

EFICACIA DEL RADIOFÁRMACO ^{153}Sm -EDTMP EN DOLOR Y METÁSTASIS ÓSEA

DANIELA GUERRA DE BERRIZBEITIA, CLEMENTINA LONGO DE PARDEY, LIGIA ARRECHEDERA, NÉSTOR SÁNCHEZ, ITZA CONTRERAS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE RADIOFÁRMACOS CEIDRAF. FACULTAD DE FARMACIA. UCV. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. CLÍNICA ATTÍAS. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: En el laboratorio del Centro de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos de la Universidad Central de Venezuela se desarrolló método de preparación, en sistema cerrado y a temperatura ambiente, del radiofármaco ^{153}Sm -EDTMP, para ser administrado por vía endovenosa como radioterapia sistémica metabólica, con la finalidad de aliviar el dolor crónico asociado a la enfermedad metastásica ósea. **MÉTODOS:** Con la finalidad de evaluar la eficacia del tratamiento se diseñó un protocolo clínico, el cual fue aprobado por el Comité de Bioética. De acuerdo con este protocolo se seleccionaron 15 pacientes con diagnóstico comprobado de metástasis óseas y manifestación de dolor. A todos se les administró una primera dosis de 1 mCi/kg del radiofármaco y solamente 4 de estos recibieron después de tres meses segunda dosis igual de 1 mCi/kg cada uno. Se llevaron registros semanales del alivio del dolor, calidad de vida del paciente y el uso de analgésicos. **RESULTADOS:** Los resultados demuestran que con cada administración del radiofármaco ^{153}Sm EDTMP, se produce un significativo alivio del dolor, disminuye el uso de analgésicos y mejora la calidad de vida del paciente. **CONCLUSIONES:** ^{153}Sm -EDTMP preparado en nuestra facultad, constituye una alternativa válida y viable, en virtud de su disponibilidad y accesibilidad, para el tratamiento paliativo del dolor en la enfermedad metastásica ósea. La aplicación del protocolo clínico diseñado para la evaluación del radiofármaco ^{153}Sm -EDTMP en la terapia de la enfermedad metastásica ósea ha permitido confirmar su eficacia en estos casos clínicos.

PALABRAS CLAVE: Dolor óseo, metástasis óseas, radiofármaco, radioterapia metabólica

SUMMARY

OBJECTIVE: In the Venezuelan Central University, Radiopharmaceuticals Research and Development Center laboratory has been developing a method of prepared and to obtain, in a close system and in ambient temperature a ^{153}Sm -EDTMP radiopharmaceutical for use in vein administration by metabolic systemic radiotherapy to relieve the chronic pain related with patients with bone metastases disease. **METHODS:** With the finally to evaluate effectiveness, of the clinical protocol was designed, it was approved by the Caracas University Hospital Bioethical Committee. According to this protocol 15 patients were selected with bone metastases disease diagnoses, all of them manifested bone pain. All the patients received a first dose (1 mCi/kg) of the radiopharmaceutical, 3 months later only 4 of the patients received a second treatment with an equal dose (1 mCi/kg) each one. It was registered weekly reports in three different scales the pain relief, the quality life and the analgesics use. **RESULTS:** The results show that with each dose administered of the radiopharmaceutical ^{153}Sm EDTMP a significant pain relief is achieved, the use of analgesics decrease and therefore the patient's life quality improves. **CONCLUSION:** ^{153}Sm EDTMP prepared in our university center constitute a good valid and viable alternative, for his facile access and use for the palliative treatment in the metastases bone diseases. The application of this clinical protocol, for evaluation of ^{153}Sm EDTMP radiopharmaceutical, in the therapy of the bone metastases diseases, let us to confirm the role and his efficacy in these cases.

KEY WORDS: Bone pain, bone metastases, radiopharmaceutical, metabolic radiotherapy.

Recibido 05/06/2006 Revisado 03/07/2006
Aceptado para publicación 20/11/2006

Correspondencia: Dra. Daniela Guerra.
Facultad de Farmacia. UCV. Ciudad Universitaria,
UCV. Los Chaguaramos, Caracas, Venezuela.
E-mail: daniela3766@supercable.net.ve

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con cáncer, el crecimiento del tumor desde la lesión primaria, por vía hematológica y con infiltración ósea, da lugar a la etapa conocida como enfermedad metastásica ósea. Esta enfermedad tiene su origen, principalmente, en cáncer primario de próstata y de mama y, en menor proporción, de tiroides, pulmón, colon y riñón. La aparición de la enfermedad metastásica ósea generalmente implica un pronóstico terminal, y el dolor es el síntoma más terrible para el paciente.

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (I.A.S.P), el dolor es “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión hística presente o potencial o descrita en términos de la misma”. Así, se acepta el componente emocional y subjetivo de este síntoma y se entiende el mismo como un hecho fisiológico, emocional, cognitivo y social⁽¹⁾. El dolor puede ser agudo o crónico, según su relación temporal, y está asociado, respectivamente, con un trauma o una cirugía y con una enfermedad crónica degenerativa como el cáncer o la enfermedad metastásica ósea. Para esta última, existen varias modalidades de tratamiento del dolor, las cuales pueden utilizarse solas o combinadas⁽²⁾. Entre estas modalidades está la radioterapia, cuyo éxito se mide por la capacidad de proporcionar la máxima dosis de radiación al tumor, con el menor daño posible al tejido normal que lo rodea. Este es el tratamiento de elección para reducir o eliminar el dolor causado por metástasis solitarias, que constituyen sitios dolorosos puntuales⁽³⁾. Sin embargo, cuando existe una metástasis solitaria localizada muy cerca de órganos de elevada radiosensibilidad, tales como hígado y pulmón, o cuando existen metástasis dolorosas múltiples, la aplicación de la radioterapia implica un riesgo muy elevado de radiotoxicidad⁽⁴⁾, la cual induce

una mielosupresión, de severidad variada^(5,6). Para estos casos existe otra modalidad de tratamiento radioterapéutico: la radioterapia metabólica sistémica, en la cual se emplean fuentes abiertas de radiación bajo la forma de radiofármacos portadores de radionucleidos emisores de radiación beta. Esta radiación tiene una energía lo bastante elevada como para destruir las células y tejidos con los cuales interacciona; pero un alcance corto, lo cual limita su acción al sitio en el cual se localiza el radiofármaco después de su aplicación, sin causar daño importante a los tejidos normales que rodean la lesión. Podríamos considerar este hecho en términos de selectividad en la absorción de la radiactividad por el tejido neoplásico maligno. Adicionalmente, la localización selectiva del radiofármaco en todos los sitios involucrados en la enfermedad, permite el tratamiento con una dosis única, repetible cada 3 a 4 meses, lo cual reduce el grado de radiotoxicidad e incrementa la acción terapéutica⁽⁷⁾. Los radionucleidos emisores beta de mayor utilidad para la radioterapia sistémica de la enfermedad metastásica ósea son fósforo-32 (³²P), renio-186 (¹⁸⁶Re), estroncio-89 (⁸⁹Sr), y samario-153 (¹⁵³Sm)⁽⁸⁻¹⁰⁾. Es importante destacar que, hasta hoy, no existe evidencia documentada que establezca la superioridad de alguno de ellos con relación a los otros, en cuanto a la capacidad para la reducción del dolor; sin embargo, es posible establecer ventajas y desventajas entre ellos, con base en la radiotoxicidad asociada a su empleo, fundamentalmente la mielosupresión⁽¹¹⁻¹⁵⁾. En este sentido, el fósforo-32 manifiesta una mielosupresión superior a la del estroncio-89, éste una superior a la del renio-186 y este último mayor que la del 153-Samarium⁽¹⁶⁾.

