prostatic carcinoma treated with estrogenic hormones: a preliminary communication*. J Urol, 1965. **94**(5): p. 604-6.
148. Arango Toro, O., J.A. Lorente Garin, O. Bielsa Gali, J. Grino Garreta, and A. Gelabert Mas, *[Anemia and neoadjuvant hormone therapy in radical surgery of localized cancer of the prostate]*. Actas Urol Esp, 2001. **25**(2): p. 105-9.
149. Bogdanos, J., D. Karamanolakis, C. Milathianakis, P. Repousis, A. Tsintavis, and M. Koutsilieris, *Combined androgen blockade-induced anemia in prostate cancer patients without bone involvement*. Anticancer Res, 2003. **23**(2C): p. 1757-62.
150. Smith, M.R., *Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer*. Urology, 2004. **63**(4): p. 742-5.
151. Strum, S.B., J.E. McDermed, M.C. Scholz, H. Johnson, and G. Tisman, *Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade*. Br J Urol, 1997. **79**(6): p. 933-41.
152. Asbell, S.O., S.A. Leon, W.J. Tester, H.D. Brereton, C.T. Ago, and M. Rotman, *Development of anemia and recovery in prostate cancer patients treated with combined androgen blockade and radiotherapy*. Prostate, 1996. **29**(4): p. 243-8.
153. Ornstein, D.K., J.A. Beiser, and G.L. Andriole, *Anaemia in men receiving combined finasteride and flutamide therapy for advanced prostate cancer*. BJU Int, 1999. **83**(1): p. 43-6.
154. Beshara, S., H. Letocha, T. Linde, B. Wikstrom, B. Sandhagen, S. Nilsson, and B.G. Danielson, *Anemia associated with advanced prostatic adenocarcinoma: effects of recombinant human erythropoietin*. Prostate, 1997. **31**(3): p. 153-60.
155. Nishimura, K., N. Nonomura, Y. Yasunaga, N. Takaha, H. Inoue, H. Sugao, S. Yamaguchi, O. Ukimura, T. Miki, and A. Okuyama, *Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma*. Cancer, 2000. **89**(12): p. 2570-6.
156. Daniell, H.W., *Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer*. J Urol, 1997. **157**(2): p. 439-44.
157. Morote, J. and J. Planas, *[Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation]*. Actas Urol Esp, 2011. **35**(4): p. 232-9.
158. Mauras, N., V. Hayes, S. Welch, A. Rini, K. Helgeson, M. Dokler, J.D. Veldhuis, and R.J. Urban, *Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(6): p. 1886-92.
159. Maillefert, J.F., J. Sibilia, F. Michel, C. Saussine, R.M. Javier, and C. Tavernier, *Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma*. J Urol, 1999. **161**(4): p. 1219-22.
160. Morote, J., E. Martinez, E. Trilla, S. Esquena, J.M. Abascal, G. Encabo, and J. Reventos, *Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment*. Eur Urol, 2003. **44**(6): p. 661-5.
161. Morote, J., J.P. Morin, A. Orsola, J.M. Abascal, C. Salvador, E. Trilla, C.X. Raventos, L. Cecchini, G. Encabo, and J. Reventos, *Prevalence of osteoporosis*

- during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*, 2007. **69**(3): p. 500-4.
162. Shahinian, V.B., Y.F. Kuo, J.L. Freeman, and J.S. Goodwin, *Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(2): p. 154-64.
 163. Gilbert, S.M. and J.M. McKiernan, *Epidemiology of male osteoporosis and prostate cancer*. *Curr Opin Urol*, 2005. **15**(1): p. 23-7.
 164. Oefelein, M.G., V. Ricchiuti, W. Conrad, and M.I. Resnick, *Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer*. *J Urol*, 2002. **168**(3): p. 1005-7.
 165. Stege, R., *Potential side-effects of endocrine treatment of long duration in prostate cancer*. *Prostate Suppl*, 2000. **10**: p. 38-42.
 166. Migliorati, C.A., M.A. Siegel, and L.S. Elting, *Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(6): p. 508-14.
 167. Smith, M.R., B. Egerdie, N. Hernandez Toriz, R. Feldman, T.L. Tammela, F. Saad, J. Heracek, M. Szwedowski, C. Ke, A. Kupic, B.Z. Leder, and C. Goessl, *Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(8): p. 745-55.
