

Expertos Invitados

TRATAMIENTO DEL DOLOR POR METASTASIS OSEAS CON RADIOFARMACOS

Columnista Experto de SIIC
Dr. Knut Liepe



Especialista en Medicina Nuclear, Departamento de Medicina Nuclear, University Hospital Dresden, Dresden, Alemania
en colaboración con los doctores
Reiner Hliscs, Roswitha Runge y Joachim Kropp, del Departamento de Medicina Nuclear, University Hospital Dresden, y **Furn F (Russ) Knapp Jr**, del Nuclear Medicine Group, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, EE.UU

Dresden, Alemania (**especial para SIIC**)

Aunque el ^{186}Re , el ^{188}Re y el ^{89}Sr son eficaces para aliviar el dolor por metástasis óseas del cáncer prostático, la calidad de vida luego de la terapia con ^{188}Re es estadísticamente superior.

RESUMEN

Propósito: fueron investigados varios radiofármacos, respecto de su eficacia y toxicidad, en el tratamiento paliativo del dolor por metástasis óseas. **Método:** se analizó el efecto del ^{188}Re -HEDP, del ^{186}Re -HEDP y del ^{89}Sr sobre los síntomas dolorosos, calidad de vida y función de la médula ósea en 49 pacientes con cáncer prostático. Se trataron 24 pacientes con ^{188}Re -HEDP (3034 ± 402 MBq), 12 con ^{186}Re -HEDP (1366 ± 156 MBq) y los 13 restantes con ^{89}Sr (151 ± 18 MBq). **Resultados:** se obtuvo alivio del dolor después de administrarse ^{188}Re -HEDP en el 83% de los pacientes, así como en el 75% de los casos tratados con ^{186}Re -HEDP y en el 77% en los que aplicó ^{89}Sr . El índice de desempeño de Karnofsky (KI) aumentó desde $73 \pm 9\%$ a $85 \pm 9\%$ después del uso de ^{188}Re -HEDP, desde $71 \pm 12\%$ a $79 \pm 13\%$ después de administrar ^{186}Re -HEDP y de $65 \pm 12\%$ a $74 \pm 11\%$ posterior a la aplicación de ^{89}Sr . Se observó una disminución en el conteo de plaquetas de $33 \pm 16\%$ después de 2.9 ± 0.7 semanas por paciente tratado con ^{188}Re -HEDP, de $37 \pm 19\%$ después de 3.6 ± 1.0 semanas en pacientes tratados con ^{186}Re -HEDP y de $38 \pm 27\%$ después de 4.4 ± 1.0 semanas para los pacientes tratados con ^{89}Sr , en relación a los valores que presentaban los enfermos antes de la aplicación del tratamiento. Solamente 3 pacientes después del uso de ^{89}Sr , así como en un caso después de la utilización de ^{188}Re -HEDP y ^{186}Re -HEDP, presentaron trombocitopenia por debajo de $100 \times 10^3/\mu\text{l}$. Pero la diferencia no fue significativa entre los diferentes grupos de pacientes ($p = 0.042$ a 0.287). **Conclusión:** todos los radiofármacos evaluados fueron efectivos en el alivio del dolor sin inducir efectos secundarios severos. Solamente el incremento del IK después del uso de ^{186}Re -HEDP parece ser estadísticamente significativo ($p = 0.001$).

Palabras clave: tratamiento con radionúclidos, ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{89}Sr , metástasis óseas.

ABSTRACT

Aim: several radiopharmaceuticals were investigated concerning the efficacy and toxicity in pain palliation of bone metastases. **Method:** influence of ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP and ^{89}Sr on pain symptoms, life quality and bone marrow function were obtained in 49 patients (patients) with prostate cancer. Twenty four patients with ^{188}Re -HEDP (3034 ± 402 MBq), 12 patients with ^{186}Re -HEDP (1366 ± 156 MBq) and 13 patients with ^{89}Sr (151 ± 18 MBq) were treated. **Results:** eighty-three% of patients after ^{188}Re -HEDP, 75% after ^{186}Re -HEDP and 77 % after ^{89}Sr reported pain relief. The Karnofsky performance index (KI) increased from $73 \pm 9\%$ to $85 \pm 9\%$ after ^{188}Re -HEDP, from $71 \pm 12\%$ to $79 \pm$

