

## Riesgos Cardiovasculares del Bloqueo Androgénico

Adriano Freitas Ribeiro, César Camara, Carlos Alexandre Segre, Miguel Srougi, Carlos V. Serrano Jr.

Instituto do Coração (InCor)<sup>1</sup> e Divisão de Urologia<sup>2</sup> do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

El adenocarcinoma de próstata es el cáncer más común en el sexo masculino después del cáncer de piel. Entre las varias formas de tratamiento del cáncer de próstata, la terapia de bloqueo androgénico es una modalidad consagrada en los pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada, que probablemente resulta en aumento de sobrevida. Mientras tanto, el bloqueo androgénico es causante de una serie de consecuencias adversas. Complicaciones como osteoporosis, disfunción sexual, ginecomastia, anemia y alteraciones en la composición corporal son bien conocidas. Recientemente, una serie de complicaciones metabólicas fue descrita como aumento de la circunferencia abdominal, resistencia a la insulina, hiperglicemia, diabetes, dislipidemia y síndrome metabólico con consecuente aumento del riesgo de eventos coronarios y mortalidad cardiovascular en esa población específica.

Este artículo de actualización presenta una revisión bibliográfica realizada en el MEDLINE de toda literatura publicada en inglés en el período de 1966 hasta junio de 2009, con las siguientes palabras-clave: *androgen deprivation therapy, androgen suppression therapy, hormone treatment, prostate cancer, metabolic syndrome y cardiovascular disease*, con el propósito de analizar cuales serían los reales riesgos cardiovasculares de la terapia de privación androgénica, también llamada bloqueo androgénico, en los pacientes con cáncer de próstata.

### Aspectos epidemiológicos del cáncer de próstata

El adenocarcinoma de próstata, excluyendo las neoplasias de piel, presenta la mayor incidencia entre todas las neoplasias diagnosticadas en el sexo masculino en los EUA, con más de 218.000 nuevos casos en el año 2007, correspondiendo a 29%

### Palabras clave

Enfermedades cardiovasculares, riesgo, andrógenos/deficiencia, enfermedades del sistema endócrino, hormonas/deficiencia.

del total de neoplasias<sup>1</sup>. En el Brasil, la incidencia estimada para 2008 corresponde a 52 casos nuevos cada 100 mil hombres, con un total aproximado de 50 mil nuevos casos al año<sup>2</sup>. Esa incidencia viene aumentando continuamente en los últimos años, hecho atribuido principalmente al dosaje del antígeno prostático específico (PSA) de forma rutinaria en hombres a partir de los 45 años. Es el cáncer que presenta mayor correlación con edad, y se cree que, en los EUA, uno de cada seis hombres recibirá el diagnóstico de cáncer de próstata durante la vida<sup>3</sup>.

A pesar de la elevada incidencia, las tasas de mortalidad son relativamente bajas, con proyección de poco más de 27.000 muertes en los EUA en el año de 2007, correspondiendo a 9% del total de muertes relacionadas a neoplasias. Aproximadamente 86% de los diagnósticos son hechos cuando la enfermedad aun se encuentra localizada y los índices de sobrevida libre de enfermedad en cinco años son próximos a 100%<sup>4</sup>.

### Tratamiento del cáncer de próstata: atención al el bloqueo androgénico

Con relación al tratamiento, el cáncer de próstata presenta varias posibilidades terapéuticas como radioterapia/braquiterapia, prostatectomía, bloqueo androgénico y hasta aun conducta expectante en situaciones especiales, dependiendo del estado clínico de la enfermedad, de la evaluación de agresividad del tumor, de las comorbilidades y de la expectativa de vida del paciente.

El bloqueo androgénico es una modalidad de tratamiento utilizada por primera vez por *Huggins y Hodges* en 1941<sup>5</sup>. Su efecto se basa en el hecho de que las células neoplásicas prostáticas presentan una gran cantidad de receptores de andrógeno en la superficie y de que el crecimiento depende de la estimulación de esos receptores. De forma resumida, podemos afirmar que la testosterona es el principal andrógeno circulante, siendo la gran mayoría producida por las células de Leydig en los testículos, después de la estimulación central por la hormona liberadora de gonadotropina (GNRH) y por la hormona luteinizante (LH) secretadas, respectivamente, por el hipotálamo y por la hipófisis. Después de penetrar en la próstata, la testosterona es convertida por la 5 $\alpha$ -reductasa en dihidrotestosterona y se liga a un receptor citoplasmático, formando un complejo que modula la transcripción nuclear y consecuentemente toda la actividad celular<sup>6</sup>. La figura abajo ilustra ese eje hormonal y las medicaciones específicas para bloquearlo (Figura 1).