 168. Dockery, F., C.J. Bulpitt, S. Agarwal, M. Donaldson, and C. Rajkumar, *Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia*. *Clin Sci (Lond)*, 2003. **104**(2): p. 195-201.
 169. Yannucci, J., J. Manola, M.B. Garnick, G. Bhat, and G.J. Bubley, *The effect of androgen deprivation therapy on fasting serum lipid and glucose parameters*. *J Urol*, 2006. **176**(2): p. 520-5.
 170. Basaria, S., D.C. Muller, M.A. Carducci, J. Egan, and A.S. Dobs, *Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy*. *Cancer*, 2006. **106**(3): p. 581-8.
 171. Keating, N.L., A.J. O'Malley, and M.R. Smith, *Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(27): p. 4448-56.
 172. Haidar, A., A. Yassin, F. Saad, and R. Shabsigh, *Effects of androgen deprivation on glycaemic control and on cardiovascular biochemical risk factors in men with advanced prostate cancer with diabetes*. *Aging Male*, 2007. **10**(4): p. 189-96.
 173. Braga-Basaria, M., D.C. Muller, M.A. Carducci, A.S. Dobs, and S. Basaria, *Lipoprotein profile in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy*. *Int J Impot Res*, 2006. **18**(5): p. 494-8.
 174. Smith, M.R., J.S. Finkelstein, F.J. McGovern, A.L. Zietman, M.A. Fallon, D.A. Schoenfeld, and P.W. Kantoff, *Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(2): p. 599-603.
 175. Moorjani, S., A. Dupont, F. Labrie, P.J. Lupien, C. Gagne, D. Brun, M. Giguere, A. Belanger, and L. Cusan, *Changes in plasma lipoproteins during various androgen suppression therapies in men with prostatic carcinoma: effects of orchiectomy, estrogen, and combination treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist and flutamide*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. **66**(2): p. 314-22.

176. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *Jama*, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
177. Muller, M., D.E. Grobbee, I. den Tonkelaar, S.W. Lamberts, and Y.T. van der Schouw, *Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(5): p. 2618-23.
178. Braga-Basaria, M., A.S. Dobs, D.C. Muller, M.A. Carducci, M. John, J. Egan, and S. Basaria, *Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(24): p. 3979-83.
179. Ford, E.S., *The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study*. *Atherosclerosis*, 2004. **173**(2): p. 309-14.
180. Saigal, C.S., J.L. Gore, T.L. Krupski, J. Hanley, M. Schonlau, and M.S. Litwin, *Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer*. *Cancer*, 2007. **110**(7): p. 1493-500.
181. D'Amico, A.V., J.W. Denham, J. Crook, M.H. Chen, S.Z. Goldhaber, D.S. Lamb, D. Joseph, K.H. Tai, S. Malone, C. Ludgate, A. Steigler, and P.W. Kantoff, *Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(17): p. 2420-5.
182. Tsai, H.K., A.V. D'Amico, N. Sadetsky, M.H. Chen, and P.R. Carroll, *Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality*. *J Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(20): p. 1516-24.
183. Brown, M., J.S. Fisher, and E.M. Hasser, *Gonadectomy and reduced physical activity: effects on skeletal muscle*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001. **82**(1): p. 93-7.
184. Axell, A.M., H.E. MacLean, D.R. Plant, L.J. Harcourt, J.A. Davis, M. Jimenez, D.J. Handelsman, G.S. Lynch, and J.D. Zajac, *Continuous testosterone administration prevents skeletal muscle atrophy and enhances resistance to fatigue in orchidectomized male mice*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006. **291**(3): p. E506-16.
185. Xu, X.F., G. De Pergola, and P. Bjorntorp, *Testosterone increases lipolysis and the number of beta-adrenoceptors in male rat adipocytes*. *Endocrinology*, 1991. **128**(1): p. 379-82.
186. Hossain, A. and C.A. Hornick, *Androgenic modulation of lipid metabolism at subcellular sites in cholestatic rats*. *Horm Metab Res*, 1994. **26**(1): p. 19-25.
187. Bhasin, S., T.W. Storer, N. Berman, K.E. Yarasheski, B. Clevenger, J. Phillips, W.P. Lee, T.J. Bunnell, and R. Casaburi, *Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(2): p. 407-13.
188. Brodsky, I.G., P. Balagopal, and K.S. Nair, *Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men--a clinical research center study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(10): p. 3469-75.