13 % after ^{186}Re -HEDP and from $65 \pm 12\%$ to $74 \pm 11\%$ after Sr-89 therapy, respectively. A decrease of platelet counts of $33 \pm 16\%$ after 2.9 ± 0.7 weeks for patients treated with ^{188}Re -HEDP, of $37 \pm 19\%$ after 3.6 ± 1.0 weeks for patients treated with ^{186}Re -HEDP and of $38 \pm 27\%$ after 4.4 ± 1.0 weeks for patients treated with ^{89}Sr compared to the value before therapy was observed. Three patients after ^{89}Sr as soon as each one patients after ^{186}Re -HEDP and ^{188}Re -HEDP showed a thrombocytopenia below $100 \times 10^3/\mu\text{l}$. But the difference was not significant between the different group of patients ($p = 0.042$ to 0.287). *Conclusion:* all evaluated radiopharmaceuticals. were effective in pain palliation, without induction of severe side effects. Only the increase of KI after ^{188}Re -HEDP HEDP seems to be statistically significant ($p = 0.001$).

Key words: radionuclide therapy, ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{89}Sr , bone metastases

INTRODUCCIÓN

El cáncer prostático es una enfermedad maligna frecuente en hombres de más de 50 años. Los estudios por autopsia han demostrado que entre el 65% y el 85% de los pacientes con cáncer prostático en estadios avanzados tienen metástasis óseas [1]. El dolor por metástasis óseas es un problema serio para la calidad de vida y requiere un tratamiento eficaz. La radioterapia con rayo externo es adecuada para el tratamiento de metástasis óseas únicas bien definidas.

Aunque la radiación de medio cuerpo puede ser útil en pacientes con recurrencias difusas o rápidas del dolor, esta terapia se acompaña de efectos colaterales serios. La terapia sistémica con radionúclidos emisores beta parece ser una mejor estrategia para la eliminación o alivio del dolor por metástasis múltiples. Entre los radiofármacos utilizados para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas se incluyen $^{89}\text{SrCl}_3$, $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$, ^{131}I -BDP3, ^{90}Y , ^{186}Re -HEDP y ^{153}Sm -EDTMP [2-7]. Más recientemente se ha informado que el $^{85}\text{SrCl}_3$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA, ^{188}Re -HEDP y el ^{188}Re -DMSA son eficaces para aliviar el dolor [8-11].

Actualmente, el ^{89}Sr y el ^{186}Re -HEDP son los radiofármacos más utilizados en Europa con este propósito. El ^{89}Sr , un análogo del calcio, es un emisor beta puro con una energía máxima de 1.49 MeV y una vida media física de 50.5 días. El estroncio reemplaza al calcio en la matriz inorgánica del hueso y se acumula en forma proporcional a la formación de hueso. El ^{186}Re es un emisor beta con una energía máxima de 1.07 MeV y una emisión gamma de 137 keV. Su vida media física es de 89.3 horas. El renio es complejo con hidroxietilideno difosfonato (HEDP), el cual se localiza en el hueso por la formación de puentes en la hidroxiapatita. Por su parte, el ^{188}Re -HEDP es un radionúclido nuevo en el área terapéutica, con una vida media física de 16.9 horas, una energía beta máxima de 2.1 MeV y un 15% de componente gamma de 155 keV. Por ser un productor del generador $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, tiene una relación costo-beneficio favorable y es una herramienta conveniente para el uso clínico. La corta vida media del ^{188}Re -HEDP permite aplicar dosis de mayor actividad que la utilizada con radionúclidos de mayor vida media [9].

MÉTODOS

En este estudio se evaluó la influencia del ^{89}Sr , ^{186}Re -HEDP y ^{188}Re -HEDP sobre el alivio del dolor (medido con escala visual analógica [EVA] de 5 segmentos: 0% = sin dolor, 25% = dolor leve, 50% = moderado, 75% = grave, 100% = insoportable), la reducción de la dosis de analgésicos, y los cambios en la calidad de vida (índice de desempeño de Karnofsky [IK]). Antes del tratamiento y a las 4, 8 y 12 semanas postratamiento se realizaron entrevistas con un cuestionario estándar. En los pacientes tratados con ^{188}Re -HEDP la entrevista se realizó también en las semanas 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 10 postratamiento. Se consideró que el alivio del dolor era significativo cuando la reducción del índice de dolor era de al menos un 25% sin variación o reducción en el uso de analgésicos.

