


TRABAJOS ORIGINALES

# Relación entre la terapia hormonal en cáncer de próstata avanzado e incidencia del síndrome metabólico y eventos cardiovasculares: Estudio prospectivo en el Hospital San Borja Arriarán (HSBA)

Relationship between hormonal therapy in advanced prostate cancer and incidence of metabolic syndrome and cardiovascular events: Prospective study at the San Borja Arriarán Hospital (HSBA)

Rodrigo Valenzuela Grau<sup>1</sup>, Joaquín Farías<sup>2</sup>, Heinz Nicolai Erazo<sup>1</sup>, Luis Gómez Garcés<sup>1</sup>

1. Servicio de Urología del Hospital San Borja Arriarán - Universidad de Chile 2. Servicio de Salud de Iquique

 **AUTOR** corresponsal: Rodrigo Valenzuela  
rvalenzuelagrau@gmail.com

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La terapia hormonal con deprivación de andrógenos constituye un pilar fundamental en el manejo del cáncer de próstata avanzado y metastásico, sin embargo, se han descrito diversos efectos adversos. Dentro de ellos, los de mayor relevancia por su morbimortalidad asociada, son el desarrollo del síndrome metabólico y eventos cardiovasculares. En Latinoamérica no existen estudios prospectivos que evalúen esta relación.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se diseñó un estudio prospectivo. Se seleccionaron 87 pacientes del HSBA con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado o metastásico, que iniciaron terapia hormonal entre abril de 2016 y abril de 2017.

Se registraron datos clínicos: Presión Arterial, Circunferencia abdominal, Índice de Masa Corporal; y datos de laboratorio: Colesterol total, HDL, LDL, Glicemia en Ayunas, Insulinemia Basal y Testosterona Total. El registro de datos fue al inicio y a los 6 meses de iniciada la hormonoterapia.

Para el análisis estadístico de las variables registradas se utilizó el test t de Student y Wilcoxon según la distribución de las variables, con una significancia estadística de  $p < 0.05$  y el programa SPSS 22.0. Se contó con el consentimiento informado de cada paciente y aprobación del comité de ética.

**RESULTADOS:** El promedio de edad de los pacientes evaluados fue de 74.3 años. De los 87 pacientes, un total de 67 presentaron antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (FRCV); 42 era sólo hipertensos, 4 eran sólo diabéticos, y 42 presentaban ambas patologías. De las variables a evaluar, no se evidenciaron diferencias significativas en parámetros

clínicos ni de laboratorio en los distintos tiempos. Ningún paciente en el período de estudio desarrolló algún evento cardiovascular.

**DISCUSIÓN:** Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con cáncer de próstata del HSBA que recibieron terapia hormonal. Se evaluó la incidencia del síndrome metabólico, tanto en parámetros clínicos y de laboratorio. En nuestra serie no encontramos un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de síndrome metabólico, resultado acorde con un estudio retrospectivo realizado en nuestro centro. Por otro lado, estudios internacionales europeos y norteamericanos notifican que la hormonoterapia sí produce aumento en la incidencia del síndrome metabólico y con ello, aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. Hacen falta más estudios de tipo prospectivos y de mayor seguimiento para poder confirmar nuestra hipótesis.

**PALABRAS clave:** Cancer de prostata avanzado, hormonoterapia, sindrome metabolico, riesgo cardiovascular.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Androgen deprivation therapy is a fundamental pillar in the management of advanced and metastatic prostate cancer, however, several adverse effects have been described. Among them, the most relevant for their associated morbidity and mortality are the development of metabolic syndrome and cardiovascular events. In Latin America there are no prospective studies that evaluate this relationship.

**METHODOLOGY:** A prospective study was designed. A total of 87 HSBA patients with diagnosis of advanced or metastatic prostate cancer were selected, who initiated hormonal therapy between April 2016 and April 2017. Clinical data were recorded: Blood Pressure, Abdominal Circumference, Body Mass Index; and laboratory data: Total cholesterol, HDL, LDL, glycemia, basal insulinemic and Total Testosterone. Data recording was at the beginning and at 6 months after the start of therapy. For the statistical analysis the Student t test and Wilcoxon were used according to the distribution of the variables, with a statistical significance of  $p < 0.05$  and with the software SPSS 22.0. We had the informed consent of each patient and approval of the ethics committee.