189. Katznelson, L., J.S. Finkelstein, D.A. Schoenfeld, D.I. Rosenthal, E.J. Anderson, and A. Klibanski, *Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(12): p. 4358-65.

190. Mauras, N., M.W. Haymond, D. Darmaun, N.E. Vieira, S.A. Abrams, and A.L. Yergey, *Calcium and protein kinetics in prepubertal boys. Positive effects of testosterone.* J Clin Invest, 1994. **93**(3): p. 1014-9.
191. Tenover, J.S., *Effects of testosterone supplementation in the aging male.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(4): p. 1092-8.
192. Sattler, F.R., C. Castaneda-Sceppa, E.F. Binder, E.T. Schroeder, Y. Wang, S. Bhasin, M. Kawakubo, Y. Stewart, K.E. Yarasheski, J. Ulloor, P. Colletti, R. Roubenoff, and S.P. Azen, *Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(6): p. 1991-2001.
193. Lang, T., T. Streeper, P. Cawthon, K. Baldwin, D.R. Taaffe, and T.B. Harris, *Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment.* Osteoporos Int, 2010. **21**(4): p. 543-59.
194. Chen, Z., M. Maricic, P. Nguyen, F.R. Ahmann, R. Bruhn, and B.L. Dalkin, *Low bone density and high percentage of body fat among men who were treated with androgen deprivation therapy for prostate carcinoma.* Cancer, 2002. **95**(10): p. 2136-44.
195. van Londen, G.J., M.E. Levy, S. Perera, J.B. Nelson, and S.L. Greenspan, *Body composition changes during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a 2-year prospective study.* Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **68**(2): p. 172-7.
196. Stone, P., J. Hardy, R. Huddart, R. A'Hern, and M. Richards, *Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy.* Eur J Cancer, 2000. **36**(9): p. 1134-41.
197. Smith, J.C., S. Bennett, L.M. Evans, H.G. Kynaston, M. Parmar, M.D. Mason, J.R. Cockcroft, M.F. Scanlon, and J.S. Davies, *The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(9): p. 4261-7.
198. Boxer, R.S., A.M. Kenny, R. Dowsett, and P. Taxel, *The effect of 6 months of androgen deprivation therapy on muscle and fat mass in older men with localized prostate cancer.* Aging Male, 2005. **8**(3-4): p. 207-12.
199. Galvao, D.A., N.A. Spry, D.R. Taaffe, R.U. Newton, J. Stanley, T. Shannon, C. Rowling, and R. Prince, *Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer.* BJU Int, 2008. **102**(1): p. 44-7.
200. Berruti, A., L. Dogliotti, C. Terrone, S. Cerutti, G. Isaia, R. Tarabuzzi, G. Reimondo, M. Mari, P. Ardisson, S. De Luca, G. Fasolis, D. Fontana, S.R. Rossetti, and A. Angeli, *Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy.* J Urol, 2002. **167**(6): p. 2361-7; discussion 2367.
201. Levy, M.E., S. Perera, G.J. van Londen, J.B. Nelson, C.A. Clay, and S.L. Greenspan, *Physical function changes in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy: a 2-year prospective study.* Urology, 2008. **71**(4): p. 735-9.
202. Bylow, K., W. Dale, K. Mustian, W.M. Stadler, M. Rodin, W. Hall, M. Lachs, and S.G. Mohile, *Falls and physical performance deficits in older patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy.* Urology, 2008. **72**(2): p. 422-7.
203. Soyupek, F., S. Soyupek, H. Perk, and A. Ozorak, *Androgen deprivation therapy for prostate cancer: effects on hand function.* Urol Oncol, 2008. **26**(2): p. 141-6.

204. Newman, A.B., V. Kupelian, M. Visser, E.M. Simonsick, B.H. Goodpaster, S.B. Kritchevsky, F.A. Tylavsky, S.M. Rubin, and T.B. Harris, *Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. **61**(1): p. 72-7.
205. Akasu, T., M. Kojima, and K. Koketsu, *Luteinizing hormone-releasing hormone modulates nicotinic ACh-receptor sensitivity in amphibian cholinergic transmission*. Brain Res, 1983. **279**(1-2): p. 347-51.
