

ARTÍCULO ORIGINAL

Síndrome metabólico en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con bloqueo androgénico

V. Osornio-Sánchez*, A. J. Camacho-Castro, F. García-Salcido, E. Muñoz-Ibarra, G. Garza-Sainz, E. Mayorga-Gómez, V. Cornejo-Dávila, I. Uberetagoiyena-Tello, M. A. Palmeros-Rodríguez, M. Cantellano-Orozco, C. Martínez-Arroyo, J. G. Morales-Montor y C. Pacheco-Gahbler

División de Urología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Síndrome metabólico;
Cáncer de próstata;
Testosterona; México.

Resumen

Introducción: El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en el hombre. En nuestro país se diagnostica en etapas tardías de la enfermedad. El bloqueo androgénico es ampliamente utilizado como tratamiento en el cáncer de próstata en sus diversos estadios. Se ha estimado que el síndrome metabólico se presenta en cerca del 50% de los pacientes que se someten a bloqueo androgénico.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que acudieron a la Consulta Externa de Urología, entre agosto de 2012 a enero de 2013. Se analizaron las variables generales, además de la circunferencia de la cintura, glucosa en ayuno, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, testosterona, antígeno prostático específico (APE), tipo y tiempo de bloqueo androgénico.

Resultados: Se identificaron pacientes con cáncer localmente avanzados (43%) y metastásicos (57%). De acuerdo al síndrome metabólico definido como 3 o más criterios del ATP III, se encontraron 5 pacientes sin ningún criterio (7%) y 48% con 3 o más criterios, siendo estos compatibles con el diagnóstico de síndrome metabólico.

Conclusiones: No se encontró asociación estadística entre el tiempo y la presencia de síndrome metabólico ($X^2=1.749$; $p>0.05$).

KEYWORDS

Metabolic syndrome,
Prostate cancer;
Testosterone; Mexico.

Metabolic syndrome in patients with prostate cancer being treated with androgen deprivation therapy

Abstract

Background: Prostate cancer is the most frequent tumor in men. In Mexico it is diagnosed at late stages of the disease. Androgen deprivation therapy is widely used as treatment in the different

* Autor para correspondencia: Calle 9ª Oriente N° 11, Colonia Isidro Fabela, C.P. 14030, Delegación Tlalpan, México D.F., México. Teléfono: 5424 5078. Celular: (04455) 54066358. Correo electrónico: vickos103@msn.com (V. Osornio-Sánchez).

stages of prostate cancer. Metabolic syndrome is estimated to present in approximately 50% of the patients that undergo androgen blockade.

Methods: A cross-sectional, retrospective, observational, and descriptive study was conducted on patients diagnosed with prostate cancer that were seen at the Urology Outpatient Service within the time frame of August 2012 to January 2013. General variables were analyzed, together with waist circumference, fasting glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, testosterone, prostate specific antigen (PSA), and the type and duration of androgen deprivation therapy.

Results: A total of 43% of the patients were identified as having locally advanced cancer and 57% with metastatic disease. Defining metabolic syndrome as 3 or more Adult Treatment Panel (ATP) III criteria, 5 patients (7%) presented with none of the criteria and 48% met 3 or more of the criteria consistent with metabolic syndrome diagnosis.

Conclusions: No statistical association was found between the duration of androgen deprivation therapy and metabolic syndrome ($X^2=1.749$, $p>0.05$).

0185-4542 © 2014. Revista Mexicana de Urología. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

Introducción

El cáncer de próstata es la neoplasia que se diagnostica con mayor frecuencia en el hombre. En el año 2011 se reportaron en Estados Unidos 222,000 nuevos casos y 32,000 muertes¹.

El 86% de los casos son diagnosticados como enfermedad localizada o localmente avanzada, sin embargo en México y en países Latinoamericanos esta cifra es menor, diagnosticando la mayoría de los casos con enfermedad metastásica².

Recientemente se ha reportado en Estados Unidos una prevalencia general ajustada para la edad de 23.7%. Sin embargo, esta prevalencia es mayor en sujetos México-americanos, siendo de 31.9%³.

El bloqueo androgénico es ampliamente utilizado como tratamiento en el cáncer de próstata en sus diversos estadios, ya sea en asociación con braquiterapia, radioterapia, prostatectomía radical o como manejo único en la enfermedad metastásica⁴. Se han reportado diversos estudios recientemente, los cuales identifican una asociación entre el bloqueo androgénico y el incremento en el riesgo de presentar eventos cardiovasculares. Estos resultados han incrementado el interés y la discusión acerca de los efectos del bloqueo androgénico y su posible asociación con un mayor riesgo cardiovascular⁵.