El ¹⁵³Sm es el emisor de partículas beta de energía más baja entre los radionucleidos ensayados en el tratamiento de la enfermedad metastásica ósea (0,81 MeV); lo cual, sumado a una vida media relativamente corta (46 h), permite ubicarlo como el menos radiotóxico de

dichos radioisótopos. Por otra parte, su química permite combinarlo con diversos compuestos orgánicos para formar complejos de coordinación, que han conducido al diseño de radiofármacos con un alto grado de selectividad en su localización en el tejido metastático óseo. En este sentido se desarrolló la investigación en la búsqueda de compuestos del tipo fosfatos y fosfonatos que formarán compuestos estables con el 153-Samarium. La investigación desarrollada condujo a la escogencia del 153Sm-EDTMP por resultar este el complejo con mayor estabilidad *in vivo* e *in vitro*, excelente biolocalización, alta captación ósea (proporcional al grado de extensión de la metástasis), elevada relación entre la captación en el tejido tumoral y el sano, baja concentración y rápida depuración sanguínea, ninguna captación en tejido blando y baja mielotoxicidad (supresión temporal, de 2 a 4 semanas, de la cuenta de leucocitos y plaquetas)⁽¹⁷⁾. Por otra parte los estudios clínicos con 153-Sm-EDTMP adelantados por un numeroso grupo de investigadores, han generado diferentes protocolos clínicos, lo que permite que hoy podamos disponer de una amplia experiencia documentada en esta materia⁽¹⁸⁻²²⁾. Los resultados de estos estudios sitúan la eficacia del 153Sm-EDTMP en el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con enfermedad metastásica ósea, entre el 65 % y el 90 %. El control del dolor es sustancial entre el 70 % y el 85 % y, cuando la dosis ha sido adecuadamente alta para las lesiones individuales de metástasis, se ha reportado eliminación completa del dolor entre el 30 % y el 50 % de los pacientes. Los efectos mielotóxicos de este radiofármaco son transitorios y se revierten espontáneamente en aproximadamente 4 semanas y, hasta la fecha, no existen reportes de efectos colaterales tardíos. Estos hallazgos parecen indicar que la radioterapia metabólica con 153Sm-EDTMP constituye un tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de la enfermedad metastásica ósea. Adicionalmente su eficacia ha dado paso

al estudio para su aplicación terapéutica en el tratamiento de osteosarcomas inoperables, como parte de terapias multimodales en las cuales se combina, esta radioterapia metabólica, con quimioterapia y radioterapia externa⁽²³⁾.

Este radiofármaco producido en el país es poco conocido, este trabajo pretende contribuir a la divulgación, de su empleo para el tratamiento de la enfermedad metastásica ósea y poner a su disposición el radiofármaco elaborado de acuerdo a los principios establecidos por las buenas prácticas radiofarmacéuticas junto con el protocolo clínico para su aplicación, aprobado por la Comisión de Bioética del Hospital Universitario de Caracas⁽²⁴⁻²⁷⁾.

MÉTODOS

La preparación del radiofármaco 153Sm-EDTMP se realizó de acuerdo al método estandarizado en el Centro de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (CEIDRAF), de acuerdo con las exigencias de las buenas prácticas radiofarmacéuticas. Cada dosis del radiofármaco se preparó de manera individual y extemporáneamente. Se trabajó en sistema cerrado (a fin de evitar la dispersión del material radiactivo), sin calentamiento, con estricto control del pH de la solución y bajo campana de flujo laminar, preservando así la esterilidad del medicamento. El control de la calidad demostró que en todos los casos la pureza radioquímica del radiofármaco es superior al 99 %. La apirogenicidad de los productos fue certificada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, a través del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel," mediante el ensayo de endotoxinas bacterianas (LAL), dando un resultado inferior al límite establecido en la USP (LAL test = 175 UE/mL). La calidad del radiofármaco ha sido confirmada por los estudios de distribución biológica en ratas, demostrando su alta afinidad por el tejido óseo.

PROTOCOLO CLÍNICO

Para evaluar la eficacia del tratamiento con ^{153}Sm -EDTMP se diseñó y ejecutó un protocolo clínico piloto, el cual, se fundamenta en las evidencias del uso de estos radiofármacos para aliviar el dolor ocasionado por las metástasis osteoblásticas. Fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas. Este protocolo describe detalladamente los criterios de inclusión de los pacientes, el modo de administración del radiofármaco y la medición de los indicadores que determinan su eficacia: alivio del dolor, calidad de vida representada por la movilidad y uso de analgésicos. Además de todos los requisitos recomendados por la Comisión de Bioética tal como el consentimiento informado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

De acuerdo con los criterios de inclusión señalados en el protocolo, todos los pacientes seleccionados presentaron metástasis óseas múltiples, provenientes de cáncer de mama o próstata, previamente diagnosticadas a través de gammagrama óseo con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, con dolor en los sitios de mayor captación de material radiactivo. Asimismo, todos los pacientes tenían su función renal moderadamente conservada y no habían recibido, en un período menor de tres meses radioterapia ni quimioterapia mielosupresora. Los estudios de laboratorio confirmaron que todos tenían los niveles de hemoglobina en más de 10 g/dL, los leucocitos en más de 4 000/ μL y un mínimo de 100 000 plaquetas/ μL . Los niveles de creatinina y de bilirrubina fueron de 2,0 mg/dL o menores.