**RESULTS:** The average age of the patients evaluated was 74.3 years. Of the 87 patients, a total of 67 had a history of cardiovascular risk factors (CVRF); 42 was only hypertensive, 4 were diabetic only, and 42 had both pathologies. Of the variables to be evaluated, there were no significant differences in clinical or laboratory parameters at different times. No patient in the study period developed any cardiovascular event.

**DISCUSSION:** A prospective study was conducted in patients with prostate cancer of HSBA who received hormonal therapy. The incidence of metabolic syndrome was evaluated, both in clinical and laboratory parameters. In our series,

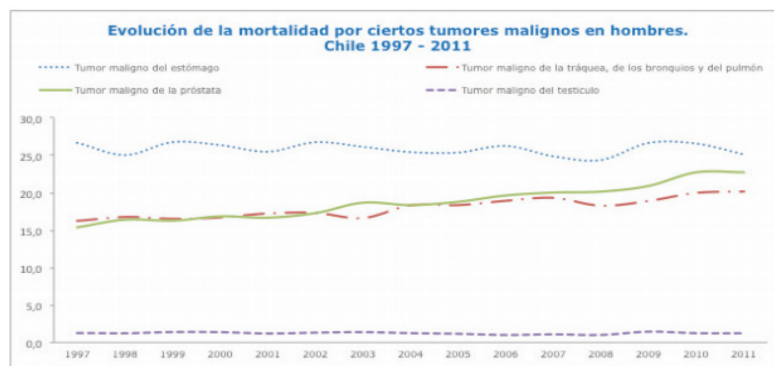


Figura 1. Guía GES-MINSAL 2015. Cáncer de próstata en personas de 15 años y más

we did not find a statistically significant increase in the incidence of metabolic syndrome, a result consistent with a retrospective study conducted in our center. On the other hand, European and North American international studies report that hormone therapy does produce an increase in the incidence of the metabolic syndrome and with it, an increased risk of cardiovascular events. More prospective and longer follow-up studies are needed to confirm our hypothesis

**KEYWORDS:** hormone-therapy, advanced prostate cancer, metabolic syndrome, cardiovascular risk.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es actualmente el tumor maligno más frecuente diagnosticado en varones en el mundo<sup>1</sup>. En Chile se ha estimado la incidencia en alrededor de 61.3 por 100.000 siendo el cáncer más frecuente en los hombres chilenos<sup>2</sup>. La mortalidad cruda en el mundo ha aumentado progresivamente. En 1997, era de 15 por 100.000 hombres, llegando a 23 por 100.000 en 2012, transformándose en la segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres en nuestro país<sup>3</sup>.

El manejo actual del cáncer de próstata contempla alternativas tanto médicas como quirúrgicas, dependiendo del estadio clínico del cáncer y expectativas de vida del paciente. El tratamiento hormonal con deprivación de andrógenos es actualmente el manejo de primera línea recomendado para el cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico en la mayoría de los pacientes<sup>4</sup>. Ha demostrado mejoría en tasa de supervivencia, efectividad paliativa sintomática y retardo en la progresión del cáncer<sup>5</sup>.

Se han descrito diversos efectos adversos con respecto a

la hormonoterapia los cuales incluyen flushing vasomotor, disminución de libido e impotencia, fatiga, ginecomastia, anemia y osteoporosis<sup>6</sup>.

Los más importantes por su impacto en la morbimortalidad son aquellos relacionados con el síndrome metabólico y eventos cardiovasculares<sup>6</sup>, que se ha descrito una mayor incidencia incluso en los primeros 6 meses de tratamiento. Se han reportado gran cantidad de estudios y metaanálisis donde se ha evidenciado un aumento en el riesgo cardiovascular secundario al inicio de hormonoterapia en pacientes con cáncer de próstata avanzado<sup>7</sup>.

Todos los estudios que han analizado esta asociación de riesgo se han realizado en Europa y Norteamérica, no existiendo datos de esto en Latinoamérica<sup>8</sup>.

