



Revista Urología Colombiana

ISSN: 0120-789X

urologíacolombiana@elsevier.com

Sociedad Colombiana de Urología

Colombia

Cadavid, Eduard; Fernández, Nicolás

Un enfoque integral para el manejo sobre la salud ósea en hombres con cáncer de
próstata que reciben terapia de privación androgénica

Revista Urología Colombiana, vol. 26, núm. 3, septiembre-diciembre, 2017, pp. 208-213

Sociedad Colombiana de Urología

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149153548009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Un enfoque integral para el manejo sobre la salud ósea en hombres con cáncer de próstata que reciben terapia de deprivación androgénica



Eduard Cadavid^a y Nicolás Fernández^{b,*}

^a Médico interno, Pontificia Universidad Javeriana, Semillero de investigación en Urología y Genética, Bogotá, Colombia

^b Md, PhD. Urología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Recibido el 23 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 30 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Terapia de
deprivación
androgénica;
Osteoporosis;
Bifosfonatos

Resumen

Introducción y objetivos: La terapia de deprivación androgénica está indicada para los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, también forma parte del tratamiento sistémico cuando hay evidencia de enfermedad diseminada al combinarse con agentes quimioterapéuticos. Aunque su uso ha disminuido la mortalidad relacionada con la enfermedad, su empleo prolongado aumenta el riesgo de presentar osteoporosis, fracturas, diabetes tipo 2 y el riesgo cardiovascular, entre otros. Estos efectos adversos afectan negativamente la calidad de vida del paciente tanto física como psicológicamente. Muchos estudios han evaluado diferentes intervenciones para contrarrestar los efectos adversos causados por esta terapia, pero son pocos los que se concentran en cómo combatir los efectos sobre el metabolismo óseo. El objetivo del artículo es analizar y encontrar en la literatura científica las diferentes estrategias que hay para disminuir las complicaciones a nivel óseo en estos pacientes.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed, Scopus, Science Direct, con los siguientes términos MeSH: «cáncer de próstata» con «osteoporosis», «hormonoterapia», «ADT deprivación de andrógenos», «fractura», «densidad ósea», «pérdida ósea», «supresión de andrógenos agonistas de la GnRH», y «análogo de LHRH».

Resultados: *Cambios en el estilo de vida:* La fatiga es un síntoma que se presenta en el 66% de los pacientes y está asociado a una disminución del movimiento voluntario, por lo que las intervenciones se centran en contrarrestar este efecto adverso por medio de actividad física vigilada. Las intervenciones con esquemas de entrenamiento presentan un progreso en la ganancia muscular, fatiga y percepción de bienestar; sin embargo, los efectos sobre el metabolismo óseo no son muy claros. *Terapia farmacológica:* Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la remodelación ósea mediada por los osteoclastos. Su uso es pertinente si el riesgo de fractura por osteoporosis a 10 años es mayor del 20% (riesgo alto). Los resultados de múltiples estudios

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: draude625@hotmail.com (N. Fernández).

indican que el ácido zoledrónico, el alendronato y el pamidronato pueden reducir el riesgo de fracturas a largo plazo en los pacientes que reciben terapia de privación androgénica para cáncer de próstata.

Conclusiones: La información actual indica que las intervenciones farmacológicas producen un mayor impacto en el sistema óseo que las intervenciones en el estilo de vida. Aunque la percepción de bienestar y el estado mental se aumentan con los entrenamientos y cambios dietéticos, los fármacos tienen una mayor efectividad frente a la densidad mineral ósea y en la disminución de las hormonas de recambio óseo. No hay una guía de manejo en la que se evidencie claramente el nivel de evidencia y las líneas de tratamiento para estas complicaciones. Lo que se busca con investigaciones futuras es poder sintetizar la información para un uso práctico y adecuado.