Asimismo, se ha concluido en estudios observacionales la asociación independiente entre el hipogonadismo (menos de 350 ng/dL) provocado por el bloqueo androgénico y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico^{6,7}.

Se ha estimado que el síndrome metabólico se presenta en cerca del 50% de los pacientes que se someten a bloqueo androgénico⁸.

Dentro de los efectos metabólicos del bloqueo androgénico que se han reportado, se encuentran: incremento en la grasa corporal y su acúmulo principalmente a nivel del tejido celular subcutáneo, aumento de triglicéridos, incremento del colesterol LDL, disminución del colesterol HDL, aumento de la insulina en ayuno y disminución en la sensibilidad a la insulina^{9,10}.

El desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con bloqueo androgénico se ha visto asociado con un incremento

de 3 veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía isquémica), siendo ésta la principal causa de muerte en pacientes con cáncer de próstata, excediendo la mortalidad cáncer-específica^{11,12}.

Desde su descripción en 1999, se han propuesto diversas definiciones de síndrome metabólico, siendo la de la *Adult Treatment Panel III criteria* (ATP III) y la *International Diabetes Federation* (IDF) las más importantes¹³.

Los criterios ATP III (2001) definen al síndrome metabólico cuando se presentan 3 de los siguientes 5 criterios:

1. Glucosa plasmática de ayuno igual o mayor a 110 mg/dL.
2. Elevación de triglicéridos igual o mayor a 150 mg/dL.
3. Reducción del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dL.
4. Medición de la circunferencia de la cintura mayor a 102 cm.
5. Elevación de la presión sistólica igual o mayor a 130 mmHg y la presión diastólica igual o mayor a 85 mmHg^{14,15}.

El objetivo de este estudio es determinar la proporción de pacientes con síndrome metabólico y su relación con el tipo y el tiempo del bloqueo androgénico, en el periodo comprendido entre agosto del 2012 y enero del 2013.

Material y métodos

Estudio transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo. El universo de estudio fueron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que acudieron a la Consulta Externa de Urología entre agosto de 2012 a enero de 2013, de donde se tomó una muestra convencional, integrada por aquellos expedientes que cumplieron con los criterios de selección.

Se eliminaron los expedientes con datos insuficientes para los fines del estudio. Se pidió consentimiento bajo información de los pacientes.

Las variables estudiadas fueron: edad, estadificación, tratamiento, peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial,

circunferencia de la cintura, glucosa en ayuno, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, testosterona, antígeno prostático específico (APE), tipo y tiempo de bloqueo androgénico; con base en el análisis de estas variables se determinó según los criterios ATP III, la existencia de síndrome metabólico.

Resultados

Se analizaron los datos de 75 expedientes que cumplieron con los criterios de selección. Los pacientes se clasificaron en: localmente avanzados 43% y metastásicos 57%. De acuerdo al tratamiento recibido, el hormonal puro fue el más frecuentemente utilizado 77%, seguido por la terapia trimodal (prostatectomía radical + radioterapia + bloqueo androgénico) y el menos utilizado fue el tratamiento bimodal (radioterapia + bloqueo androgénico) en sólo el 3% de los pacientes. El control bioquímico de los pacientes observado a partir de los niveles de APE, nos indica que el 87% de los pacientes tienen cifras por debajo de 4 ng/mL; sólo en 10 pacientes se observaron cifras superiores, pudiendo ser explicado por la resistencia hormonal de los pacientes.

El tipo de bloqueo androgénico más utilizado fue el bloqueo máximo en el 69% de los pacientes y en el 31% restante, se utilizó orquiectomía simple bilateral.

El tiempo promedio del bloqueo androgénico fue de 24.5 meses, observándose tiempos que van desde uno hasta 120 meses. Para determinar si el tiempo del bloqueo se asociaba con la presencia o no del síndrome metabólico, fue realizada una prueba *ji cuadrada*, tomando como punto de corte 24 meses de tratamiento; no se encontró asociación entre el tiempo y la presencia de síndrome metabólico ($X^2=1.749$; $gl=1$; $p>0.05$).

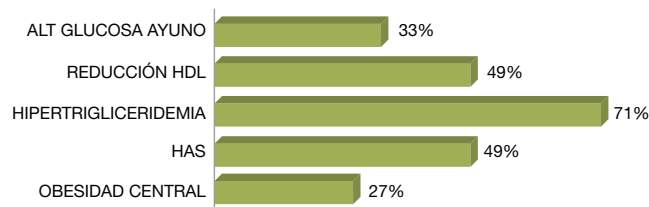
El 7% de los pacientes se encontraba en intermitencia, y ya que teóricamente el periodo "off" se relaciona con un menor número de efectos adversos, se buscó la relación de la intermitencia con la presencia de síndrome metabólico mediante una prueba *ji cuadrada*, no habiéndose encontrado asociación entre ambos ($X^2=0.137$; $gl=1$; $p>0.05$).