## METODOLOGÍA

Nuestro grupo de trabajo realizó un estudio de diseño prospectivo, en el cual se seleccionaron un total de 87 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado y metastásico, que iniciaron terapia

	Total = 87	Grupo c/FRCV = 67	Grupo s/FRCV = 20
Edad	74,36	74,8	72,85
Hipertensión (HTA)	63 (72.4%)	63 (94%)	-
Diabetes Mellitus (DM2)	25 (28.7%)	25 (37%)	-
DM 2 y HTA	21 (24.1%)	21 (31%)	-
IMC promedio	27,5 kg/m <sup>2</sup>	27,8 kg/m <sup>2</sup>	26,7 kg/m <sup>2</sup>
IMC > 25	66 (75.8%)	51 (76.1%)	15 (75%)
Sobrepeso (IMC >25-29.9)	45 (51.7%)	33 (49,2%)	12 (60%)
Obesidad (IMC>30)	21 (24.1%)	18 (26.8%)	3 (15%)
Circunferencia Abdominal	101,4 cm	101,5 cm	101,1 cm
Presión Arterial Sistólica	141,1 mmHg	149,6 mmHg	138,6 mmHg
Presión Arterial Diastólica	78,1 mmHg	80,0 mmHg	77,61 mmHg
Antecedente de IAM	19 (21.2%)	19 (21.2%)	-
Antecedente de ACV	11 (12.6%)	11 (12.6%)	-

COMPARACIÓN DE LAS PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO ENTRE COMIENZO Y A LOS 6 MESES DE INICIADA LA HORMONOTERAPIA

Tabla 1. Características clínicas basales:

hormonal en el HSBA entre abril de 2016 y abril de 2017. Para ingresar al estudio, los requisitos para los pacientes fueron no haber recibido terapia hormonal previamente, y tener sus patologías metabólicas y cardiovasculares compensadas al momento de iniciar el estudio.

La hormonoterapia podría haber sido indicada como terapia inicial o adyuvante. Así mismo, todos los pacientes recibieron tratamiento hormonal con agonistas GnRH vía parenteral trimensual en variedades de Triptorelina 11.25 mg o Goserelina 10.8 mg.

Se registraron datos de las características clínicas basales de todos los pacientes.

- Edad
- Antecedentes de Factores de Riesgo Cardiovasculares: Hipertensión Arterial

(HTA), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

- Antecedentes de Eventos cardiovasculares: Accidente cerebrovascular (ACV), infarto Agudo al Miocardio (IAM).
- Parámetros clínicos: Presión Arterial (PA), Índice de Masa Corporal (IMC), Circunferencia Abdominal (CA).
- Parámetros de laboratorio: Colesterol total, col-HDL, col-LDL, Triglicéridos, Glicemia en Ayunas, Insulinemia Basal.

Cada paciente se sometió a exámenes para evaluar los parámetros descritos, al inicio del estudio y repitieron a los 6 meses.

Se compararon las diferencias en las características clínicas y de laboratorio entre el período inicial y a los 6 meses de iniciada la terapia hormonal. Se analizó además el subgrupo

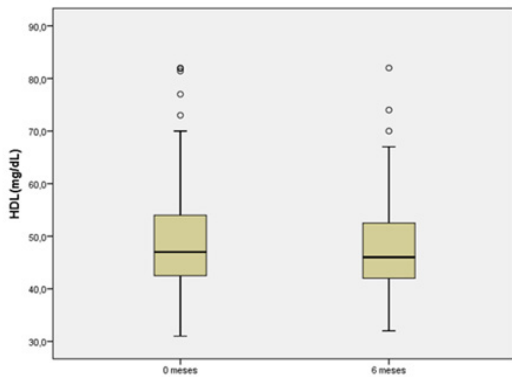


Gráfico 1. Valores de col-HDL al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia

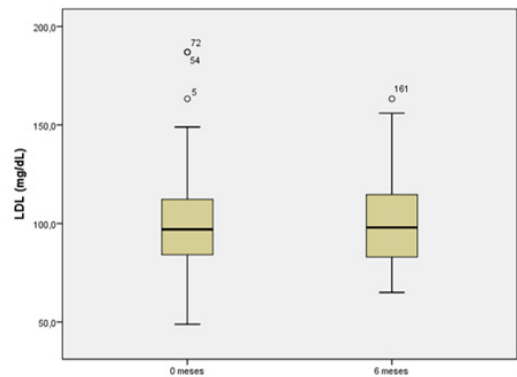


Gráfico 2. Valores de col-LDL al inicio y a los 6 meses de recibir

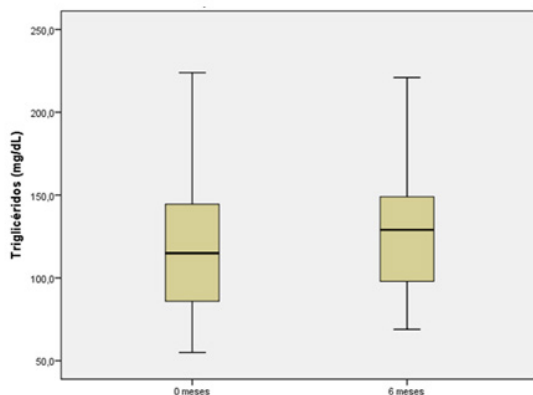


Gráfico 3. Valores de Triglicéridos al inicio y a los 6 meses de recibir

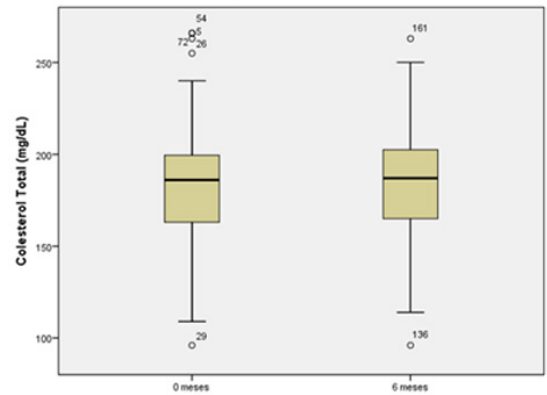


Gráfico 4. Valores de Colesterol Total al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia

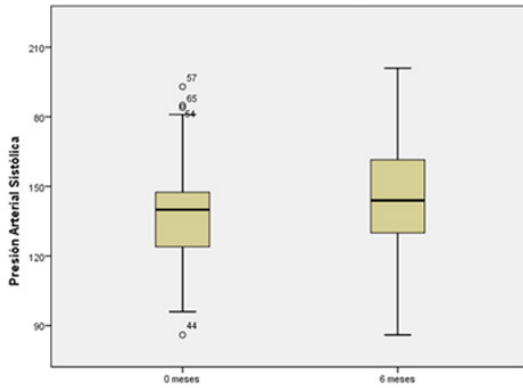


Gráfico 5. Valores de Presión Arterial Sistólica (mmHg) al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia.

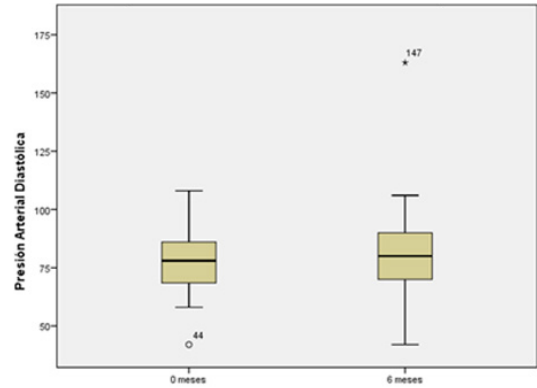


Gráfico 6. Valores de Presión Arterial Diastólica (mmHg) al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia

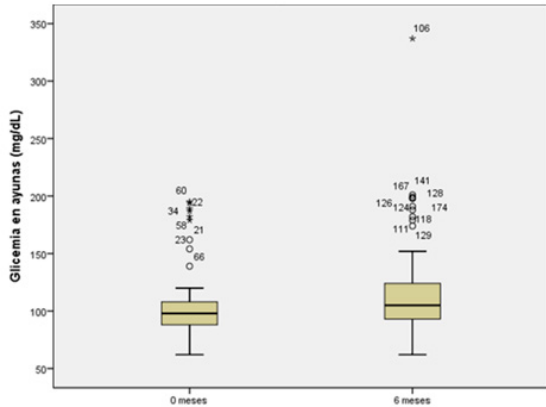


Gráfico 7. Valores de Glicemia en ayunas (mg/dl) al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia.