Entre las semanas 6 y 12 se tomaron semanalmente muestras de sangre para evaluar mediante estudios hematológicos el deterioro de la función de la médula ósea. Los criterios de inclusión en el estudio fueron una imagen positiva por $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP que mostrara al menos 3 metástasis, dolor óseo refractario a toda otra terapia analgésica y función suficiente de la médula ósea con recuento plaquetario de al menos $105/\mu\text{l}$, recuento leucocitario igual o mayor a $3.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ y hemoglobina de al menos 6.0 mmol/l. La quimioterapia y el tratamiento con bisfosfonatos fueron interrumpidos 6 semanas antes de la inyección del radiofármaco. No se incluyeron en el estudio pacientes con dolor por fracturas óseas patológicas, compresión de la médula espinal, columna vertebral inestable, tumores de tejidos blandos que comprimieran los nervios, o cuya expectativa de vida no superara los 4 meses. Se trataron en total 49 pacientes de entre 45 y 87 años (media 61 años) con metástasis óseas diseminadas a partir de un cáncer prostático. Se utilizó ^{188}Re -HEDP ($3\,034 \pm 402$ MBq) en 24 casos, ^{186}Re -HEDP ($1\,366 \pm 156$ MBq) en 12 casos y ^{89}Sr (151 ± 18 MBq) en 13 casos. Para la terapia con ^{186}Re -HEDP y ^{188}Re -HEDP los pacientes fueron hospitalizados por 2 días de acuerdo a las normas sobre protección radiactiva vigentes en Alemania. La terapia con ^{89}Sr se realizó en consultorios externos. Los participantes fueron sometidos a imagenología con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP dentro de las 5 semanas previas al estudio y también a las 3 semanas postratamiento para evaluar posibles

reducciones en la masa de las metástasis óseas. En cumplimiento con la declaración de Helsinki, todos los pacientes fueron exhaustivamente informados acerca del estudio y los posibles efectos secundarios, y proveyeron consentimiento escrito. El comité local de ética aprobó el estudio. El ^{188}Re -HEDP fue obtenido a partir de un generador $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -HEDP basado en alúmina, tal como fue descrito previamente [12]. El ^{89}Sr y el ^{186}Re -HEDP son radiofármacos disponibles comercialmente. La significación de la mejoría en el IK y en la trombocitopenia y la leucopenia fue calculada con una prueba t apareada con un valor alfa de 0.01.

RESULTADOS

En total, 39 de los 49 pacientes (80%) informaron alivio del dolor. Tal alivio se registró en 20 (83%) de los pacientes tratados con ^{188}Re -HEDP, 9 (75%) de los tratados con ^{186}Re -HEDP y 10 (77%) de los tratados con ^{89}Sr . Ninguno de los enfermos con alivio del dolor requirió un aumento en la dosis de analgésicos. Ocho pacientes (16%) pudieron abandonar por completo el uso de analgésicos y se hallaban libres de dolor (4 tratados con ^{188}Re -HEDP, 2 con ^{186}Re -HEDP y 2 con ^{89}Sr). En promedio, los síntomas dolorosos medidos por EVA pasaron del 50% al 25% al cabo de 12 semanas de tratamiento.

Tabla 1. Comparación del efecto terapéutico en lo que respecta a calidad de vida.

Tratamiento	Índice de Kamofsky antes del tratamiento	Índice de Kamofsky a las 12 semanas postratamiento
^{188}Re -HEDP (n = 24)	$\bar{x}_n = 73 \pm 9\%$	$\bar{x}_n = 85 \pm 11\%$
^{186}Re -HEDP (n = 12)	$\bar{x}_n = 71 \pm 12\%$	$\bar{x}_n = 79 \pm 12\%$
^{89}Sr (n = 13)	$\bar{x}_n = 65 \pm 10\%$	$\bar{x}_n = 74 \pm 10\%$