ADMINISTRACIÓN DEL RADIOFÁRMACO

El ^{153}Sm -EDTMP se administró en el Servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Caracas. De acuerdo con las indicaciones del protocolo, los pacientes se prepararon desde la noche anterior

a la administración con hidratación oral y luego, inmediatamente antes de la administración del radio fármaco, recibieron hidratación por vía endovenosa. La dosis de ^{153}Sm -EDTMP (1,0 mCi/kg) se diluyó en 100 mL de solución fisiológica y se administró en vena periférica, durante un tiempo aproximado de 30 minutos. Posteriormente, se prosiguió la hidratación por 30 minutos más. La hidratación es una precaución para minimizar la irradiación de la vejiga y de las gónadas, ya que más del 60 % de la actividad administrada se excreta por la orina las primeras 5 horas posinyección. Los pacientes se mantuvieron en el hospital durante las primeras 5 horas posinyección a fin de recolectar la orina, para el control de la actividad eliminada en ella. Luego de este tiempo, los pacientes regresaron a sus casas sin recomendaciones especiales, salvo mantener una dieta blanda y consumir abundantes líquidos durante las primeras 48 horas postratamiento.

EVALUACIÓN DE LA FIJACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DEL MATERIAL RADIOACTIVO

La adquisición de las imágenes gamma-gráficas se realizó a las 6 horas posinyección y consistió en una exploración de cuerpo entero, a fin de verificar la distribución correcta del radiofármaco, y comparar con las imágenes previas realizadas con el radiofármaco de diagnóstico ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP).

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES MEDIANTE TRES ESCALAS: ALIVIO DEL DOLOR, MOVILIDAD DEL PACIENTE Y USO DE ANALGÉSICOS

El control según el protocolo, consistió en llevar registro en tres escalas diferentes: escala del alivio del dolor, índice de Karnofsky que mide calidad de vida y esta se enfocó principalmente a la capacidad de moverse el paciente y una tercera escala que corresponde al uso de analgésicos clasificándolos en opioides y no opioides y la frecuencia de su utilización.

Tanto la intensidad del dolor, la movilidad y el uso de analgésicos opiáceos en los pacientes bajo estudio ha sido registrado durante los quince días anteriores a la aplicación del tratamiento y durante los tres meses posteriores al mismo. Se mantuvo el control médico del paciente durante tres meses, evaluando semanalmente su condición general, fundamentalmente los cambios en la intensidad del dolor y la movilidad, los resultados de los estudios de laboratorio y el uso de analgésicos (nombre, dosis y frecuencia de administración). Después de tres meses de observación, se administró una segunda dosis de 1,0 mCi/kg de ^{153}Sm -EDTMP a cuatro pacientes y se procedió al control durante un período de tres meses adicionales.

De todos los datos registrados en las escalas se utilizaron para las estadísticas sólo los provenientes de la historia médica del paciente llevados por el mismo médico residente encargado del seguimiento y estos fueron los siguientes: valor basal verificado antes del tratamiento, y evaluaciones realizadas al mes y a los tres meses. Se limitó a estos tres valores pues algunos pacientes provenían del interior del país y aun los residentes en Caracas por su misma condición, tenían gran dificultad para movilizarse y asistir a las evaluaciones en el Hospital Universitario. Por otra parte los registros hechos en casa por los familiares no se utilizaron porque se consideraron poco confiables por la falta de uniformidad en los criterios de evaluación.

Los datos fueron tabulados y los resultados fueron expresados como la media $\pm$ el error estándar de la media ($\bar{X} \pm \text{EEM}$). Las diferencias significativas entre los distintos tratamientos se evaluaron utilizando el análisis de varianza (ANOVA) de dos vías y el rango estadístico de Student-Newman-Keuls. Utilizando el programa estadístico Graph Pad InStat 3.0. Se consideraron significativos los valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

En el presente estudio se diseñó y ejecutó un protocolo clínico para evaluar la eficacia del tratamiento con el radiofármaco ^{153}Sm -EDTMP, este protocolo se fundamenta en las evidencias del uso de estos compuestos para aliviar el dolor ocasionado por las metástasis de carácter osteoblástico.

Un total de quince pacientes con metástasis óseas múltiples y dolorosas, 5 de sexo femenino y 10 de sexo masculino, con diagnóstico de cáncer de mama y próstata, y con edades comprendidas entre 59 y 85 años, fueron sometidos al protocolo clínico de tratamiento único con ^{153}Sm -EDTMP. Los pacientes fueron tratados con 1,0 mCi/kg del radiofármaco ^{153}Sm -EDTMP y se procedió al seguimiento durante un período de 3 meses. Dos pacientes salieron del estudio por fallecimiento y dos por complicaciones cardiovasculares de origen diferente al tratamiento. Finalizado el período de tres meses de tratamiento, se seleccionaron 4 pacientes a los cuales se les administró una segunda inyección de 1,0 mCi/kg de ^{153}Sm -EDTMP y se procedió al seguimiento adicional durante un período de tres meses.

En las Figuras 1, 2 y 3 se muestran las imágenes que se realizaron a las 6 horas después de la administración de ^{153}Sm -EDTMP, las cuales revelan una excelente visualización de la metástasis lo cual coincide exactamente con las imágenes realizadas previamente con el radiofármaco $^{99\text{mTc}}$ -MDP, radiofármaco específico para diagnóstico de metástasis óseas que se utiliza de rutina en todos los servicios de medicina nuclear.

Muchos esfuerzos se han dirigido a la obtención de medicamentos que permitan, por lo menos paliar el dolor, en la enfermedad metastásica ósea, porque este constituye, para el paciente, el primer y más terrible síntoma de su enfermedad y por tanto es esta la meta fundamental de la radioterapia sistémica con

radiofármacos. Nuestros resultados apoyan esta posibilidad ya que muestran que la administración de 1,0 mCi/kg de ^{153}Sm -EDTMP produce una mejoría estadísticamente significativa en el alivio del dolor, en la movilidad (índice de Karnofsky) y en la

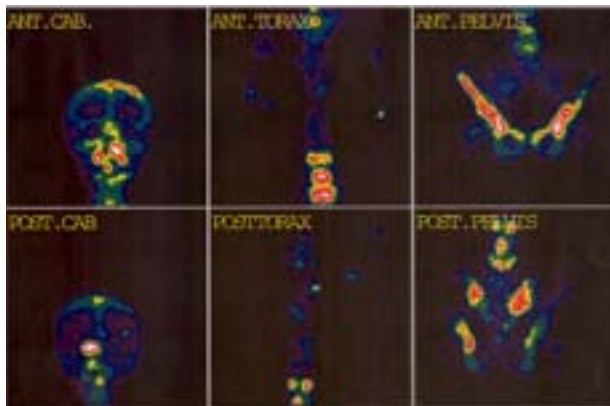


Figura 1. Gammagrama óseo de paciente de sexo masculino y 65 años, 6 horas después de administración una dosis de ^{153}Sm -EDTMP.