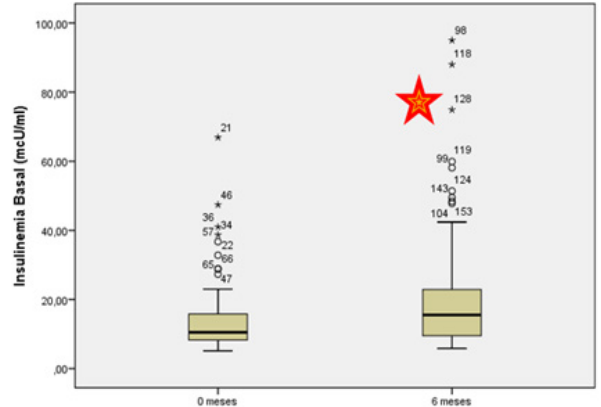


Gráfico 8. Valores de Insulinemia Basal (mcU/ml) al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia.

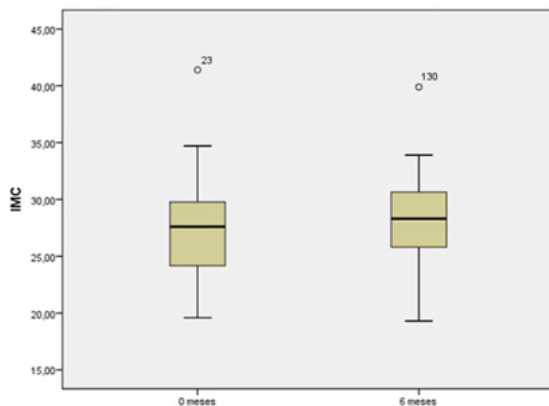


Gráfico 9. Valores de Índice de Masa Corporal (kg/m<sup>2</sup>) al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia.

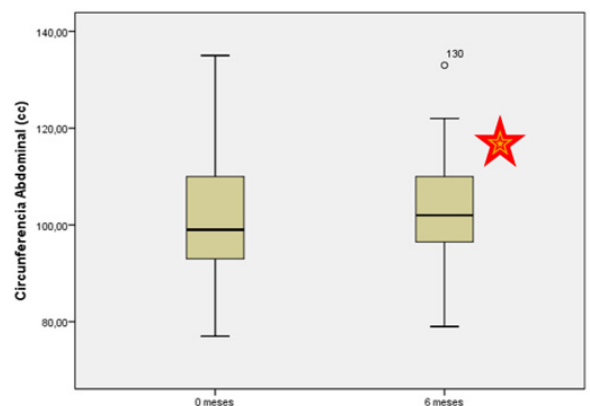


Gráfico 10. Valores de Circunferencia abdominal (cm) al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia.

de pacientes con factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM2, IAM, ACV) para determinar si existieron diferencias significativas en los parámetros clínicos y de laboratorio. Se contó con el consentimiento informado de cada paciente y la aprobación del comité de ética local.

En el análisis estadístico la distribución de los datos de cada variable se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre grupos en los distintos períodos de

evaluación fue analizada con los test t de Student y test de Wilcoxon según la distribución de las variables. Para la determinación de diferencias estadísticamente significativa se consideró un  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS 22.0

## RESULTADOS

Para una mayor estratificación de riesgo cardiovascular

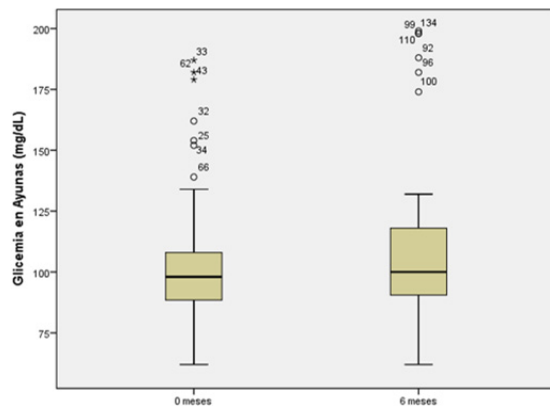


Gráfico 11. Valores de Glicemia en ayunas al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia, entre el grupo con FRCV y grupo sin FRCV