Como se muestra en la tabla 1, al cabo de 12 semanas el IK se incrementó un 12% luego de la terapia con ^{188}Re -HEDP, un 8% luego del ^{186}Re -HEDP y un 9% luego del ^{89}Sr . Sin embargo, la diferencia sólo fue significativa para la terapia con ^{188}Re -HEDP. En cuanto a la toxicidad hematológica, la trombocitopenia limitó la dosis aplicada. El hemograma reveló una recuperación lenta, pero no siempre completa, al cabo de 12 semanas en todos los pacientes. Ningún participante tuvo una reducción del recuento leucocitario por debajo de $3.0 \times 10^3/\mu\text{l}$. Sólo 5 enfermos sufrieron una reducción del recuento plaquetario por debajo de $105/\mu\text{l}$ (trombocitopenia grado 1 o grado 2 según la OMS [13]). Tal grado de reducción se registró en 3 pacientes tratados con ^{89}Sr , uno tratado con ^{188}Re -HEDP (figura 1) y uno tratado con ^{186}Re -HEDP.

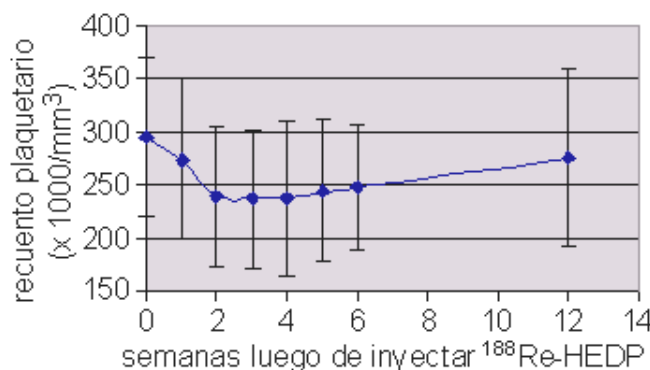


Figura 1. Deterioro de la médula ósea por la terapia con ^{188}Re -HEDP por alrededor de 6 semanas, expresado como declinación del recuento plaquetario en muestras seriadas de sangre.

El nadir del recuento plaquetario se registró a las 2.9 ± 0.7 semanas del tratamiento con ^{188}Re -HEDP, a las 3.6 ± 1.0 semanas de la terapia con ^{186}Re -HEDP y a las 4.4 ± 1.0 semanas del tratamiento con ^{89}Sr (tabla 2).

Tabla 2. Evolución del recuento plaquetario con el tratamiento (GPT/l = 10/ μ l).

Tratamiento	Recuento pretratamiento $\bar{x}_n \pm s$	Recuento a las 12 semanas postratamiento $\bar{x}_n \pm s$	Reducción máxima $\bar{x}_n \pm s$	Reducción máxima en un caso individual
^{186}Re -HEDP	284 \pm 84 GPT/l	248 \pm 62 GPT/l	205 \pm 62 GPT/l	86 GPT/l
^{186}Re -HEDP	232 \pm 109 GPT/l	181 \pm 81 GPT/l	140 \pm 77 GPT/l	94 GPT/l
^{89}Sr	152 \pm 48 GPT/l	115 \pm 61 GPT/l	106 \pm 67 GPT/l	72 GPT/l

Las diferencias máximas entre los recuentos plaquetarios antes y después de la terapia no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.021$ y $p = 0.094$). Las imágenes óseas con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP no mostraron reducciones obvias de las metástasis óseas al cabo de 12 semanas de tratamiento en comparación con las imágenes obtenidas antes de la terapia. Sin embargo, un paciente tratado con ^{186}Re -HEDP tuvo una disminución en el número de metástasis un año después del tratamiento (figuras 2 y 3). El paciente relató un alivio significativo del dolor e interrumpió el consumo de analgésicos 5 semanas después del tratamiento. El IK aumentó de 63% a 75% en 12 semanas. Durante un seguimiento de aproximadamente 2 años el paciente se hallaba libre de dolor.