Dado que los criterios ATP III define al síndrome metabólico como 3 o más criterios, encontramos 5 pacientes sin ningún criterio (7%) y 48% con 3 o más criterios, siendo estos compatibles con el diagnóstico de síndrome metabólico.

La hipertrigliceridemia fue el criterio más frecuente, estando presente en el 71% de los pacientes, seguido por la hipertensión arterial sistémica y la reducción de las cifras de colesterol HDL en el 50%, respectivamente. El criterio menos frecuente fue la obesidad central, el cual estuvo presente sólo en el 27% de los pacientes (fig. 1).

En cuanto a los niveles de testosterona, considerando el punto de corte de castración 50 ng/mL, tenemos que el 84% de los pacientes presentan cifras menores a este. Sin embargo, cambiando el punto de corte a 20 ng/mL, tenemos que el 65% de los pacientes se encuentran debajo de esta cifra.

Se ha concluido en estudios observacionales la asociación independiente entre el hipogonadismo (menos de 350 ng/dL) provocado por el bloqueo androgénico y el desarrollo de síndrome metabólico, en este estudio observamos que el 93% de los pacientes presentan cifras compatibles con hipogonadismo, por lo tanto se exploró una posible asociación



HAS: hipertensión arterial sistémica; HDL: colesterol HDL.

Figura 1 Frecuencia de criterios ATP III.

entre estas 2 entidades, observándose que estadísticamente no existe asociación entre ellas ($X^2=0.309$; $p>0.05$) (fig. 2).

Discusión

El bloqueo androgénico es ampliamente utilizado como tratamiento en el cáncer de próstata en sus diversos estadios, ya sea en asociación con braquiterapia, radioterapia, prostatectomía radical o como manejo único en la enfermedad metastásica. El 86% de los casos son diagnosticados como enfermedad localizada o localmente avanzada, sin embargo en México y en países Latinoamericanos esta cifra es menor, diagnosticando la mayoría de los casos con enfermedad metastásica².

Coincidimos con lo referido por la Secretaría de Salud en el Programa de Acción contra el Cáncer de Próstata y por Jemal et al., en cuanto a un mayor número de casos de enfermedad metastásica en México y países de Latinoamérica, encontrando en nuestro estudio un número alto de pacientes con enfermedad metastásica (57%).

Teóricamente, el retiro de la terapia de privación androgénica debe estar relacionado con la disminución en la frecuencia de presentación del síndrome metabólico, sin embargo en la búsqueda bibliográfica realizada no encontramos ninguna mención al respecto; una aportación importante de este trabajo es haber encontrado que el 7% de los pacientes tuvieron intermitencia, sin encontrar relación estadística entre estas 2 variables.

Braga-Basaria et al., en su artículo publicado en el *Journal Clinical Oncology* en el año 2006, en donde reporta la frecuencia de los criterios de la ATP III, encontró que el criterio con mayor frecuencia fue la obesidad central, presente en el 75% de los casos; en nuestro estudio este criterio fue el menos frecuente, ya que sólo se consignó en el 27%. La hipertrigliceridemia se encontró sólo en el 55% de los casos en el mismo reporte, siendo en nuestro estudio el criterio más frecuente con 71%.

Se ha reportado que el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se asocia a un mayor riesgo de diabetes, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio de nueva aparición y muerte súbita de origen cardíaco¹⁶⁻²⁰. Los hombres tratados mediante orquiectomía simple bilateral tienen más probabilidades de manifestar diabetes, pero no cardiopatía coronaria, infarto de miocardio ni muerte súbita de origen cardíaco^{17,21}.