206. Maffei, L., V. Rochira, L. Zirilli, P. Antunez, C. Aranda, B. Fabre, M.L. Simone, E. Pignatti, E.R. Simpson, S. Houssami, C.D. Clyne, and C. Carani, *A novel compound heterozygous mutation of the aromatase gene in an adult man: reinforced evidence on the relationship between congenital oestrogen deficiency, adiposity and the metabolic syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **67**(2): p. 218-24.
207. Moon, K.H., R.H. Osborn, M.E. Yannone, and R.G. Bunge, *Relationship of testosterone to human seminal fructose*. Invest Urol, 1970. **7**(6): p. 478-86.
208. Shih, R., Z. Wang, M. Heo, W. Wang, and S.B. Heymsfield, *Lower limb skeletal muscle mass: development of dual-energy X-ray absorptiometry prediction model*. J Appl Physiol, 2000. **89**(4): p. 1380-6.
209. Levine, J.A., L. Abboud, M. Barry, J.E. Reed, P.F. Sheedy, and M.D. Jensen, *Measuring leg muscle and fat mass in humans: comparison of CT and dual-energy X-ray absorptiometry*. J Appl Physiol, 2000. **88**(2): p. 452-6.
210. Delmonico, M.J., M.C. Kostek, J. Johns, B.F. Hurley, and J.M. Conway, *Can dual energy X-ray absorptiometry provide a valid assessment of changes in thigh muscle mass with strength training in older adults?* Eur J Clin Nutr, 2008. **62**(12): p. 1372-8.
211. Goodpaster, B.H., S.W. Park, T.B. Harris, S.B. Kritchevsky, M. Nevitt, A.V. Schwartz, E.M. Simonsick, F.A. Tylavsky, M. Visser, and A.B. Newman, *The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. **61**(10): p. 1059-64.
212. Mitsiopoulos, N., R.N. Baumgartner, S.B. Heymsfield, W. Lyons, D. Gallagher, and R. Ross, *Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography*. J Appl Physiol, 1998. **85**(1): p. 115-22.
213. Berry, P.A., F.S. Hanna, A.J. Teichtahl, A.E. Wluka, D.M. Urquhart, R.J. Bell, S.R. Davis, and F.M. Cicuttini, *Vastus medialis cross-sectional area is associated with patella cartilage defects and bone volume in healthy women*. Osteoarthritis Cartilage, 2008. **16**(8): p. 956-60.
214. Hansen, R.D., D.A. Williamson, T.P. Finnegan, B.D. Lloyd, J.N. Grady, T.H. Diamond, E.U. Smith, T.M. Stavrinou, M.W. Thompson, T.H. Gwinn, B.J. Allen, P.I. Smerdely, A.D. Diwan, N.A. Singh, and M.A. Singh, *Estimation of thigh muscle cross-sectional area by dual-energy X-ray absorptiometry in frail elderly patients*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(4): p. 952-8.
215. Trappe, T.A., D.M. Lindquist, and J.A. Carrithers, *Muscle-specific atrophy of the quadriceps femoris with aging*. J Appl Physiol, 2001. **90**(6): p. 2070-4.
216. Morse, C.I., H. Degens, and D.A. Jones, *The validity of estimating quadriceps volume from single MRI cross-sections in young men*. Eur J Appl Physiol, 2007. **100**(3): p. 267-74.
217. Oria, E., J. Lafita, E. Petrina, and I. Arguelles, *[Body composition and obesity]*. An Sist Sanit Navar, 2002. **25 Suppl 1**: p. 91-102.

218. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee.* World Health Organ Tech Rep Ser, 1995. **854**: p. 1-452.
219. Mathiowetz, V., K. Weber, G. Volland, and N. Kashman, *Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations.* J Hand Surg [Am], 1984. **9**(2): p. 222-6.
220. Csuka, M. and D.J. McCarty, *Simple method for measurement of lower extremity muscle strength.* Am J Med, 1985. **78**(1): p. 77-81.
221. Guralnik, J.M., E.M. Simonsick, L. Ferrucci, R.J. Glynn, L.F. Berkman, D.G. Blazer, P.A. Scherr, and R.B. Wallace, *A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission.* J Gerontol, 1994. **49**(2): p. M85-94.
222. Tinetti, M.E., M. Speechley, and S.F. Ginter, *Risk factors for falls among elderly persons living in the community.* N Engl J Med, 1988. **319**(26): p. 1701-7.