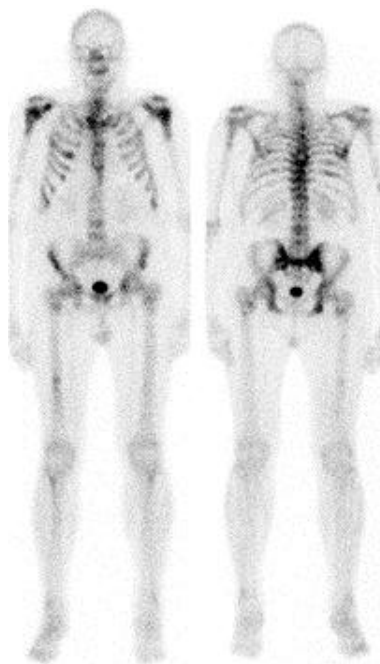


Figura 2. Imagen de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de un hombre de 59 años con cáncer prostático, 5 semanas antes de iniciarse el tratamiento con ^{186}Re -HEDP (metástasis óseas múltiples en costillas, esternón, columna vertebral, pelvis, hombros y fémures).

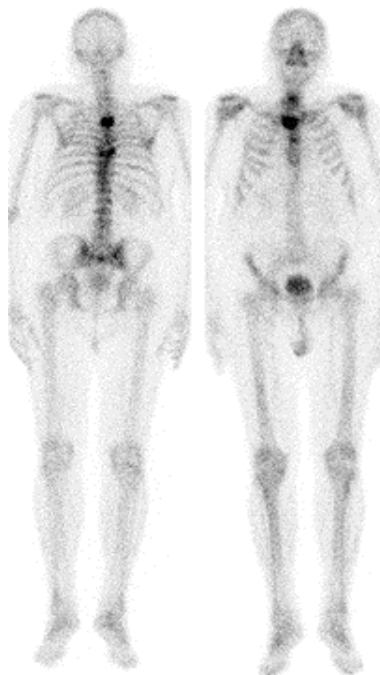


Figura 3. Imagen de ^{99m}Tc del mismo paciente un año después de la terapia con ^{186}Re -HEDP (reducción del número de metástasis óseas en costillas, columna, pelvis, hombros y fémures e incremento en el esternón).

DISCUSIÓN

Existen muchos informes acerca de los efectos terapéuticos de distintos radiofármacos sobre el hueso, con alivio del dolor en el 70% al 85% de los casos [7, 10, 14-18]. Los informes son escasos sólo en el caso del ^{188}Re -HEDP. Nuestros datos muestran que el ^{188}Re -HEDP, el ^{186}Re -HEDP y el ^{89}Sr tienen una tasa de respuesta comparable que promedia el 80%. Se ha descrito un alivio total del dolor en el 18% al 26% de los pacientes tratados con ^{186}Re -HEDP o ^{89}Sr [18, 19]. En este estudio se observó una tasa levemente inferior de ausencia de dolor (16%). Por ser un producto de generador, existe buena disponibilidad de ^{188}Re -HEDP, lo cual permite la marcación in situ de manera similar a lo que ocurre con el generador de ^{99m}Tc . En un estudio con dosis incrementales de ^{188}Re -HEDP [10] se observó una tasa de respuesta del 60% con dosis de entre 1 300 y 4 000 MBq y del 66% con una dosis de 3 300 MBq, pero el número de pacientes por grupo de tratamiento era reducido. En 24 enfermos bajo tratamiento con ^{188}Re -HEDP nosotros observamos una tasa de respuesta mayor (83%). En cuanto al IK, sólo los pacientes tratados con ^{188}Re -HEDP tuvieron un aumento estadísticamente significativo de este índice. La trombocitopenia constituyó el efecto tóxico limitante, mientras que la leucopenia tuvo un papel menor [19]. No se observaron efectos secundarios graves relacionados con la toxicidad de la médula ósea, ningún paciente tuvo una disminución de plaquetas a menos de 50000/ μl , y sólo uno tuvo menos de 75000/ μl . Se ha descrito una declinación reversible en el recuento plaquetario total, con un nadir típicamente entre la cuarta y la sexta semana [19]. En nuestro estudio el nadir se registró entre la segunda y la sexta semana, con un nadir más temprano para el ^{188}Re -HEDP (con una vida media más breve) y un nadir más tardío para el ^{89}Sr (con una vida media más prolongada). Esta diferencia tampoco tuvo significación estadística ($p = 0.083$ a 0.142). En la literatura se han descrito solamente casos individuales de reducción de las metástasis óseas luego del tratamiento con radionúclidos [15, 20]. En nuestro estudio un paciente tratado con ^{186}Re -HEDP tuvo una disminución de metástasis óseas en las imágenes postratamiento obtenidas al cabo de 1 año. La razón de esta reducción puede ser un efecto sinérgico entre las terapias con hormona y con radionúclido. No obstante, estos son sólo casos individuales y el objetivo básico del tratamiento es paliativo.