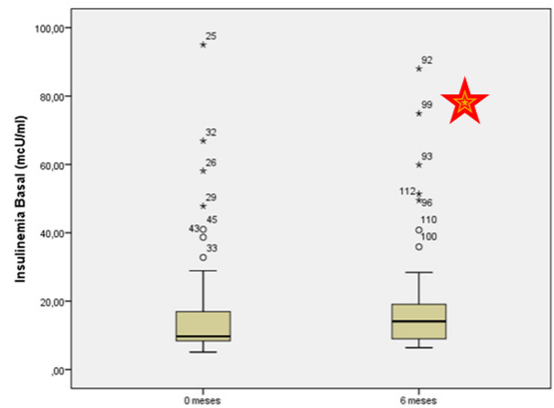


Gráfico 12. Valores de Insulinemia Basal al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia, entre el grupo con FRCV y grupo sin FRCV

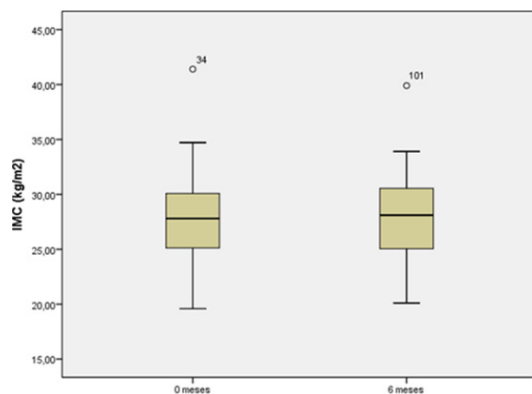


Gráfico 13. Valores de Índice Masa Corporal al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia, entre el grupo con FRCV y grupo sin FRCV

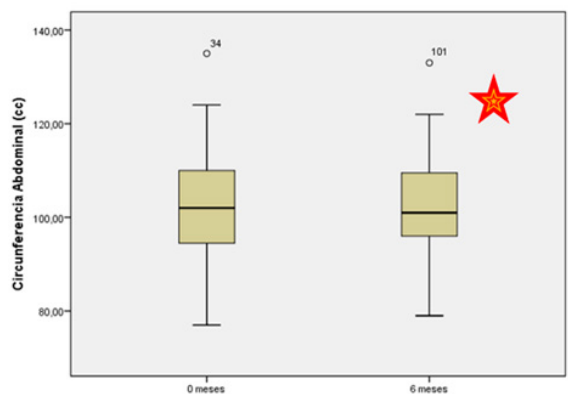


Gráfico 14. Valores de Circunferencia abdominal al inicio y a los 6 meses de recibir hormonoterapia, entre el grupo con FRCV y grupo sin FRCV

de los pacientes, la población en estudio se dividió en 2 grupos (Tabla 1). En el primero (67 pacientes) se agruparon aquellos que poseían algún factor de riesgo cardiovascular mayor, definido como tener HTA y/o DM2, o antecedente de algún evento cardiovascular como IAM o ACV. En el segundo grupo (20 pacientes) estuvieron aquellos pacientes sin antecedentes de eventos y/o patologías de riesgo cardiovascular.

En el Grupo con FRCV se observó que el 94 % padecía de HTA, el 37 % DM2 y un 31 % poseía ambas patologías. Por otro lado, en la medición de otros parámetros como IMC y circunferencia abdominal no se observaron mayores diferencias entre el grupo con FRCV v/s el grupo sin FRCV.

### 1. Población Total:

No se evidenciaron diferencias significativas en la mayoría de las variables (col-HDL, col-LDL, Colesterol total, Glicemia en Ayunas, IMC, PAM, PAD), al comparar los valores al inicio de la terapia hormonal versus los valores obtenidos a los 6 meses de tratamiento (Gráficos 1-10). Sólo se observaron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en los parámetros de Insulinemia basal y Circunferencia abdominal entre ambos grupos (Gráficos 8 y 10).

### 2. Grupo sin FRCV versus Grupo con FRCV:

Al diferenciar ambos grupos según la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular, observamos que, similarmente a los resultados anteriores en la población total no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a los valores iniciales de col-HDL, col-LDL, Colesterol Total, Triglicéridos, Presión Arterial, IMC, Glicemia en ayunas desde valores iniciales y a los 6 meses de iniciada la hormonoterapia.

Del mismo modo, sólo se observaron diferencias significativas en los parámetros de Insulinemia basal ( $p < 0.05$ ) y Circunferencia abdominal ( $p < 0.01$ ) en el grupo de FRCV, una vez completado 6 meses de hormonoterapia (Gráficos 11 - 14).