© 2017 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Prostate cancer;
Androgen deprivation
therapy;
Osteoporosis;
Bisphosphonates

A comprehensive approach for bone health management in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy

Abstract

Introduction: Androgen deprivation therapy is indicated in patients with locally advanced prostate cancer. Although its use has led to a decrease in the disease related mortality, its long term use increases the risk of osteoporosis, fractures, type 2 diabetes and cardiovascular disease, among others. These adverse effects have a negative effect on the quality of life of the patient, both physically and emotionally. Many studies have evaluated the different management options in order to decrease the adverse effects of androgen deprivation therapy, but there are few that focus on how to combat the effects on bone metabolism. The aim of our study is to analyse the evidence, and search for different strategies in the literature in order to decrease the bone complications in these patients.

Materials and methods: A search was made in PubMed, Scopus, and Science Direct using the following MeSH terms: "prostate cancer", "osteoporosis", "hormone therapy", "ADT androgen deprivation", "fracture", "bone density", "bone loss", "androgen deprivation with GnRH agonist" and "LHRH agonists".

Results: *Changes in lifestyle:* Fatigue is a symptom presented in 66% of patients and is associated with a decrease in voluntary movement; thus these interventions focus on decreasing the adverse effect with monitored physical activity. Interventions with training schemes show progress in muscle gain, fatigue, and welfare perception. Nevertheless, the effects on bone metabolism are not so clear. *Drug therapy:* Bisphosphonates are potent inhibitors of bone remodelling, mediated by osteoclasts. Their use is relevant if the risk of osteoporotic fracture to 10 years is greater than 20% (high risk). The results of multiple studies suggest that zoledronic acid, alendronate, and pamidronate can decrease the long term risk of fractures in patients with androgen deprivation therapy.

Conclusions: Current information suggests that drug therapy has a greater impact on the bone system than lifestyle interventions. Nevertheless, the welfare perception and mental state increase with training schemes and dietary changes, but bisphosphonates have a greater effect on bone mineral density, and decreases bone remodelling hormones. There is no management guide in which there is a clear level of evidence, or a guide to managing these complications. It is important that we can synthesize information from future studies for its practical and adequate use.

© 2017 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La terapia de privación androgénica (TDA) es la castración química por medio de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Es comúnmente utilizada para el cáncer de próstata localmente avanzado, o como

terapia adyuvante en pacientes candidatos a prostatectomía radical con ganglios pélvicos positivos, enfermedad localmente avanzada y enfermedad localizada¹, tanto en terapia primaria como en conjunto con otras intervenciones terapéuticas². El tratamiento quirúrgico también es una opción, es costo efectivo y disminuye los niveles de

testosterona circulante rápidamente, sin embargo es un procedimiento irreversible y que tiene una carga psicológica significativa para el paciente³.

Se estima que cerca del 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata serán tratados con TDA en algún punto de la enfermedad después del diagnóstico⁴. Aquellos que estén cursando un tratamiento convencional de largo plazo pueden estar en riesgo de presentar los efectos adversos de esta terapia, incluyendo oleadas de calor, disfunción eréctil, disminución de la libido y aumento del riesgo cardiovascular, entre otros.