223. Rikli, R.E., *Reliability, validity, and methodological issues in assessing physical activity in older adults.* Res Q Exerc Sport, 2000. **71**(2 Suppl): p. S89-96.
224. Podsiadlo, D. and S. Richardson, *The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons.* J Am Geriatr Soc, 1991. **39**(2): p. 142-8.
225. Cella, D.F., D.S. Tulsky, G. Gray, B. Sarafian, E. Linn, A. Bonomi, M. Silberman, S.B. Yellen, P. Winicour, J. Brannon, and et al., *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.* J Clin Oncol, 1993. **11**(3): p. 570-9.
226. Webster, K., D. Cella, and K. Yost, *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation.* Health Qual Life Outcomes, 2003. **1**: p. 79.
227. Esper, P., F. Mo, G. Chodak, M. Sinner, D. Cella, and K.J. Pienta, *Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument.* Urology, 1997. **50**(6): p. 920-8.
228. Yount, S., D. Cella, D. Banik, T. Ashraf, and D. Shevrin, *Brief assessment of priority symptoms in hormone refractory prostate cancer: the FACT Advanced Prostate Symptom Index (FAPSI).* Health Qual Life Outcomes, 2003. **1**: p. 69.
229. Cella, D., M.B. Nichol, D. Eton, J.B. Nelson, and P. Mulani, *Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer.* Value Health, 2009. **12**(1): p. 124-9.
230. Yellen, S.B., D.F. Cella, K. Webster, C. Blendowski, and E. Kaplan, *Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system.* J Pain Symptom Manage, 1997. **13**(2): p. 63-74.
231. Cella, D., D.T. Eton, J.S. Lai, A.H. Peterman, and D.E. Merkel, *Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales.* J Pain Symptom Manage, 2002. **24**(6): p. 547-61.
232. Mallinson, T., D. Cella, J. Cashy, and B. Holzner, *Giving meaning to measure: linking self-reported fatigue and function to performance of everyday activities.* J Pain Symptom Manage, 2006. **31**(3): p. 229-41.
233. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.* Lancet, 1986. **1**(8476): p. 307-10.

234. Gerber, C., H. Hoppeler, H. Claassen, G. Robotti, R. Zehnder, and R.P. Jakob, *The lower-extremity musculature in chronic symptomatic instability of the anterior cruciate ligament*. J Bone Joint Surg Am, 1985. **67**(7): p. 1034-43.
235. Ryan, A.S., C.L. Dobrovolsky, G.V. Smith, K.H. Silver, and R.F. Macko, *Hemiparetic muscle atrophy and increased intramuscular fat in stroke patients*. Arch Phys Med Rehabil, 2002. **83**(12): p. 1703-7.
236. Maggio, M., A. Blackford, D. Taub, M. Carducci, A. Ble, E.J. Metter, M. Braga-Basaria, A. Dobs, and S. Basaria, *Circulating inflammatory cytokine expression in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy*. J Androl, 2006. **27**(6): p. 725-8.
237. Dimitropoulou, P., R.M. Martin, E.L. Turner, J.A. Lane, R. Gilbert, M. Davis, J.L. Donovan, F.C. Hamdy, and D.E. Neal, *Association of obesity with prostate cancer: a case-control study within the population-based PSA testing phase of the ProtecT study*. Br J Cancer, 2011. **104**(5): p. 875-81.
238. Alibhai, S.M., H. Breunis, N. Timilshina, C. Johnston, G. Tomlinson, I. Tannock, M. Krahn, N.E. Fleshner, P. Warde, S.D. Canning, L. Klotz, and G. Naglie, *Impact of androgen-deprivation therapy on physical function and quality of life in men with nonmetastatic prostate cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(34): p. 5038-45.
239. Frontera, W.R., C.N. Meredith, K.P. O'Reilly, H.G. Knuttgen, and W.J. Evans, *Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function*. J Appl Physiol, 1988. **64**(3): p. 1038-44.
240. Fiatarone, M.A., E.C. Marks, N.D. Ryan, C.N. Meredith, L.A. Lipsitz, and W.J. Evans, *High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle*. JAMA, 1990. **263**(22): p. 3029-34.
241. Henwood, T.R. and D.R. Taaffe, *Detraining and retraining in older adults following long-term muscle power or muscle strength specific training*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008. **63**(7): p. 751-8.