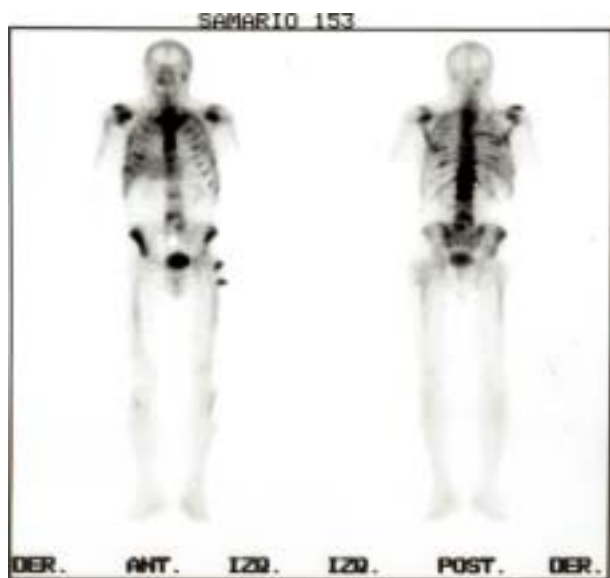


Figura 2. Gammagrama óseo de paciente masculino de 80 años, 6 horas después de la administración de ^{153}Sm -EDTMP.

reducción del uso de analgésicos opioides. Esta respuesta temprana resultó ser beneficiosa para el paciente tanto desde el punto de vista del alivio del dolor, así como en la reducción del uso de analgésicos opioides. Este efecto fue duradero, ya que la mayoría de los pacientes manifestaron reducción del dolor e incremento en la movilidad y calidad de vida en la evaluación realizada durante los tres meses.

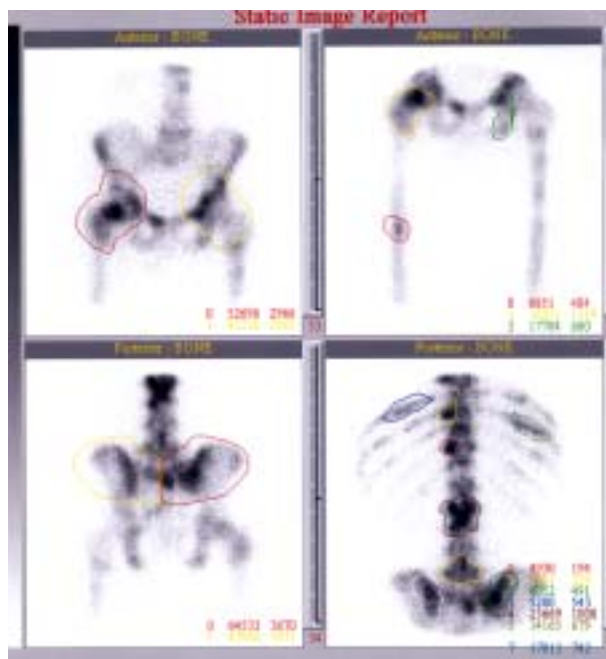


Figura 3. Gammagrama óseo de paciente masculino de 65 años, 6 horas después de la administración de ^{153}Sm -EDTMP.

En las Figuras 4, 5 y 6 se muestran los resultados de la administración de un tratamiento único a once pacientes. Y en las (Figuras 7,8 y 9) se muestran los resultados en un grupo de cuatro pacientes que recibieron dos veces el tratamiento.

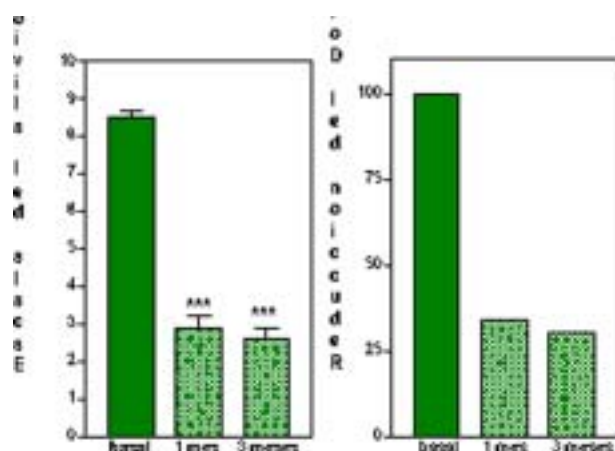


Figura 4. Alivio del dolor observado durante 3 meses en 11 pacientes que recibieron una dosis de 153 Sm-EDTMP. Escala de valores: 0. Ningún dolor, 1. Suave ocasional, 2. Suave frecuente, 3. Suave persistente, 4. Mediano ocasional, 5. Mediano frecuente, 6. Mediano persistente, 7. Intenso ocasional, 8. Intenso frecuente, 9. Intenso persistente. Los resultados se expresan como la media $\pm$ el E.S.M. (panel izquierdo) o porcentaje de alivio del dolor (panel derecho) *** $P < 0,001$ comparado con el basal.

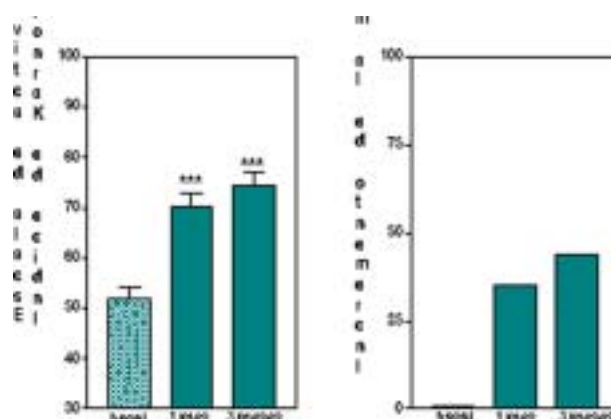


Figura 5. Incremento de la movilidad o actividad del paciente, observado durante 3 meses en 11 pacientes que recibieron una dosis de 153 Sm-EDTMP. Escala de actividad: 100. Normal, 90. Normal con lentitud, 80. Dificultad para moverse, 70. Necesita ayuda, 60. Utiliza muletas, 50. Se encuentra en silla de ruedas, 40. No se levanta de la cama, 30. Hospitalizado. Los resultados se expresan como la media $\pm$ el E.S.M. (panel izquierdo) o porcentaje de incremento de la movilidad (panel derecho) *** $P < 0,001$ comparado con el basal.