Los efectos adversos a nivel óseo derivados de la TDA son de vital importancia porque aumentan el riesgo de fracturas⁵, lo que lleva a un incremento de la mortalidad⁶. La tasa de mortalidad en pacientes mayores de 75 años que presentan fractura de cadera es del 30% sin tratamiento⁷. Por ende, es de vital importancia prevenir estas complicaciones y disminuir la consecuente morbilidad que traen consigo.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre las estrategias existentes, farmacológicas y no farmacológicas, para disminuir las comorbilidades sobre el metabolismo óseo que aumentan el riesgo de fractura y mortalidad de los pacientes con cáncer de próstata en manejo con TDA.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura con el fin de identificar los artículos relacionados con los efectos adversos óseos asociados con TDA. Se utilizaron las citas indexadas en «Science Citation Index» de «Thompson Reuters» en la subdivisión «Web of Science Core Collection» (consultada el 10 de noviembre de 2015). Los términos MeSH utilizados fueron «*androgen deprivation therapy*», «*prostate cancer*» y «*bone metabolism*». Se seleccionaron las categorías «*urology*» y «*hormone therapy*». Finalmente, se seleccionó el comando para identificar los artículos más citados; se escogieron 33 artículos durante el periodo de 2012 a 2014. Los artículos fueron consultados y revisados usando PubMed. Luego de tener la selección, se realizó una búsqueda en PubMed y en Scopus. Esta segunda búsqueda se llevó a cabo con los términos MeSH: «*androgen antagonists*», «*bone density conservation*», «*gonadotropin relasing hormone*» y «*prostatic neoplasm*»; se limitó la investigación por lenguaje. Posteriormente, se realizó una búsqueda en Scopus con las palabras clave: «*prostate cancer AND ADT AND osteoporosis*» limitando a 5 años, y que incluyeran los términos «*biphosphonates*», «*zolendronic acid*», «*calcium*», «*vitamin D*», «*alendronic acid*», «*bone density conservation*» y «*denosumab*».

Discusión

Cambios en el estilo de vida

El uso de la TDA para el cáncer avanzado de próstata ha incrementado conforme al aumento del diagnóstico de dicha enfermedad. Aunque el uso de la hormonoterapia ha disminuido la mortalidad específica relacionada con la enfermedad⁸, el tratamiento prolongado genera una serie

de efectos adversos considerables. Los cambios en el estilo de vida pueden desempeñar un papel importante para manejar las consecuencias de la terapia prolongada y disminuir las comorbilidades.

El ejercicio supervisado por terapeuta/fisiatra tiene como meta cumplir unos objetivos de rehabilitación y de curación. Este tipo de rutina ha demostrado mejor eficacia que el ejercicio no supervisado⁹ para disminuir los efectos adversos producidos por la TDA.

La fatiga es un síntoma que se presenta en el 66% de los pacientes y está asociado a una disminución del movimiento voluntario, por lo que las intervenciones se centran en contrarrestar este efecto adverso¹⁰. La evidencia indica que el entrenamiento físico puede ser efectivo para disminuir la fatiga en los pacientes mediante ejercicio de resistencia¹⁰. Bourke et al. demostraron que la fatiga disminuyó al final de la intervención durante 12 semanas en comparación con el punto de partida, presentando una diferencia significativa ($p=82$) frente al grupo control (intervalo de confianza al 95%: 2,7-7,9)¹¹. El aumento en la composición muscular, tanto en el tren superior como el inferior, cuando se realizaron ejercicios de resistencia con intensidad curativa paliativa fue evidente¹². Al ganar masa muscular los pacientes disminuyen el riesgo de caídas y asimismo el riesgo de fracturas. Al interrogar a los pacientes 3-6 meses después de participar en los programas de ejercicio, la mayoría refirió que el estar rodeado de otros que padecían la misma situación resultaba consolador, y en la misma medida, estar alejados momentáneamente de sus esposas y el hogar era beneficioso, ya que disminuía el temor a la recurrencia y las sensaciones molestas relacionadas con los medicamentos, por lo que era evidente una mejoría física y mental¹³. Las intervenciones con esquemas de entrenamiento presentan un progreso en la ganancia muscular, fatiga y percepción de bienestar; sin embargo, los efectos sobre el metabolismo óseo no son muy claros.

Gardner et al. muestran 10 artículos donde se evalúan los beneficios del ejercicio en pacientes que están recibiendo TDA. Entre estos, solo uno reportó hallazgos acerca del impacto del ejercicio sobre la condición ósea, encontrando que la densidad mineral ósea (DMO) en cadera y/o en los huesos de todo el cuerpo no presentaba ningún cambio en una cohorte de 10 hombres luego de 20 semanas de entrenamiento de resistencia, llegando a la conclusión de que el ejercicio podía actuar como un atenuador de la TDA¹⁴.