El bloqueo androgénico puede ser realizado por medio de los agonistas de GNRH, antiandrógenos esteroides y

Correspondencia: Carlos V. Serrano Jr. •

Av. Enéas Carvalho de Aguiar - Bloco II, 2 Andar, Sala 12 - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br

Artículo recibido el 06/08/09; revisado recibido el 15/03/10; aceptado el 27/04/10.

Clase de Medicación	Local de Acción	Mecanismo de Acción	Efectos colaterales
Agonistas de GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone)	Hipófisis anterior	Disminuye la liberación de LH a través de la Down-Regulation de Receptores de GnRH	Elevación de testosterona
Antagonistas GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone)	Hipófisis anterior	Inhibición directa de Los Receptores de GnRH	Anafilaxia
Bloqueo Adrenal	Glándula adrenal	Disminuye la síntesis de andrógenos a partir de esteroides a través de la inhibición del Citocromo P450	Administración requiere suplementación de esteroides de la S. Renal
Antagonistas del receptor de andrógeno	Próstata	Inhibición competitiva del receptor de andrógeno	Ginecomastia, Elevación de Transaminasa, Mastodinia
Inhibidores de la 5- $\alpha$ Reductasa	Próstata	Disminuye la conversión de Testosterona a Dihidrotestosterona a través de la inhibición de la 5- $\alpha$ Reductasa	Sin papel definido en el Tratamiento Estándar del Cáncer de Próstata

Fig. 1 - El eje hormonal y las medicaciones específicas usadas en el bloqueo androgénico.

no esteroides, estrógenos u orquiectomía bilateral. En esa revisión, nos limitaremos a hablar de los agonistas de GNRH y orquiectomía, modalidades consideradas más eficientes. Agonistas de GNRH como *leuprolide* y *goserelina* causan un bloqueo central en la secreción de testosterona al suprimir la pulsatilidad fisiológica de la secreción del GNRH con consecuente regulación negativa de los receptores en la hipófisis y menor secreción de LH. Son medicaciones de larga duración usadas por medio de inyecciones de depósito. La orquiectomía es otra manera de inhibir la actividad androgénica y es considerada un procedimiento relativamente simple y con pocos riesgos, sin embargo es poco utilizada como por consecuencia de los efectos psicológicos en el paciente<sup>7</sup>. El metanálisis de diez estudios no mostró diferencia en sobrevida global, con mortalidad semejante entre las dos opciones terapéuticas<sup>8</sup>.

Inicialmente, el bloqueo fue utilizado apenas en pacientes con enfermedad avanzada (metastásica), lo que comprobadamente mejora la calidad de vida de los individuos, incluyendo reducción de dolor óseo, fracturas patológicas, compresión medular y obstrucción uretral. Más recientemente, surgieron estudios que demostraron aumento de sobrevida en pacientes con enfermedad localmente avanzada (envolvimiento extracapsular o enfermedad local de alto riesgo (PSA > 20, Gleason > 8 o estadio T2c) sometidos al bloqueo androgénico después de tratamiento local con radioterapia o prostatectomía. También ha sido indicado, aunque de forma más controvertida, para pacientes con elevación de PSA después de tratamiento local, aun sin

evidencias de enfermedad metastática<sup>7</sup>. Por lo tanto, la utilización del bloqueo androgénico creció considerablemente en la última década.

### Efectos adversos del bloqueo androgénico

A pesar de los beneficios del bloqueo y de respuestas muchas veces dramáticas y sostenidas de muchos pacientes, esa forma de tratamiento también los expone a una serie de efectos adversos conocidos hace mucho tiempo como complicaciones esqueléticas, pérdida de fuerza muscular, pérdida de libido, disfunción eréctil, calores, anemia y ginecomastia. Mientras tanto, solamente en 1990, a partir de un pequeño estudio transversal de Tayek et al<sup>9</sup>, surgieron las primeras evidencias de los efectos deletéreos cardiovasculares de ese tipo de tratamiento. En ese estudio, fue demostrado en seguimiento de 12 meses el surgimiento de alteraciones metabólicas y nutricionales que consistían en aumento de peso, de la cantidad de grasa corporal y de los niveles de colesterol total.