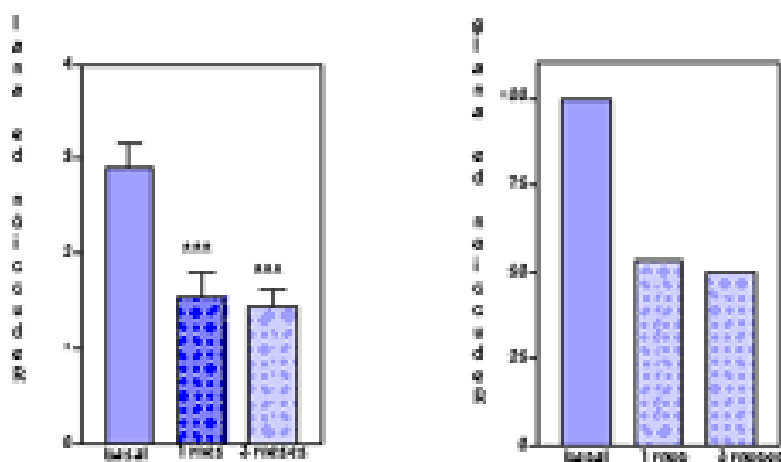


Figura 6. Reducción del uso de analgésicos, observada durante 3 meses en 11 pacientes que recibieron una dosis de 153 Sm-EDTMP. Escala de valores: 0. No analgésicos, 1. Analgésicos no opiáceos ocasionalmente, 2. Analgésicos no opiáceos frecuentemente, 3. Analgésicos opiáceos ocasionalmente, 4. Analgésicos opiáceos frecuentemente. Los resultados se expresan como la media $\pm$ el E.S.M. (panel izquierdo) o porcentaje de reducción del uso de analgésicos (panel derecho) *** $P < 0,001$ comparado con el basal.

1. En el alivio del dolor (Figura 4), la reducción de la intensidad del dolor (valor basal = 100 %) durante el primer mes postratamiento (% reducción = 66) y continuó reduciéndose ligeramente hasta el tercer mes de observación (% reducción = 69,4). La respuesta de los cuatro pacientes que recibieron una segunda dosis del radiofármaco ^{153}Sm -EDTMP (Figura 7) refleja una mejora significativa con relación a la primera dosis. Como puede observarse en la Figura 7, el valor basal de la escala del dolor antes de iniciar el segundo tratamiento es inferior (12,5 % menos) al correspondiente al inicio del primer tratamiento. La reducción del dolor con la segunda dosis se mantuvo en 70 % durante todo el período de observación.
2. La movilidad del paciente, evaluada a través del índice de Karnofsky (Figura 5) aumentó de manera significativa desde un índice basal de 52,8 (se encuentra en silla de ruedas) hasta 70 (necesita ayuda) durante el primer mes postratamiento y aumenta ligeramente a 74,5 hasta el tercer mes de observación. Estos valores representan un incremento de la movilidad de los pacientes tratados, en el primer y tercer mes postratamiento, de 135 % y 144 % con relación al valor basal, respectivamente. Los pacientes que recibieron la segunda dosis del radiofármaco ^{153}Sm -EDTMP también mejoraron de manera significativa (Figura 8). El incremento de la movilidad fue de 138 % durante el primer mes después de la administración de la segunda dosis y de 147,6 % durante la última parte del período de observación.
3. El uso de analgésicos opioides (Figura 9) se redujo considerablemente, desde el uso ocasional (valor basal = 100 %) hasta su sustitución por analgésicos no opiáceos durante el primer mes postratamiento (% reducción = 47) y hasta el final del período de observación (% reducción = 50). Para el grupo de pacientes que recibió la segunda

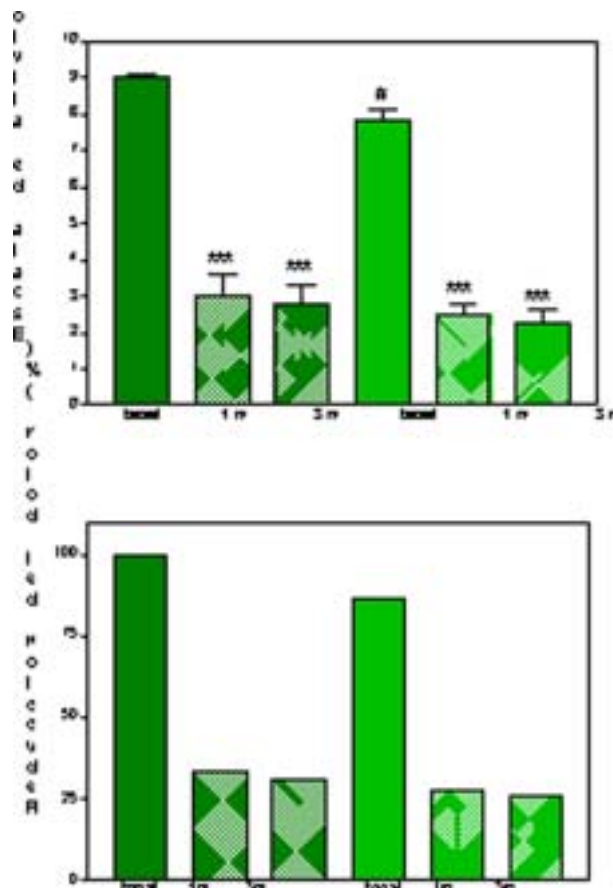


Figura 7. Alivio del dolor observado durante dos tratamientos consecutivos de tres meses, en 4 pacientes que repitieron el tratamiento y recibieron dos dosis de ^{153}Sm -EDTMP. Escala de valores: 0. Ningún dolor, 1. Suave ocasional, 2. Suave frecuente, 3. Suave persistente, 4. Mediano ocasional, 5. Mediano frecuente, 6. Mediano persistente, 7. Intenso ocasional, 8. Intenso frecuente, 9. Intenso persistente. Los resultados se expresan como la media $\pm$ el E.S.M. (panel superior) o porcentaje de reducción del dolor (panel inferior) *** $P < 0,001$ comparado su propio basal; # $P < 0,05$ comparado con el basal del primer tratamiento. *** $P < 0,001$ comparado con el basal del primer tratamiento.