Las guías de «The bone and mineral society» y «The urological society» de Australia y Nueva Zelanda¹⁵ exponen que al producirse una mejora en la fuerza y balance del paciente enfermo, disminuye su riesgo de caídas y por ende su riesgo de presentar fracturas.

La correlación que existe entre el ejercicio y los posibles beneficios para el sistema óseo se realiza por medio de asociaciones entre variables y resultados; sin embargo, no hay un estudio que nos permitan encontrar una relación directa. Un análisis más sistematizado fue realizado por Galvão et al., en donde se midió la cantidad de marcadores de reabsorción y formación ósea antes y después de los programas de entrenamiento, evaluando así a 10 pacientes luego de un programa de entrenamiento de 20 semanas en las que realizaron 40 sesiones de resistencia¹⁶. Se encontró un incremento en el TRACP5b un biomarcador de la reabsorción ósea, y un aumento de

la fosfatasa alcalina, mientras que la osteocalcina permaneció igual. Los resultados expuestos indican que después de las 20 semanas de entrenamiento existe un aumento de la reabsorción ósea, pero no hay un incremento paralelo en la formación de hueso. No obstante, los investigadores advierten que este fenómeno puede ser tanto por el ejercicio como por la misma terapia androgénica, y que el tiempo de exposición a la intervención (20 semanas), es muy corto para llegar a una conclusión. Por ello, permanece la duda sobre los efectos benéficos del ejercicio¹⁶.

Intervenciones farmacológicas

La prevalencia de osteoporosis es del 39% y de osteopenia del 41% en pacientes recién diagnosticados con cáncer de próstata. Adicional a estas altas prevalencias se le suma el hecho que durante el primer año de TDA se pierde alrededor del 5% de DMO⁵. Son estas razones por lo que el riesgo de fracturas y de mortalidad aumenta en estos pacientes¹⁷. Estos riesgos se incrementan con el número de dosis de GnRH administradas en el primer año.

La densitometría ósea es la prueba de oro para diagnosticar osteoporosis tanto en hombres como en mujeres. Una puntuación DXA T de la columna lumbar, el cuello femoral, o cadera total inferior o igual a $-2,5$ es consistente con la osteoporosis; una puntuación T entre -1 y $-2,5$ se considera una baja masa ósea (osteopenia)¹⁷. La asociación de osteoporosis de Canadá recomienda la prueba de DMO para todos los hombres mayores de 65 años y para los más jóvenes con factores de riesgo de fractura, incluyendo el uso de medicamentos de alto riesgo tales como TDA¹⁸.

Bifosfonatos: Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la remodelación ósea mediada por los osteoclastos. Se unen al esqueleto por prolongados periodos de tiempo. Cuando se discontinúa el tratamiento el medicamento pueden seguir haciendo efecto por años¹⁹.

¿Cuándo hay que implementar tratamiento? En el metaanálisis de Lee et al. indican que el tratamiento es pertinente si el riesgo de fractura por osteoporosis a 10 años es mayor del 20% (riesgo alto) utilizando la herramienta FRAX canadiense¹⁷. En la revisión realizada por Nguyen et al. se recomienda que el tratamiento con bifosfonatos según «the national comprehensive cancer network guidelines» debe iniciar cuando hay un riesgo de fractura de cadera mayor al 3%, basado en el algoritmo de evaluación de riesgo de la OMS²⁰.

En el metaanálisis de Serpa Neto et al., con un total de 15 artículos (2.634 participantes) incluidos, se evaluaron los siguientes fármacos: ácido zoledrónico, alendronato, clodronato, pamidronato y neridronato. La terapia con bifosfonatos mostró un efecto sustancial en la prevención de fracturas (RR=0,80; p=0,005) y en la osteoporosis (RR=0,39; p=0,00001). El ácido zoledrónico mostró el mejor número necesario a tratar, en comparación con el placebo, en relación con las fracturas y la osteoporosis (número necesario a tratar=14,9 y 2,68 respectivamente). La diferencia entre bifosfonatos frente a placebo en la columna lumbar y cuello femoral con el resultado de la DMO fue $5,18 \pm 3,38\%$ y $2,35 \pm 1,16\%$, respectivamente²¹.