A ese estudio, siguieron varias publicaciones<sup>10,11</sup> con poblaciones semejantes que confirmaron aumento de peso, pérdida de masa magra, aumento de porcentaje de grasa corporal, principalmente a costas de deposición en el tejido subcutáneo. Otros estudios mostraron disminución de la complacencia arterial, así como alteraciones metabólicas claras<sup>12,13</sup>: aumento de los niveles de colesterol total, de lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), de lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol), de triglicéridos, de la resistencia a la insulina y de la glicemia.

También fue demostrado el aumento de la incidencia de diabetes después del bloqueo<sup>14</sup>.

### Síndrome metabólico secundario al bloqueo

En los últimos años, se demostró que el hipogonadismo corresponde a un factor de riesgo independiente para el desarrollo de síndrome metabólico<sup>15,16</sup> y que el bloqueo androgénico es nada más que un modelo de hipogonadismo producido intencionalmente, sea de forma quirúrgica o medicamentosa. Actualmente, ese síndrome es definido como un conjunto de múltiples factores de riesgo metabólicos que están directamente relacionados al desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>17</sup>.

La prevalencia de síndrome metabólico<sup>18,19</sup> después del bloqueo androgénico fue estudiada recientemente por Braga-Basaria et al<sup>20</sup>. Ellos fueron pioneros al publicar un estudio transversal que demostró aumento en la prevalencia de síndrome metabólico después de un año de bloqueo androgénico (22% grupo sin bloqueo para 55% en el grupo con bloqueo,  $p < 0.03$ ). Es interesante resaltar que el síndrome metabólico de los pacientes sometidos al bloqueo presenta algunas peculiaridades que difieren de la forma clásicamente descripta, como la acumulación de grasa predominante en el subcutáneo y no en región visceral y la elevación conjunta de los niveles de HDL-colesterol y LDL-colesterol. Es posible que el síndrome metabólico como es descrito habitualmente agrupe diferentes perfiles de pacientes y que las alteraciones en los pacientes sometidos al bloqueo androgénico constituyan un subgrupo específico<sup>21</sup>. Además de eso, el síndrome metabólico en esos pacientes parece desarrollarse luego en el comienzo del tratamiento.

Buscando analizar esas alteraciones metabólicas en la población brasileña portadora de cáncer de próstata, fue realizada una investigación preliminar conjunta entre el *Instituto do Coração* (InCor) y la División de Urología del Hospital de las Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, con pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata sometidos a bloqueo androgénico. Se trató de un estudio de prevalencia con 54 pacientes que fueron separados en dos grupos: bloqueo reciente (menos de tres meses de tratamiento) y bloqueo crónico (un año de tratamiento). La prevalencia de síndrome metabólico en el grupo del bloqueo reciente fue de 26%, mientras que, en el grupo del bloqueo crónico, fue de 48%. Así, también en nuestra población ocurre un aumento de la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes sometidos a bloqueo androgénico<sup>22,23</sup>.

### Interacción “bloqueo androgénico vs síndrome metabólico vs enfermedad cardiovascular” en pacientes con cáncer de próstata

En vista de todas las alteraciones, innumerables dudas surgieron con relación a la seguridad y a los potenciales riesgos cardiovasculares inherentes al bloqueo. Estadísticas de la década pasada ya mostraban que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los pacientes con cáncer de próstata sometidos al bloqueo y que esas tasas son mayores que en la población general<sup>24</sup>.

Recientemente, surgieron tres publicaciones que serán analizadas a continuación, las cuales sugieren fuertemente el aumento de la mortalidad cardiovascular y la frecuencia de infarto de miocardio (IM) no fatales en esta población.

El primero fue realizado por Keating et al<sup>25</sup>, un estudio de observación con una población de más de 73.000 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado. De ese total, 36% fueron sometidos al bloqueo con agonistas de GNRH, y 6,9%, por medio de orquiectomía. Después de seguimiento medio de 4,6 años, se constató que el uso de agonistas de GNRH estaba asociado al aumento de 44% del riesgo de desarrollo de diabetes, 11% de infarto de miocardio y 16% de muerte súbita. La orquiectomía, a su vez, fue asociada a aumento de 34% del riesgo de diabetes y no de las enfermedades cardiovasculares.

Otro estudio fue publicado por Tsai et al<sup>26</sup>, que, al analizar más de 1.000 pacientes sometidos a bloqueo androgénico, observaron una incidencia acumulativa de muerte cardiovascular en cinco años de 5,5% en aquellos con más de 65 años de edad. Esa incidencia fue significativamente menor para pacientes sin bloqueo, con riesgo de 2,0%, y para aquellos con menos de 65 años, con 3,6% de riesgo.