CONCLUSIÓN

Todos los radiofármacos evaluados fueron eficaces para aliviar el dolor, sin inducir efectos colaterales serios. El IK luego de la terapia con ¹⁸⁸Re-HEDP fue estadísticamente superior al alcanzado con los otros radiofármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koslowski JM, Ellis WJ and Grayhack JT: Advanced prostatic carcinoma- early versus late endocrine therapy, Clin North Am 1991; 18:509-524 2.
2. Pecher P. Biological investigation with radioactive calcium and strontium. Preliminary report on the use of radioactive strontium in the treatment of metastatic bone cancer, University of California Publications in Pharmacology 1942; 2:117-149 3.
3. Friedell HL, Storaassli JP: The use of radioactive phosphorus in the treatment of carcinoma of the breast with widespread metastasis in bone, AJR 1950; 64:559-575 4.
4. Eisenhut M, Fritz P, Kimmig B, Wingen F, Krempen B: Iodine-131-labeled diphosphonate for the palliative treatment of bone metastases, Appl Radiat Isot 1986; 37:741-747 5.
5. Kutzner J, Hahn K, Grimm W, Brod K, Rösler HP: Treatment of bone metastases of the prostate with yttrium isotope, In Limouris G, Shukla SK(ed.) Radonucleides for prostatic gland. Rome 1991:171-183 6.
6. Maxon HR, Schroder L, Thomas SR: Re-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone-resistant prostate cancer, Radiology 1990; 176:155-159 7.
7. Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush N, Petersdorf S, Livingston RB, Gordon EE, Chapman CR, Appelbaum FR: Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormon refractory prostate carcinoma, J Nucl Med 1993; 34:1839-1844 8.
8. Giammarile F, Mognet ti T, Blondet C, Desuzinges C, Chauvot P. Bone pain palliation with 85Sr therapy, J Nucl Med 1999; 40:585-590 9.
9. Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, Meiken GE, Cabahug CJ, D'Alessandro T: Tin- 117m(+4)-DTPA für palliation of pain from osseous metastases : a pilot study, J Nucl Med 1995; 36:725-729 10.
10. Palmedo H, Guhlke S, Bender H, Sartor J, Schoeneich G, Risse J, Grünwald F, F.F. [Russ] Knapp Jr, Boersack HJ: Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases, Eur J Nucl Med 2000; 27:123-130 11.
11. Blower PJ, Lam AS, O'Doherty MJ, Kettle AG, Coakley AJ, Knapp FF Jr.. Pentavalent rhenium-188 dimercaptosuccinic acid for targeted radiotherapy synthesis and preliminary animal and human studies, Eur J Nucl Med 1998 Jun; 25(6):613-21.
12. Callahan AP, Rice D, Knapp FF jr. Rhenium-188 for therapeutic application from an alumina based tungsten-188/Re-188 radionuclide generator, Am Commun Nucl Med 20:3 6; 1989 13.
13. World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment; Geneve, Switzerland: World Health Organization; 1979: Offset publication 48 14.
14. Laing A.H., Ackery D., Bayly J., McEwan A. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy, Brit. J Radiol 1991; 64:816-822 15.
15. Robinson R., Blake G., Preston D., McEwan A., Spicer J., Martin N., Wegst A., Ackery D. Strontium-89 Treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone, Radiographics 1989; 9:271-281 16.
16. Maxon H, Schroder L, Hertzberg V, Thomas S, Englaro E. Rhenium-186 HEDP for treatment of painful metastases: Results of a double blind crossover comparison with placebo J Nucl Med 1991; 32:1877-1881 17.
17. Palmedo H, Bender H, Schomberg A, Grünwald F, Schöneich G, Zamorra P, Reichmann K, Dierke-Dzierzon C, Mallmann P, Biersack HJ. Schmerztherapie mit Rhenium-186 HEDP bei multiplen Knochenmetastasen. Nuklearmedizin 1996; 35:63-67 18.
18. Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, Bestagno M, Piffanelli A. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. Eur J Nucl Med 2001; 28:788-798 19.
19. de Klerk J, Zonnenberg B, Schip A, Dijk A, Han S: Dose escalation study of Rhenium- 186 HEDP in patients with metastatic prostata cancer, Eur J Nucl Med 1994; 21:1113- 1110 20.
20. Mertens WC, Porter AT, Reid RH, Powe JE. Strontium-89 and low dose infusion cisplatin for patients with hormone refractory prostate carcinoma metastatic to bone: a preliminary report. J Nucl Med 1992; 33:1437-1443