242. Segal, R.J., R.D. Reid, K.S. Courneya, S.C. Malone, M.B. Parliament, C.G. Scott, P.M. Venner, H.A. Quinney, L.W. Jones, M.E. D'Angelo, and G.A. Wells, *Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(9): p. 1653-9.
243. Galvao, D.A., D.R. Taaffe, N. Spry, D. Joseph, and R.U. Newton, *Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(2): p. 340-7.
244. Brill, K.T., A.L. Weltman, A. Gentili, J.T. Patrie, D.A. Fryburg, J.B. Hanks, R.J. Urban, and J.D. Veldhuis, *Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(12): p. 5649-57.
245. Villareal, D.T. and J.O. Holloszy, *DHEA enhances effects of weight training on muscle mass and strength in elderly women and men*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. **291**(5): p. E1003-8.
246. Morote, J., S. Esquena, A. Orsola, C. Salvador, E. Trilla, L. Cecchini, C.X. Raventos, J. Planas, R. Catalan, and J. Reventos, *Effect of androgen deprivation therapy in the thyroid function test of patients with prostate cancer*. Anticancer Drugs, 2005. **16**(8): p. 863-6.

247. Fleck, A., G. Raines, F. Hawker, J. Trotter, P.I. Wallace, I.M. Ledingham, and K.C. Calman, *Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury*. *Lancet*, 1985. **1**(8432): p. 781-4.
248. Karr, J.P., Z. Wajzman, R.Y. Kirdani, G.P. Murphy, and A.A. Sandberg, *Effects of diethylstilbestrol and estramustine phosphate on serum sex hormone binding globulin and testosterone levels in prostate cancer patients*. *J Urol*, 1980. **124**(2): p. 232-6.
249. Brancaccio, P., N. Maffulli, and F.M. Limongelli, *Creatine kinase monitoring in sport medicine*. *Br Med Bull*, 2007. **81-82**: p. 209-30.
250. Weber, M.A., R. Kinscherf, H. Krakowski-Roosen, M. Aulmann, H. Renk, A. Kunkele, L. Edler, H.U. Kauczor, and W. Hildebrandt, *Myoglobin plasma level related to muscle mass and fiber composition: a clinical marker of muscle wasting?* *J Mol Med (Berl)*, 2007. **85**(8): p. 887-96.
251. Khan, F.Y., *Rhabdomyolysis: a review of the literature*. *Neth J Med*, 2009. **67**(9): p. 272-83.
252. Popovich, B.K., K.R. Boheler, and W.H. Dillmann, *Diabetes decreases creatine kinase enzyme activity and mRNA level in the rat heart*. *Am J Physiol*, 1989. **257**(4 Pt 1): p. E573-7.
253. Looker, A.C., L.J. Melton, 3rd, T. Harris, L. Borrud, J. Shepherd, and J. McGowan, *Age, gender, and race/ethnic differences in total body and subregional bone density*. *Osteoporos Int*, 2009. **20**(7): p. 1141-9.
254. Macdonald, J.H., M.K. Phanish, S.M. Marcora, M. Jibani, L.L. Bloodworth, J.M. Holly, and A.B. Lemmey, *Muscle insulin-like growth factor status, body composition, and functional capacity in hemodialysis patients*. *J Ren Nutr*, 2004. **14**(4): p. 248-52.
255. Reed, R.L., L. Pearlmuter, K. Yochum, K.E. Meredith, and A.D. Mooradian, *The relationship between muscle mass and muscle strength in the elderly*. *J Am Geriatr Soc*, 1991. **39**(6): p. 555-61.
256. Shoup, R., G. Dalsky, S. Warner, M. Davies, M. Connors, M. Khan, F. Khan, and R. ZuWallack, *Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease*. *Eur Respir J*, 1997. **10**(7): p. 1576-80.
257. Araujo, A.B., T.G. Travison, S. Bhasin, G.R. Esche, R.E. Williams, R.V. Clark, and J.B. McKinlay, *Association between testosterone and estradiol and age-related decline in physical function in a diverse sample of men*. *J Am Geriatr Soc*, 2008. **56**(11): p. 2000-8.
258. Wilson, M.E., G.A. Harshfield, L. Ortiz, C. Hanevold, G. Kapuka, L. Mackey, D. Gillis, L. Edmonds, and C. Evans, *Relationship of body composition to stress-induced pressure natriuresis in youth*. *Am J Hypertens*, 2004. **17**(11 Pt 1): p. 1023-8.