En el estudio aleatorizado controlado de Smith et al. se administraron 100 ml de solución salina al 0,9% durante 15 min cada 3 meses al grupo control (51 pacientes), mientras que al grupo intervención se le agregaron a la mezcla 4 mg de ácido zoledrónico (55 pacientes). Bajo este esquema se encontró que la media de la DMO en columna lumbar aumentó un 5,6% en el grupo que recibía ácido zoledrónico, mientras que en el grupo que recibía placebo disminuyó un 2,2% (diferencia media 7,8%; intervalo de confianza al 95%: 5,6-10%, p=0,001). Lo mismo pasaba en fémur y en cadera²².

En el estudio de Smith et al. se asignaron aleatoriamente 47 pacientes mayores de 65 años con cáncer de próstata avanzado o recurrente sin metástasis ósea, para recibir leuprolide vs. leuprolide más pamidronato 60 mg por vía intravenosa cada 12 semanas. Se realizó seguimiento de la DMO de columna lumbar, cadera, fémur con absorciometría dual con rayos X, y densidad trabecular de vértebras con tomografía computarizada cuantitativa. Se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en los cambios medios en la DMO a las 48 semanas en la columna lumbar (p<0,001), trocánter (p=0,003) y cadera total (p=0,005). De esta forma el estudio concluye que el pamidronato disminuye la pérdida de masa ósea en pacientes que están recibiendo TDA²³.

Taneja et al. en un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, seleccionaron a pacientes que estuvieran en tratamiento con 30 mg de acetato de leuprolide por vía intramuscular cada 4 meses. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 70 mg de alendronato por vía oral una vez por semana versus placebo. Los cambios en la DMO (en la columna lumbar y cadera total), marcadores y hueso se evaluaron luego de un año. Ciento ochenta y seis pacientes fueron asignados al azar entre el alendronato y el placebo (n=102 y n=84, respectivamente). El grupo tratado con alendronato demostró un incremento de la DMO media del 1,7% en comparación con $-1,9\%$ en el grupo placebo (p=0,0001). El alendronato también aumentó la DMO en la cadera en comparación con el placebo. La fosfatasa alcalina específica del hueso disminuyó a una mediana del 2,25% en el grupo tratado con alendronato y aumentó una media del 3,12% en el grupo placebo, independientemente de centro o fosfatasa alcalina específica del hueso línea de base (p=0,0001). El estudio demostró que la dosis oral semanal de alendronato previno la pérdida de DMO, disminuyó la tasa de reabsorción ósea en el paciente que inicia TDA, dando como resultado aumento de la masa ósea²⁴.

Se sabe que existe una relación inversa entre la DMO y el riesgo de fractura en hombres. Estos resultados indican que el ácido zoledrónico, el alendronato y el pamidronato pueden reducir el riesgo de fracturas a largo plazo en los pacientes que reciben TDA para cáncer de próstata. Esto es benéfico porque disminuye las comorbilidades y tiene un impacto positivo sobre la mortalidad del paciente.

Conclusiones

La salud ósea es un problema de vital importancia en el tratamiento de los hombres diagnosticados con cáncer de

próstata que reciben TDA. El principal inconveniente es el alto riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas. Las guías y planes de manejo en el contexto de un paciente que está recibiendo TDA no son muy claros y no hay líneas de tratamiento disponibles. Aunque hay herramientas como el FRAX canadiense que evalúa el riesgo de fractura a 10 años para guiar la intervención farmacológica, no existe un consenso claro y conciso sobre las intervenciones farmacológicas y mucho menos para las intervenciones no farmacológicas como los cambios en el estilo de vida.