Cabe destacar que, durante el período de tiempo del estudio, ningún paciente presentó algún evento cardiovascular (ACV o IAM), así como tampoco se registró ninguna muerte de pacientes reclutados.

## DISCUSIÓN

Los beneficios de la hormonoterapia como tratamiento inicial o en combinación con otros tratamientos primarios como cirugía radical o radioterapia están muy bien

establecidos y documentados en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y metastáticos<sup>9</sup>. La terapia con deprivación de andrógenos puede normalizar el PSA en aproximadamente el 90 % de los casos y generar una respuesta en el tamaño tumoral en el 80-90 %<sup>10</sup>.

En nuestro estudio se evaluaron un total 87 pacientes varones con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado. El grupo de pacientes presentó similares cifras de prevalencia de HTA y DM2, y antecedente de IAM y ACV, respecto de la población general de Chile mayor a 65 años<sup>11</sup>.

En nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas en el desarrollo de síndrome metabólico y de complicaciones cardiovasculares entre el momento inicial y a los 6 meses de iniciada la hormonoterapia. Al analizar el subgrupo de pacientes con factores de mayor riesgo cardiovascular sólo se observaron diferencias significativas en parámetros de insulinemia basal y circunferencia abdominal, sin embargo, no completaban criterios para desarrollo de síndrome metabólico.

Los hallazgos del estudio se contraponen a los estudios internacionales principalmente norteamericanos y europeos en donde se observa un aumento de complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a terapia de deprivación de andrógenos.

Pese al reporte extenso en la literatura sobre el eventual riesgo cardiovascular de la terapia de deprivación androgénica, no está claramente definida la causa de la relación entre la hormonoterapia y el aumento de riesgo cardiovascular. No hay certeza si el tipo de hormonoterapia o el riesgo cardiovascular preexistente son los determinantes en el aumento de los eventos cardiovasculares<sup>12</sup>, sobre todo si pensamos que la gran mayoría de los que la reciben son pacientes añosos.

Por otro lado, otros estudios no han demostrado un aumento significativo del síndrome metabólico y eventos cardiovasculares<sup>13-15</sup>. Esta discordancia de datos sugiere que las poblaciones en estudio son distintas y que los efectos adversos de la hormonoterapia no se pueden extrapolar totalmente a la población chilena.

En nuestro medio no existen trabajos prospectivos que estudien la relación entre la hormonoterapia y el desarrollo de síndrome metabólico y eventos cardiovasculares.

Los resultados obtenidos en nuestro centro difieren de los estudios realizados en el resto del mundo. Para poder

confirmar o refutar nuestros resultados, y evaluar el real efecto metabólico y cardiovascular de la hormonoterapia demostrado en estudios internacionales, en nuestra población se deben realizar estudios prospectivos, multicéntricos, con un mayor tiempo de seguimiento, una adecuada diferenciación entre estadio clínico del cáncer de próstata y, sobre todo, una estratificación de riesgo cardiovascular para comprobar nuestros resultados.

## REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, *Cancer J Clin*. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29
2. World Health organization International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2003*. Lyon; 2013
3. Aguilera X, Gonzalez C, Matute I, Nájera M, Olea A. Serie de Salud Poblacional. Las Enfermedades No Transmisibles En Chile Aspectos Epidemiológicos Y de Salud Pública. Santiago de Chile: Universidad del Desarrollo; 2015.
4. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr;132(7):566-77
5. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. 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;360:103-6.
6. Nguyen PL, Je Y, Schutz FAB, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306: 2359-66.
7. Walker LM, Tran S, Robinson JW. Luteinizing hormone – releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(4):375-384
8. Bosco et al. Quantifying Observational Evidence for Risk of Fatal and NonFatal Cardiovascular Disease Following Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Eur Urol* 2015 (68); 386
9. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53: 68-80.
10. Ahmadi and Daneshmand. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *Patient Related Outcome Measures*. 2014;5, 63-70
11. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, enero 2018.
12. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol*. 2014;65(3):565-573.
13. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3452-8
14. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008; 54: 816-23.
15. Kim J, Vaid M, Tyldesley S, Woods R, Pickles T. Population-based study of cardiovascular mortality among patients with prostate cancer treated with radical external beam radiation therapy with and without adjuvant androgen deprivation therapy at the British Columbia Cancer Agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 742-50