Al momento no existen reportes en la literatura que nos hable de la asociación entre el tiempo y el tipo de bloqueo

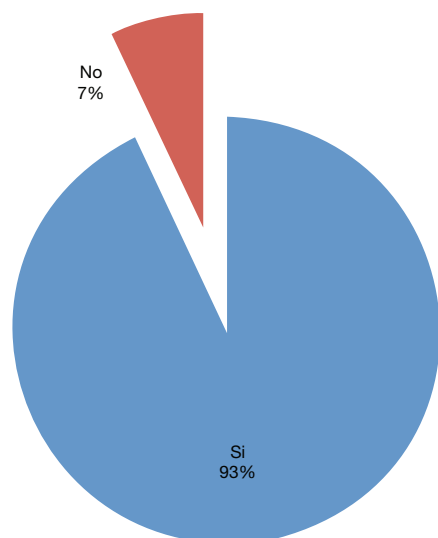


Figura 2 Hipogonadismo.

androgénico con la presencia de síndrome metabólico, por lo cual estos serían temas susceptibles de estudio en siguientes trabajos de investigación, asimismo, sería de gran interés realizar un estudio comparativo entre pacientes con y sin bloqueo androgénico y su relación con la presencia de síndrome metabólico.

Otro punto de gran interés sería la determinación previa al momento del bloqueo androgénico de la presencia de síndrome metabólico en los pacientes por otras causas no relacionadas con este tratamiento, a fin de poder atribuir con precisión el verdadero valor del bloqueo androgénico como factor de riesgo para la presencia de síndrome metabólico.

Conclusiones

Con base en los resultados anteriores podemos realizar las siguientes conclusiones:

1. De los pacientes estudiados, el 57% se encontraba en un estadio metastásico y el 43% en localmente avanzado.
2. El control bioquímico de los pacientes en el 87% de los casos se encontró por debajo de 4 ng/mL.
3. Fueron utilizados sólo 2 tipos de bloqueo androgénico: el bloqueo androgénico máximo (69%) y la orquiectomía simple bilateral (31%).
4. El tiempo promedio del bloqueo androgénico de los pacientes estudiados fue de 24.5 meses, observándose tiempos que van desde uno hasta 120 meses. No se encontró asociación estadística entre el tiempo y la presencia de síndrome metabólico ($X^2=1.749$; $gl=1$; $p>0.05$).
5. Sólo el 7% de los pacientes se encontraba en intermitencia. No hallándose relación estadística entre ésta y el síndrome metabólico ($X^2=0.137$; $gl=1$; $p>0.05$).
6. Los criterios de la ATP III más frecuentes fueron, en primer lugar, la hipertrigliceridemia con un 71%, reducción del colesterol HDL y la hipertensión arterial

sistémica con un 50%, respectivamente; el menos afectado fue la obesidad central con un 27%.

7. El 84% de los pacientes presentaron niveles de testosterona menores a 50 ng/mL, estos no se asociaron a la presencia de síndrome metabólico ($X^2=0.309$; $gl=1$; $p>0.05$).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300.
2. Gobierno Federal. Secretaría de Salud. Programa de acción: Cáncer de próstata, Secretaría de Salud, Enero 2001.
3. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163(4):427-436.
4. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular Mortality After Androgen Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27(1):27:92-99.
5. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary Role of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *European Urology* 2012;61(1):11-25.
6. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):599-603.
7. Smith JC, Bennett S, Evans M, et al. 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):4261-4267.
8. Marin P, Holmäng S, Jönsson L, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(12):991-997.
9. Schulman C, Irani J, Morote J, et al. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer: A European Expert Panel Review. *Eur Urol* 2010;9(7):675-691.
10. Sharifi N, Gulley J, Dahut W. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2010;17(2):R305-R315.
11. Saigal C, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110(7):1493-1500.
12. Mols F, Aquarius A, Essink-Bot ML, et al. Does diabetes mellitus as a comorbid condition affect the health-related quality of life in prostate cancer survivors? Results of a population-based observational study. *BJU International* 2008;102:1594-1600.
13. Hakimian P, Blute M, Kashanian J, et al. Metabolic and cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. *BJU International* 2008;102(4):1509-1514.
14. Keating NL, O'Malley J, Smith MR. Diabetes and Cardiovascular Disease during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448-4456.
15. Alberti SG, Zimmet P, Shaw J, et al. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome, International Diabetes Federation, 2006.

16. Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, et al. What Do Prostate Cancer Patients Die Of? *The Oncologist* 2011;16(2):175-181.
17. Keating N, O'Malley J, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: Observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):39-46.
18. Keating N, O'Malley J, Freedland SJ, et al. Does Comorbidity Influence the Risk of Myocardial Infarction or Diabetes During Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer? *Eur Urol* 2012;61(2):1-8.
19. Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, et al. Absolute and Relative Risk of Cardiovascular Disease in Men With Prostate Cancer: Results From the Population-Based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3448-3456.
20. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2010;121(4):833-884.
21. Braga-Basaria M, Dobs A, Muller DC, et al. Metabolic Syndrome in Men With Prostate Cancer Undergoing Long-Term Androgen-Deprivation Therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3979-3983.