La información actual indica que las intervenciones farmacológicas producen un mayor impacto en el sistema óseo que las intervenciones en el estilo de vida. Aunque la percepción de bienestar y el estado mental se aumentan con los entrenamientos y cambios dietéticos, los fármacos tienen una mayor efectividad frente a la DMO y disminución de las hormonas de recambio óseo. No hay una guía de manejo en la que se evidencie claramente el nivel de evidencia y las líneas de tratamiento para estas complicaciones. Lo que se busca con investigaciones futuras es poder sintetizar la información para un uso práctico y adecuado.

Conflictos de intereses

Los autores niegan conflicto de intereses

Bibliografía

1. Arroyo-Kuribreña JC, Soto-Vega E, Muñoz-Pérez M, Contreras JM, Varela-Cabrera JA. Bloqueo androgénico en cáncer de próstata: revisión de la literatura. *Rev Mex Urol*. 2012;72:182–96.
2. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: Evidence-based management of side effects. *BJU Int*. 2013;111:543–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11774.x>.
3. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2927–41, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.04.579>.
4. Bourke L, Kirkbride P, Hooper R, Rosario AJ, Chico TJ, Rosario DJ. Endocrine therapy in prostate cancer: Time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness? *Br J Cancer*. 2013;108:9–13, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.523>.
5. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:154–64.
6. Wong KW, Ma WK, Wong CW, Wong MH, Tsang CF, Tsu HL, et al. Impact of skeletal-related events on survival in patients with metastatic prostate cancer prescribed androgen deprivation therapy. *Hong Kong Med J*. 2015;22:106–15, <http://dx.doi.org/10.12809/hkmj144449>.
7. Basaria S, Lieb JJ2nd, Tang AM, DeWeese T, Carducci M, Eisenberger M, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol*. 2002;56:779–86.
8. Bourke L, Doll H, Crank H, Daley A, Rosario D, Saxton JM. Lifestyle intervention in men with advanced prostate cancer receiving androgen suppression therapy: A feasibility study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:647–57, <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1143>.
9. Baumann FT, Zopf EM, Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients—a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2012;20:221–33, <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1271-0>.
10. Stone P, Hardy J, Huddart R, A'Hern R, Richards M. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *Eur J Cancer*. 2000;36:1134–41, [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(00)).
11. Bourke L, Gilbert S, Hooper R, Steed LA, Joshi M, Catto JW, et al. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: A randomised controlled trial. *Eur Urol*. 2014;65:865–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.040>.
12. Segal RJ. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:1653–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.09.534>.
13. Bourke L, Sohanpal R, Nanton V, Crank H, Rosario DJ, Saxton JM. A qualitative study evaluating experiences of a lifestyle intervention in men with prostate cancer undergoing androgen suppression therapy. *Trials*. 2012;13:208, <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-13-208>.
14. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: A systematic review. *J Clin Oncol*. 2014;32:335–46, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.49.5523>.
15. Volume M. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Guidel Med J Aust Med J Aust*. 2011;194:25–729. Disponible en: www.mja.com.au.
16. Galvão DA, Nosaka K, Taaffe DR, Peake J, Spry N, Suzuki K, et al. Endocrine and immune responses to resistance training in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11:160–5.
17. Lee CE, Leslie WD, Czaykowski P, Gingerich J, Geirnaert M, Lau YKJ. A comprehensive bone-health management approach for men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Curr Oncol*. 2011;18:e163–72.
18. Rhee H, Gunter JH, Heathcote P, Ho K, Stricker P, Corcoran NM, et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. *BJU Int*. 2015;115 Suppl 5:3–13, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12964>.
19. Brown J, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung A. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. *Can Fam Physician*. 2014;60:324–33.
20. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*. 2015;67:825–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>.
21. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012;15:36–44, <http://dx.doi.org/10.1038/pcan.2011.4>.
22. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:2008–12, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95>.

23. Smith MR, McGovern FJ, Zietman a L, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:948–55, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010845>.
24. Taneja SS. Re: A Phase 3, Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study of Oral Weekly Alendronate for the Prevention of Androgen Deprivation Bone Loss in Nonmetastatic Prostate Cancer: The Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and L. *J Urol*. 2013;189:1714, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.075>.