Es importante destacar que esos estudios presentan limitaciones, principalmente por ser retrospectivos, por lo tanto, sin capacidad para controlar otros factores de riesgo cardiovasculares. Aun así, la diferencia de mortalidad entre los grupos es muy significativa y sugiere un papel del bloqueo en esa diferencia.

El tercer y más reciente estudio fue publicado por D'Amico et al<sup>27</sup>, que analizaron la influencia del bloqueo en la frecuencia y en el tiempo de desarrollo de IM fatal. Ese estudio fue realizado con base en el análisis retrospectivo combinado de los resultados de tres ensayos randomizados con bloqueo androgénico y radioterapia, publicados en Australia, en Canadá y en los Estados Unidos. Se observó aumento en la incidencia acumulativa de IM fatal en pacientes con más de 65 años, que recibieron bloqueo por seis meses en relación a aquellos que no recibieron bloqueo. Pacientes que recibieron apenas tres meses de bloqueo tuvieron incidencia de IM semejante a aquellos sometidos a seis meses de bloqueo, sugiriendo que tres meses bastarían para causar efectos cardiovasculares deletéreos. Además de eso, la ocurrencia de IM fatal en los pacientes sometidos a bloqueo también fue más precoz que en los sin bloqueo.

### Conclusión

A pesar de la potencial limitación de la presente revisión que restringió la bibliografía a la base de datos del Medline, es cada vez más evidente que esa modalidad de tratamiento acarrea una serie de efectos colaterales importantes como diabetes, dislipidemia, síndrome metabólico y enfermedad arterial coronaria, inclusive con aumento de los índices de infarto fatal y de la mortalidad cardiovascular. Por tanto, a pesar de efectiva en el tratamiento de subgrupos específicos de pacientes con cáncer de próstata, la indicación debe ser siempre bastante criteriosa y individualizada, buscando tanto minimizar el impacto cardiológico como optimizar el beneficio oncológico. Es importante también resaltar que esos

pacientes deben ser monitoreados tanto por el urólogo como por el cardiólogo y deben ser evaluados de forma rutinaria, procurando el diagnóstico y tratamiento precoces de los potenciales efectos adversos cardiovasculares.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de post grado.

## Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57 (1): 43-66.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2008 / Incidência de câncer no Brasil. [Acesso em 2010 jan 10]. Disponível em [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=1794](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1794).
3. Patrick C, Theodore L, Mario A. Localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357 (26): 2696-705.
4. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003.
5. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293-7.
6. Limonta P, Montagnani M, Moretti M. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10 (4): 709-20.
7. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Review. JAMA.* 2005; 294 (2): 238-44.
8. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000; 132 (7): 566-77.
9. Tayek JA, Heber D, Byerley LO, Steiner B, Rajfer J, Swerdloff RS. Nutricional and metabolic effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Metabolism.* 1990; 39 (12): 1314-9.
10. Basaria S, Lieb J 2nd, Tang AM, Deweese T, Carducci M, Eisenberger MJ, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56 (6): 779-86.
11. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (2): 599-603.
12. Braga-Basaria M, Muller DC, Carducci MA, Dobs AS, Basaria S. Hiperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen deprivation therapy. *Cancer.* 2006; 106 (3): 581-8.
13. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockage for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (4): 1305-8.
14. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, 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): 4261-7.
15. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14 (3): 226-34.
16. Makhsida N, Sha J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol.* 2005; 174 (3): 827-34.
17. De Souza JA, Vindis C, Hansel B, Nègre-Salvayre A, Serrano Jr CV, et al. Metabolic syndrome features small, apolipoprotein A-I-poor, triglyceride-rich HDL3 particles with defective anti-apoptotic activity. *Atherosclerosis.* 2008; 197 (1): 84-94.
18. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [Access in 2009 Dec 13]. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic\\_syndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf).
19. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (supl 1): 1-19.
20. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, Majnu J, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2004; 24 (24): 3979-83.
21. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14 (3): 247-54.
22. Lee H, McGovern K, Finkelstein JS, Smith MR. Changes in bone mineral density and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma. *Cancer.* 2005; 104 (8): 1633-7.
23. Lage MJ, Barber BL, Markus RA. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer. *Urology.* 2007; 70 (6): 1104-8.
24. Brown BW, Brauner C, Minotte MC. Non-cancer deaths in white adult cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 979-87.
25. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (27): 4448-56.
26. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99 (20): 1516-24.
27. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (17): 2420-5.