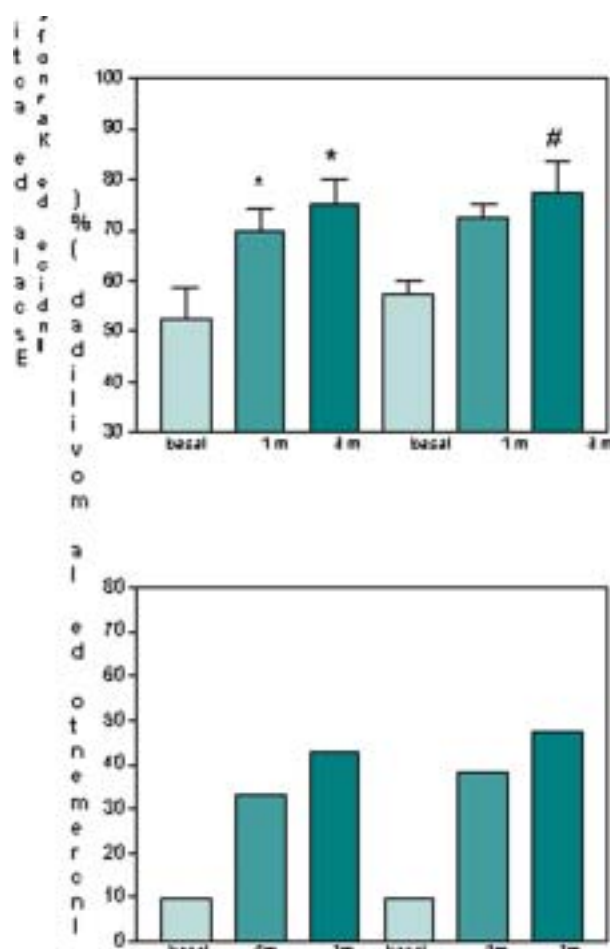


Figura 8. Incremento de la movilidad o actividad del paciente, observado a lo largo de dos tratamientos consecutivos con 153 Sm-EDTMP, de tres meses cada uno en 4 pacientes. Escala de actividad: 100. Normal, 90. Normal con lentitud, 80. Dificultad para moverse, 70. Necesita ayuda, 60 Utiliza muletas, 50. Se encuentra en silla de ruedas, 40. No se levanta de la cama, 30. Hospitalizado. Los resultados se expresan como la media $\pm$ el E.S.M. (panel superior) y expresado en porcentaje (panel inferior). * $P < 0,05$ comparado su basal en el primer tratamiento. # $P < 0,05$ comparado con el basal del primer tratamiento.

dosis puede observarse (Figura 9) que parte de un valor basal inferior (27 % menos) al valor basal al inicio del primer tratamiento. Asimismo, el uso frecuente de analgésicos no opiáceos se redujo significativamente (67 %), siendo requeridos sólo de manera ocasional durante los tres meses de observación después de la segunda dosis.

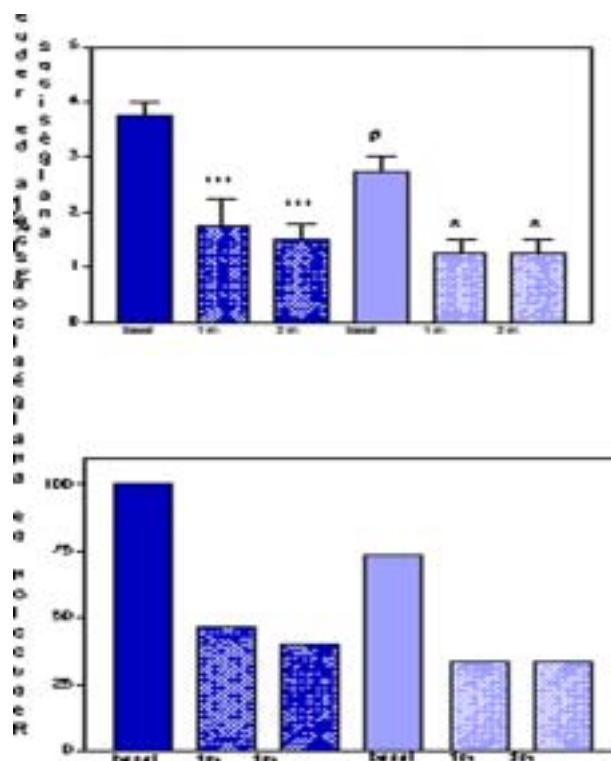


Figura 9. Reducción del uso de analgésicos observada durante dos tratamientos consecutivos de tres meses en 4 pacientes que repitieron el tratamiento con 153 Sm-EDTMP. Escala de valores: 0. No analgésicos, 1. Analgésicos no opiáceos ocasionalmente, 2. Analgésicos no opiáceos frecuentemente, 3. Analgésicos opiáceos ocasionalmente, 4. Analgésicos opiáceos frecuentemente. Los resultados se expresan como la media $\pm$ el E.S.M. (panel superior) o porcentaje de reducción de uso de analgésicos (panel inferior) *** $P < 0,001$ comparado con su basal en el primer tratamiento. * $P < 0,05$ comparado con su basal en el segundo tratamiento. # $P < 0,05$ y *** $P < 0,001$ comparado con el basal del primer tratamiento.

4. Efectos adversos: el efecto adverso observado durante el tratamiento con el radiofármaco $^{153}\text{SmEDTMP}$ es la mielosupresión leve y reversible, evidenciada por la disminución, sin alcanzar grados de toxicidad, de los valores de hemoglobina (Figuras 10 y 10a), plaquetas (Figuras 11 y 11a) y leucocitos (Figuras 12 y 12a) durante el mes posterior a la administración, tanto para los pacientes que recibieron un solo tratamiento como para los pacientes que recibieron dos tratamientos consecutivos.

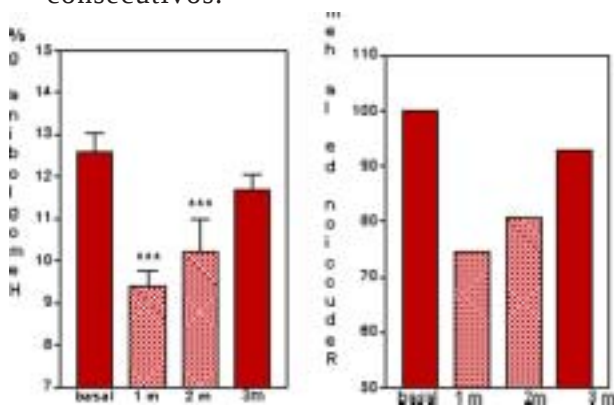


Figura 10. Disminución reversible de los valores de hemoglobina, observados durante 3 meses. Cada barra representa la media $\pm$ ESM en 11 pacientes tratados con $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. *** $P < 0,001$ comparado con el valor basal. Valores normales de hemoglobina: 10 - 15 g %.

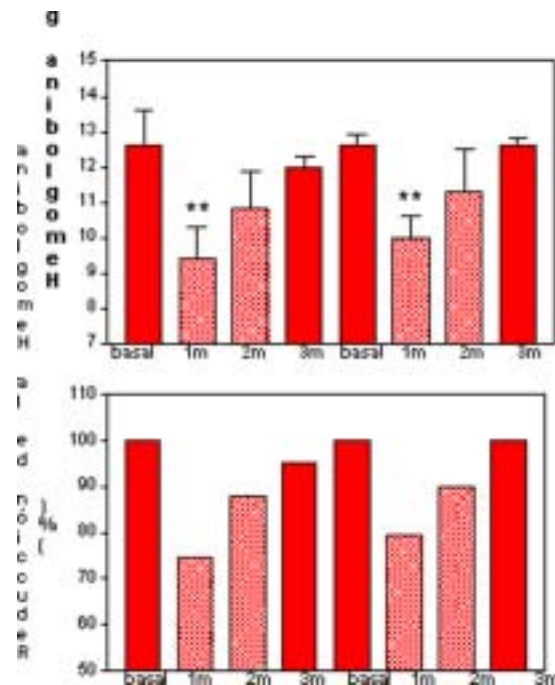


Figura 10a. Disminución reversible de los valores de hemoglobina, observados durante 3 meses. Cada barra representa la media $\pm$ ESM en 4 pacientes tratados dos veces con $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. ** $P < 0,05$, comparado con el valor basal de cada tratamiento. Valores normales de hemoglobina: 10 - 15 g %.