LAS ESTATINAS REDUCEN EL RIESGO DE PADECER FRACTURAS



Dra. Julie A. Pasco

Investigadora Médica, Coordinadora del Geelong Osteoporosis Study.
Department of Clinical and Biomedical Sciences – Barwon Health.
University of Melbourne.

Geelong, Australia (**especial para SIIC**)

La terapia con estatinas se asocia con un menor riesgo de fracturas en las mujeres, según explicó a **SIIC** la **doctora Julie Pasco**, en un diálogo exclusivo. La investigadora señaló que **”la comprensión de los mecanismos que están detrás de estos efectos... podría llevar al desarrollo de nuevas aproximaciones para la prevención de las fracturas osteoporóticas”**.

Algunos estudios recientes han asociado a los fármacos de la familia de las estatinas con un menor riesgo de fracturas y un aumento de la densidad mineral ósea. La **doctora Pasco** y su equipo de investigadores evaluaron esta posibilidad, en un estudio que incluyó a más de 1 300 mujeres residentes en el sudeste de Australia.

En cada caso, explicó la investigadora, se confirmó el diagnóstico de fractura mediante radiografías. En un cuestionario respondido por cada participante, se determinaron las características del estilo de vida, y la medicación recibida.

Aún después de considerar la influencia de factores tales como la edad, el peso, la administración de otros fármacos, y otras características del estilo de vida, la terapia con estatinas se asoció con un riesgo significativamente menor de padecer fracturas. Los cambios observados en la densidad mineral ósea, explicó la **doctora Pasco**, no son suficientes como para explicar este resultado, indicando que existen otros mecanismos participantes.

La experta ahondó en estos aspectos en su diálogo con **SIIC**. Sus trabajos anteriores han sido publicados en revistas como Archives of Internal Medicine, American Journal of Obstetrics and Gynecology, y Journal of Bone Mineral Research, entre otras.

SIIC: Doctora Pasco, ¿qué hallazgos anteriores se habían publicado con respecto a la relación entre el uso de estatinas y el riesgo de fracturas?

Dra. Julie Pasco: Se han conducido en forma retrospectiva algunos estudios observacionales para probar la asociación entre el uso de las estatinas y la salud ósea de los seres humanos. Durante el año 2000, tres estudios fueron publicados en el *Journal of the American Medical Association* por los equipos de los doctores Wang, Meier, y Cummings y Bauer, y dos en *The Lancet*, de los doctores Chan y Edwards, que concuerdan con el nuestro en que las estatinas tienen un efecto beneficioso en la tasa de fracturas y en la densidad mineral ósea.

Sin embargo, un trabajo más reciente, publicado el año último en el *Journal of the American Medical Association* por el equipo del doctor van Staa, informó que el uso de las estatinas, en la forma en la cual se las prescribe actualmente en la práctica clínica, no se asoció con una reducción en el riesgo de fracturas.

El significado de los hallazgos de estos estudios es controvertido; la crítica más común de los estudios observacionales es que los factores de confusión no pueden controlarse. La única forma de resolver este tema es mediante estudios de casos y controles asignados al azar.

SIIC: ¿De qué forma se reunió al grupo estudiado?

J.P.: El grupo evaluado participó del trabajo Geelong Osteoporosis Study, una investigación poblacional diseñada para analizar la epidemiología de las fracturas y de la osteoporosis en las mujeres australianas.

El uso de estatinas se evaluó en 573 mujeres con fracturas incidentes no patológicas, identificadas mediante los servicios de radiología de la región, y en una muestra de similar edad de 802 mujeres sin fracturas incidentes, que fueron seleccionadas al azar de las listas electorales.