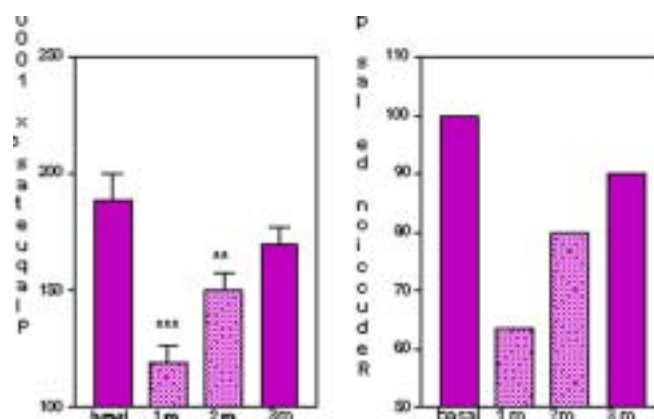


Figura 11. Disminución reversible del número de plaquetas, observada durante 3 meses. Cada barra representa la media $\pm$ ESM en 11 pacientes tratados con $^{153}\text{SmEDTMP}$. ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ comparado con el valor basal. Valores normales: 140-440 $\times 1000\text{ mm}^3$.

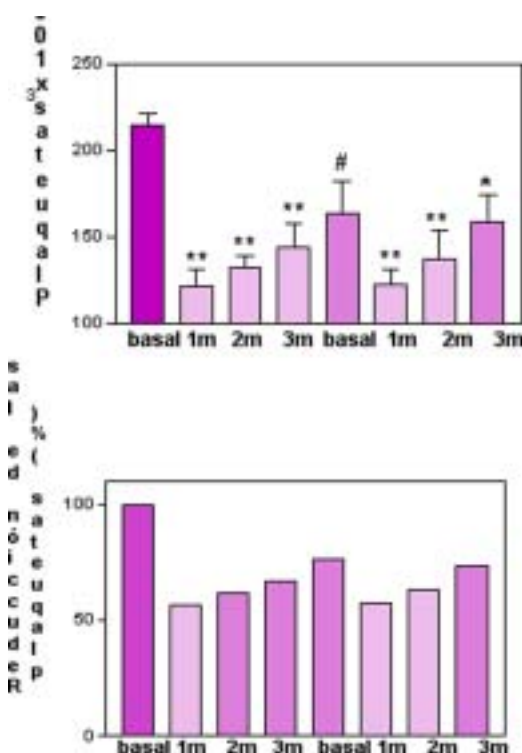


Figura 11a. Disminución reversible del número de plaquetas, las barras indican la media $\pm$ ESM observado en 4 pacientes durante dos tratamientos consecutivos con 153 Sm-EDTMP. * $P < 0,01$ comparado con el valor basal. * $P < 0,05$ comparado con el valor basal del primer tratamiento. # $P < 0,05$ comparado con el valor basal del primer tratamiento. Valores normales: $140-440 \times 1\,000\text{ mm}^3$.

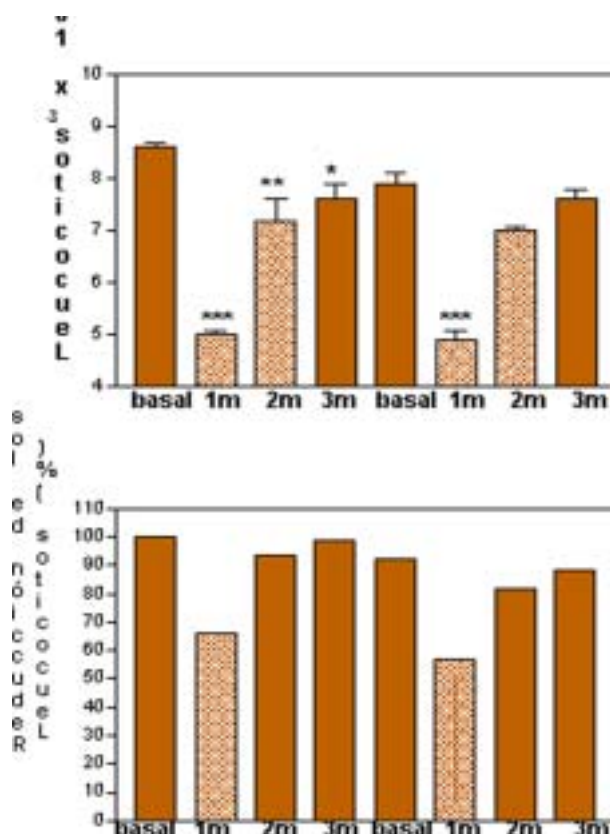


Figura 12a. Disminución reversible del número de leucocitos. Las barras indican la media $\pm$ ESM observado en 4 pacientes durante dos tratamientos consecutivos con 153 Sm-EDTMP. *** $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$ con respecto al valor basal. Valores normales: $5\,000-10\,000\text{ mm}^3$.

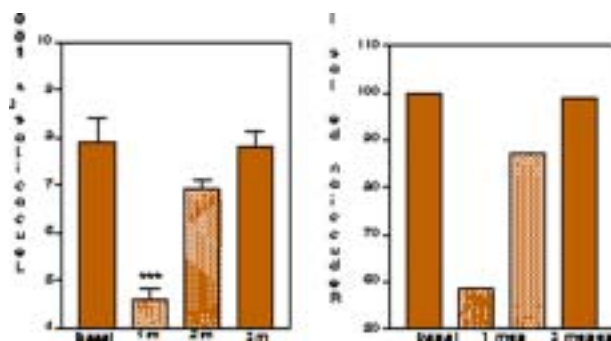


Figura 12. Disminución reversible del número de leucocitos. Cada barra representa la media $\pm$ ESM en 11 pacientes tratados con 153 Sm-EDTMP. *** $P < 0,001$). Comparado con el valor basal valores normales: $5\,000-10\,000\text{ mm}^3$.

DISCUSIÓN

La distribución selectiva del $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ en las múltiples metástasis identificadas previamente en el estudio realizado con $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, confirma que el radiofármaco no se acumula en zonas fuera del esqueleto. Esta distribución observada después de 6 horas de su administración intravenosa, demuestra que la mayor parte del compuesto se localiza en las metástasis del sistema esquelético. Estos resultados coinciden con los reportados por

Ahonem⁽¹⁸⁾ y Serafín⁽¹⁹⁾, quienes en treinta y cinco pacientes con metástasis dolorosas, que recibieron ¹⁵³Sm-EDTMP 0,1 mCi/kg (2 pacientes), 0,2 mCi/kg (8 pacientes) y 0,5 mCi/kg (25 pacientes) por inyección intravenosa, demostraron que el ¹⁵³Sm-EDTMP se depura rápidamente desde la sangre y que el radiofármaco no se acumula en zonas fuera del esqueleto, y se concentra específicamente en las lesiones blásticas. Estos hallazgos nos permiten apoyar la hipótesis que el ¹⁵³Sm-EDTMP constituye un agente terapéutico efectivo para la paliación del dolor en caso de enfermedad metastásica ósea, localizándose en múltiples lesiones simultáneamente; así como también en áreas de actividad osteoblástica provenientes de otras patologías, tales como la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Paget y la artritis reumatoide, lo cual, por otra parte, sugiere la posibilidad de usarlo con éxito en el tratamiento de estas patologías⁽¹⁵⁾.

La eficacia comprobada del ¹⁵³Sm-EDTMP en el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis óseas, se sitúa entre el 65 % y el 80 %. La reducción del uso de analgésicos opioides contribuye a la calidad de vida del paciente. Los resultados obtenidos en este trabajo permiten concluir que el ¹⁵³Sm-EDTMP preparado en el laboratorio del CEIDRAF de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, constituye una alternativa válida y viable, en virtud de su disponibilidad y accesibilidad, para el tratamiento paliativo del dolor en la enfermedad metastásica ósea. La aplicación del protocolo clínico diseñado para la evaluación del radiofármaco ¹⁵³Sm-EDTMP en la terapia de la enfermedad metastásica ósea ha permitido confirmar su eficacia en estos casos clínicos.

REFERENCIAS

1. Gómez Sancho M. Manual de la Unidad de Medicina Paliativa del Hospital El Sabinal de Las Palmas de Gran Canaria "Control de síntomas en el enfermo de cáncer terminal". ASTA MÉDICA. Madrid. 1992.
2. Diener KM. Bisphosphonates for controlling pain from metastatic bone disease. *Am J Health-Syst Pharm.* 1996;53:1917-1927.
3. Poulson HS, Neilsen OS, Klee M, Rorth M. Palliative irradiation of bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 1989;16(1):41-48.
4. Hoskin PJ. Palliation of bone metastases. *Eur J Cancer.* 1991;27:950-951.
5. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol.* 1986;6(4):247-255.
6. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, et al. Single dose half body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final radiation therapy oncology group report. *Cancer.* 1986;58(1):29-36.
7. Arrechdera L. Radio Farmacia Hospitalaria. Curso Básico. Facultad de Farmacia, UCV. Caracas, Venezuela. 1997.
8. Blake GM, Zivanovic MA, Mc Ewan AJ, Ackery DM. Sr-89 therapy: Strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med.* 1986;12(9):447-454.
9. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med.* 1985;26:345-348.
10. Vera Ruiz, H. OIEA Viena, Austria. Radionucleidos para la terapia paliativa del dolor en casos de metástasis ósea. Trabajo presentado en el XIII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, Cartagena de Indias, Colombia. 1993.

11. Sanpler M, Patlon J. Diagnostic Nuclear Medicine. Treatment of pain from bone metastases employing unsealed sources. 3ª edición. Lippincott. Filadelfia: Editorial Williams and Wilkins; 1988.
12. Porter A T, Ben-Josef, E. Strontium 89 in the Treatment of Bony Metastases. En: De Vita VT, Hellmann S, Steven A, Rosenberg JB, editores. Important Advances in Oncology. Filadelfia: Lippincott Co.; 1995.
13. Ben-Josef E, Lucas RD, Vasan S, Porter AT. Selective accumulation of strontium 89 in metastasis deposits in bone: Radio-histological correlation. Nuc Med Commun. 1995;16:457-463.
14. Mertens W, Porte A, Reid R, Powe J. Strontium-89 and low dose infusion cisplatin for patient with hormone refractory prostate carcinoma metastasis to bone: A preliminary report. J Nucl Med. 1992;33:1437-1443.
15. Maisey MN, Britton KE, Collier B. Radionuclide Therapy Cancer Imaging Principles and Practice. Clinical Nuclear Medicine. 3ª edición. Londres UK: Chapman & Hall Medical; 1998.
16. Serafini A, Houston J, Resche I, Quick P, Grund F, Ell P, et al. The treatment of painful osseous metastases with phosphorus-32-labeled phosphates. Sem Oncol. 1993;20(Suppl 2):10-21.
17. Goeckeler WF. The preparation and characterization of several acetate and phosphonate complexes of 153-SM for use as radio therapeutic bone agents. A Dissertation presented to the Faculty of the Graduate School University of Missouri-Columbia. 1987.
18. Ahonen A, Joensuu H, Hiltunen J, Hannelin M, Heikkila J, Jacobsson M, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases. J Nuclear Biol Med. 1994;38:123-127.
19. Serafini A. Samarium Sm-153 Lexidronam for the Palliation of Bone Pain Associated with Metastasis. American Cancer Society. 2000 Suppl;88/12:2934-2939.
20. Hiltunen J. Taller Regional de Capacitación sobre producción de radionucleidos y radiofármacos terapéuticos. 4-15 noviembre, Lima Perú. 1996.
21. Olea E, Gil MC, Tomicic M, Araya G, Chandia M, Quintana JC, et al. 153SmEDTMP de producción nacional en el tratamiento paliativo del dolor óseo metastásico. Rev Med Chile. 1996;124:805-811.
22. Weber A, Almeida L. Sm-153-EDTMP alivia el dolor del cáncer óseo. Diagnostic Imaging América Latina. 1997.p.22-28.
23. Franzius Ch, Bielack S, Sciuk J, Vollet B, Jürgens HO. Hihg- Activity Samarium-153-EDTMP Therapy in Unresectable Osteosarcoma, Nuklearmedizin, 1999;38:337-340.
24. Bonica J. Management of cancer pain. Acta Anaesth Scand. 1982;74:75-82.
25. Black P. Management of cancer pain: An overview. Neurosurgery. 1979;5:507-518.
26. Lipman AG. Drug therapy n terminally ill patients. Am J Hosp Pharm. 1975;32:270-276.
27. Pain clinical and experimental perspectives. Mosby. St. Louis. Missouri 1979:326-335.