Había 16 mujeres que recibían estatinas en el grupo que presentaba fracturas, y 53 en el grupo control. Las usuarias de estos fármacos no diferían de las no usuarias en cuanto a su edad, peso, altura o ingesta de calcio en la dieta. Tampoco observamos diferencias entre los grupos en la proporción de mujeres que consumían alcohol, fumaban cigarrillos, eran activas o recibían una terapia de reemplazo hormonal, glucocorticoides o suplementos de calcio y vitamina D.

SIIC: ¿Cómo se identificaron los casos de fracturas?

J.P.: Las fracturas incidentes fueron identificadas mediante una búsqueda semanal por computadora, con palabras clave, de todos los informes radiológicos de los dos servicios que existen en la región estudiada. Se buscó la radiografía original, que mostraba la fractura, y se consideró que ésta había ocurrido en la fecha que constaba en el diagnóstico radiológico. Los informes que se referían a fracturas “probables” o “posibles” no se incluyeron en el análisis, a menos que la fractura hubiese sido confirmada en una fecha posterior.

Este método para evaluar las fracturas fue validado antes del inicio del estudio.

SIIC: ¿Cuál es el mecanismo que explica la relación entre la administración de estatinas y una mayor densidad mineral ósea?

J.P.: Otros investigadores han mostrado que las estatinas actúan en los mecanismos bioquímicos que influyen en la formación del hueso, aumentándola en los modelos animales. Es probable que estos fármacos generen el efecto mediante el aumento de la expresión de la proteína de la morfogénesis ósea 2 (BMP-2, por su sigla en inglés). Esta proteína favorece la diferenciación de los osteoblastos y la formación de hueso. A pesar de que se ha demostrado que las estatinas también pueden inhibir la función de los osteoclastos, al parecer su mayor influencia está dada a nivel de la formación de tejido óseo.

SIIC: ¿Se observaron diferencias asociadas con el uso de distintos fármacos de este grupo?

J.P.: El número de pacientes que recibían estatinas en la población que nosotros estudiamos es demasiado baja como para permitirnos hacer un subanálisis de los distintos fármacos. Otros investigadores han mostrado que los efectos de algunas de las estatinas más nuevas, como el atorvastatin, parecen ser más potentes sobre el hueso que los agentes más antiguos, como el lovastatin. Las estatinas sintéticas, como el pravastatin, son más hidrosolubles que liposolubles, y no tiene efecto sobre el tejido óseo *in vitro*.

SIIC: Ustedes informaron que la reducción del riesgo de fracturas observada era mayor a la que podía esperarse a partir del aumento en la densidad mineral ósea. ¿Qué otros factores o mecanismos podrían explicar el resultado?

J.P.: Nosotros observamos una reducción en el riesgo de fracturas más importante que el que hubiésemos esperado a partir de los aumentos observados en la densidad mineral ósea solamente.

Los datos más recientes sostienen que las estatinas tienen un papel en la prevención de la degeneración macular asociada con la edad. También se ha informado que las estatinas protegen frente a la demencia. Dado que la pérdida de la visión y las alteraciones en las funciones cognitivas se asocian independientemente con el riesgo aumentado de caídas y fracturas, podría ser que las estatinas redujesen el riesgo de estas últimas protegiendo frente a las patologías mencionadas.

Actualmente, se están investigando otras explicaciones alternativas para la reducción en la tasa de fracturas.

SIIC: ¿Cómo afectarán estos resultados a las prácticas actuales de uso de las estatinas?

J.P.: Los medicamentos utilizados para tratar la hipercolesterolemia pueden tener efectos beneficiosos adicionales en lo que atañe al esqueleto. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para comprobar si estas observaciones pueden confirmarse utilizando las drogas que son usadas comúnmente para la reducción del colesterol, al igual que investigaciones adicionales enfocadas en la manera de modificar estos agentes, a fin de aumentar cualquier efecto protector sobre el hueso.

La comprensión de los mecanismos que están detrás de los efectos protectores para la salud ósea de estos medicamentos podría llevar al desarrollo de nuevas aproximaciones para la prevención de las fracturas osteoporóticas.

Las observaciones de la doctora Pasco y sus colaboradores confirman que las estatinas tienen un efecto beneficioso en la modificación del riesgo de padecer fracturas. En el futuro deberán identificarse los mecanismos que determinan esta asociación, y su utilidad clínica

Trabajos Distinguidos, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada