

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**ESTUDIO DEL SAMARIO 153 Y ESTRONCIO 89  
COMO TERAPIA ALTERNATIVA AL USO DE  
ANALGÉSICOS OPIOIDES EN LA ATENCIÓN DE  
CUIDADOS PALIATIVOS PARA PERSONAS CON CÁNCER  
METASTÁSICO ÓSEO**

**VIVIANA SUÁREZ RAMÍREZ**

**SAN JOSE, COSTA RICA, JULIO, 2020**

## Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	10
Planteamiento del problema.....	10
Objetivos.....	11
Objetivo general .....	11
Objetivos específicos .....	11
Justificación .....	12
Proyecciones .....	14
Antecedentes .....	15
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL .....	23
Sistema óseo.....	23
<b>Funciones del sistema óseo.....</b>	23
<b>Estructura del hueso .....</b>	23
<b>Células del hueso.....</b>	24
<b>Inervación de los huesos .....</b>	25
<b>Formación del riego sanguíneo y linfático .....</b>	25
La célula.....	26
<b>Respuesta celular al estrés, lesión, envejecimiento .....</b>	27
El cáncer.....	30
<b>Fisiopatología del cáncer .....</b>	31
<b>Origen de las células tumorales .....</b>	31
<b>Estadíos del cáncer.....</b>	35
<b>Terapias.....</b>	36
<b>Principales tipos de cáncer que hacen metástasis ósea .....</b>	41

Fisiopatología del dolor .....	45
<b>Clasificación del dolor según la temporalidad</b> .....	45
<b>Tipos de dolor</b> .....	45
<b>Escalas e instrumentos de medición del dolor</b> .....	49
Metástasis ósea .....	55
<b>Secuencia de producción de las metástasis</b> .....	55
<b>Fisiopatología y mecanismo de la metástasis ósea</b> .....	57
<b>Epidemiología</b> .....	58
<b>Tipos de lesión ósea metastásica</b> .....	58
<b>Generalidades del dolor en metástasis ósea</b> .....	58
<b>Características del dolor óseo en el paciente oncológico</b> .....	60
<b>Impacto del dolor metastásico óseo en el paciente y la familia</b> .....	61
<b>Diagnóstico de la metástasis ósea</b> .....	61
<b>Manejo de dolor en metástasis óseas</b> .....	69
Medicina nuclear .....	78
<b>Aplicaciones clínicas de la medicina nuclear</b> .....	79
<b>Radioisótopos</b> .....	84
<b>Radiofármacos</b> .....	86
<b>Vías de administración de los radiofármacos.</b> .....	87
<b>Características ideales de los radiofármacos.</b> .....	88
Cuidados Paliativos .....	89
<b>Cuidados Paliativos en Costa Rica</b> .....	90
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	92
CAPÍTULO IV: ANALÍISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....	106
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	128

BIBLIOGRAFÍA.....	131
-------------------	-----

### **Contenido de tablas**

Tabla 1. Adaptaciones del crecimiento y diferenciación celular .....	28
Tabla 2. Diferenciación entre neoplasia benigna y maligna. ....	34
Tabla 3. Estadios del cáncer. (ASCO, 2020). ....	35
Tabla 4. Tipos de lesión metastásica .....	58
Tabla 5. Familia de los analgésicos antiinflamatorios más utilizados.....	70
Tabla 6. Clasificación de los opioides. ....	73
Tabla 7. Clasificación de fármacos opioides. ....	74
Tabla 8. Disponibilidad de opioides en los servicios privados y públicos en Costa Rica .....	74
Tabla 9. Aplicaciones de la medicina nuclear en diferentes áreas. ....	80
Tabla 10. Diferentes administraciones que pueden utilizarse para la utilización de radiofármacos. ....	87
Tabla 11. Fuentes de información .....	93
Tabla 12. Unidad de análisis .....	103

## Contenido de figuras

Figura 1. Estructura del hueso.....	24
Figura 2. Células del hueso .....	25
Figura 3. Irrigación del hueso .....	26
Figura 4. Componentes de la célula .....	27
Figura 5. Respuestas celulares y tisulares de adaptación.....	30
Figura 6. Proceso de iniciación, promoción y progresión en tumores malignos. ....	32
Figura 7. Diagrama de flujo de las etapas del desarrollo de una neoplasia maligna con exposición a un agente oncógeno. ....	33
Figura 8. Denominación de algunos tumores benignos y malignos de acuerdo al tipo de tejido. ....	34
Figura 9. Anatomía de la mama femenina .....	42
Figura 10. Anatomía de los pulmones .....	43
Figura 11. Examen digital rectal .....	44
Figura 12. Signos y síntomas del dolor neuropático .....	47
Figura 13. Síndromes neuropáticos ocasionados por el cáncer.....	47
Figura 14. Dolor mixto: Componente nociceptivo y neuropático.....	49
Figura 15. Tipos de escalas de medición del dolor .....	50
Figura 16. Distintos tipos de escalas que existen para cada categoría. ....	50
Figura 17. Escala numérica.....	52
Figura 18. Escala visual analógica .....	53
Figura 19. Escala de expresión facial .....	53
Figura 20. Escala de Karnofsky .....	54
Figura 21. Patogenia de la metástasis. ....	56
Figura 22. Mecanismos de producción de compresión medular.....	60
Figura 23. Patrones radiológicos de destrucción ósea en metástasis: A) Geográfico B) Moteado C) Permeativo. ....	62
Figura 24. Gammagrafía ósea donde la captación del radiotrazador por el esqueleto axial y apendicular es heterogénea debido al incremento anormal de la captación en el vértice de la escápula derecha, sacro y sacro ilíacos, y vértebra lumbar L1. ....	64

Figura 25. Tomografía computarizada de hombre de 79 años de edad con antecedente de adenocarcinoma de próstata, metastásico. ....	65
Figura 26. Resonancia magnética del mismo paciente en imágenes anteriores axiales adquiridas en secuencias T1 y T2 (Figura a), y sagitales (Figura b) en secuencias T1, T2. 67	
Figura 27. Algoritmo para el abordaje del paciente con sospecha o confirmación de enfermedad ósea metastásica. ....	68
Figura 28. Estructura pentacíclica de analgésicos opioides. ....	72
Figura 29. Principales equipos utilizados en un servicio de MN .....	81
Figura 30. Principales aplicaciones clínicas de MN en Costa Rica .....	82
Figura 31. Interacciones comúnmente observadas en la práctica diaria. ....	84
Figura 32. Radioisótopos de uso clínico utilizados en Costa Rica. ....	85
Figura 33. Radioisótopos más utilizados en MN .....	86
Figura 34. Características de los radiofármacos que le atribuyen seguridad y efectividad .....	89

**Glosario**

Gy: Gray, unidad de medida utilizada para administración de radiación en radioterapia

mCi: Milicurios, unidad de medida de la radioactividad para administración de radiofármacos.

MBq: Mega bequereles, unidad de medida de radioactividad de los radiofármacos para su administración

Re-HEDP: Renio (186, 188) difosfonato hidroxietilideno

Sm-EDTM: Samario 153 etilendiaminotetrametil fosfato

## **Agradecimientos**

Primeramente a Dios por dejarme cumplir mi sueño y nunca abandonarme en el camino. A mi familia: mis papás, Ana Siria y Eduardo, mi hermano Josué, por estar siempre pendientes de mí, por confiar en que podía lograrlo y que tantos sacrificios valdrían la pena, gracias infinitas por todo el amor que me tienen y la paciencia durante todo este proceso. A mis abuelos Georgina, Alfonso y Carlos, por ser los mejores del mundo.

A Marce, Nidia y Miguel por estar siempre para mí en todo momento y ser tan especiales, tía Lety, Lupe y Maikol, a mi otra familia, Rodrigo, Thelma, Diana y Felipe por confiar y apoyarme siempre y motivarme a salir adelante a pesar de las dificultades, por toda la ayuda brindada y por ser parte de todo el proceso además de la oportunidad de trabajar en una empresa tan prestigiosa. A mis jefes, Vanessa y Félix por toda la ayuda brindada con horarios y flexibilidad.

A la vida por poner personas maravillosas en el camino y a María Jesús, Daniela, Jennifer por tantos cumpleaños, risas y llanto que pasamos, así como noches de estrés. A Keyner y Fer, por todas esas noches de estudio, todas las salidas a comer y tantos momentos divertidos, a Yelitza (Yiyi) por ser una amiga incondicional en todo momento, por todas las locuras que hicieron de la u los años más bonitos. A Marlon, Jer y Karen por todas esas tardes de café y donas rellenas, por motivarme cuando estaba sin ganas y siempre apoyarme para lograrlo. Solo les puedo decir que lo logramos y juntos.

A mi novio Christian, por ser la persona más paciente, cariñosa y comprensiva, por estar en todo momento para mí, por hacerme reír cuando lloraba de estrés y soportaba mis días buenos y malos, por sus chineos, por apoyarme siempre y motivarme además de ayudarme a estudiar, ¡ya somos colegas! A mi Luki por ser mi compañero de días y noches en este largo proceso, distraerme y ser mi amigo fiel, los amo.

A mi tutora Lexi, por todo el tiempo, paciencia y dedicación que ha tenido durante todo este tiempo, a Edgar por darme siempre la confianza de contar con él, a Meli, Pachecho, Adam, Yajaira, Honorio y Carlos por tantas enseñanzas y tanta paciencia.

### **Dedicatoria**

A mis papás, quienes se han esforzado muchísimo y sacrificado para que lograra cumplir mi sueño, por darme palabras de aliento y saber lo orgullosos que están de mí. A mi familia ya que sin todos ellos no hubiera logrado llegar hasta aquí, porque a pesar de la distancia siempre hacían lo que fuera necesario para que no estuviera triste y decirme que todo esfuerzo tiene su recompensa y a mis abuelos paternos que desde el cielo me cuidan. A todas esas personas que fueron parte de este trayecto y lo hicieron más ameno. A Dios por ayudarme en todo momento y darme fuerzas cuando ya sentía que no podía.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **Planteamiento del problema**

El cáncer, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la segunda causa de muerte en el mundo. En el 2015 ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis muertes en el mundo se debe a esta enfermedad. La detección de cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes. En el 2017, solo el 26% de los países de ingresos bajos informaron que la sanidad pública contaba con servicios de patología para atender a la población en general. Más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30%. (OMS, 2018)

En Costa Rica, la tasa de incidencia de cáncer es elevada. Según el último informe presentado por el Ministerio de Salud Pública en el 2015, existe mayor prevalencia de cáncer en hombres que en mujeres; en hombres los más frecuentes en forma descendente son los siguientes: piel, próstata, estómago, colon, pulmón y sistema hematopoyético reticuloendotelial; y la principal causa de muerte es el de próstata. En mujeres, para el 2012 los más comunes abarcan el de piel, seguido por el de mama, en tercer lugar está el cáncer de cérvix y el cáncer de tiroides ocupó el cuarto lugar. El cáncer de estómago ocupa el quinto puesto y el de colon el sexto. En mujeres, el cáncer que presentó mayor tasa de mortalidad fue el de mama. (Ministerio de Salud, 2015)

Por otra parte, las metástasis óseas son la causa más frecuente de dolor en pacientes oncológicos. Los principales tipos de neoplasias que producen metástasis ósea con frecuencia son: cáncer de mama, seguido del cáncer de próstata, tiroides, pulmón y riñón. La presencia de lesiones óseas metastásicas predispone a eventos esqueléticos relacionados, los cuales se definen como la presencia del dolor, fracturas patológicas, necesidad de radioterapia externa o intervención quirúrgica del hueso afectado. (Maykall, 2017)

De acuerdo con esto, se han descrito una gran cantidad de terapias para el manejo de estas lesiones, entre ellas el uso de analgésicos, bifosfonatos, radioisótopos, cirugía, radioterapia externa y analgesia intratecal. Dado que las metástasis óseas constituyen un

proceso multifactorial, se indica la importancia de tratarlas con un abordaje multimodal cuyo objetivo sea el tratamiento paliativo del dolor y la prevención de futuras complicaciones, para así también establecer una terapia individual para cada caso adaptándola a la necesidad del paciente y así disponer de un mejor manejo del dolor óseo metastásico. (Maykall, 2017)

Debido a la alta incidencia de cáncer, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, ASCO (por sus siglas en inglés), creó un área especializada de la medicina, llamada cuidados paliativos, que se centra en prevenir, controlar y aliviar tanto los síntomas del cáncer, así como cualquier efecto secundario provocado por el tratamiento. Además, brinda apoyo integral a las personas que viven con cáncer y a sus familias. Cualquier persona, independientemente de la edad o del tipo y estadio del cáncer, puede recibir cuidados paliativos antes, durante y después del tratamiento.

Los cuidados paliativos son un derecho asistencial, la atención médica de calidad al final de la vida no es un privilegio, es un derecho. Además, representan una respuesta sanitaria al sufrimiento relacionado con el final de la vida de las personas enfermas; y han demostrado eficiencia, ya que provocan un impacto muy positivo sobre la calidad de vida del enfermo como es el alivio de síntomas, una buena comunicación y relación médico-paciente. (Batíz, 2018). De aquí que se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Qué tan eficaces pueden ser el Samario 153 y el Estroncio 89 como una mejor alternativa al uso de analgésicos opioides en la atención de cuidados paliativos para personas con cáncer metastásico óseo?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar el Samario 153 y Estroncio 89 como terapia alternativa al uso de analgésicos opioides en la atención de cuidados paliativos para personas con cáncer metastásico óseo.

### **Objetivos específicos**

Detallar el manejo terapéutico tradicional del dolor que se brinda a las personas con cáncer metastásico óseo con el fin de evidenciar el abordaje óptimo de esta terapia.

Determinar las características que debe presentar un paciente para recibir atención paliativa en fase terminal con la terapia tradicional o con radioisótopos con el fin de optimizar su calidad de vida.

Comparar la efectividad y seguridad de la terapia con isótopos radioactivos en el manejo del dolor con el fin de minimizar los efectos secundarios del manejo tradicional.

### **Justificación**

Las metástasis son las responsables de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad derivada de la enfermedad tumoral maligna. El envejecimiento de la población y el aumento de la tasa de supervivencia de los pacientes afectados de cáncer ha llevado a un incremento en la prevalencia de lesiones óseas metastásicas sintomáticas. (García, Valero, Angulo, Oliete, 2014). En Costa Rica, según el último informe del Ministerio de Salud en el 2015, sobre el registro nacional de tumores, en la dirección de vigilancia de la salud, se observó que el cáncer en mujeres con mayor incidencia durante ese año fue el de piel con una tasa de 59,89, seguido por el de mama con una tasa de 54,95; en hombres el que presentó mayor incidencia fue el de piel con una tasa de 63,46, seguido del de próstata con una tasa de 41,65.

Estas estadísticas están relacionadas con la tasa de mortalidad para el 2017. El Ministerio de Salud, en el Registro nacional de tumores, publicó las tasas de mortalidad por cada uno de los tipos de cáncer en hombre y mujeres por zona geográfica. En estos datos de poblaciones únicamente por género, se indica que en mujeres el cáncer de mama presenta una tasa del 15,05 y en hombres el de próstata presenta un 14,62. Esta tasa de mortalidad proporciona el promedio anual de muertes durante un año por cada 100.000 habitantes, lo cual constituye una cifra alarmante ya que estos tipos de cáncer son los que llegan a presentar mayor metástasis ósea. Segura (2015), en su tesis “Perfil Epidemiológico de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el hospital San Juan de Dios”, expone que no se cuenta con datos nacionales de la intervención para tratar el dolor en este tipo de pacientes.

Las metástasis óseas son causantes de una morbilidad importante incluyendo, dolor óseo, fracturas patológicas, hipercalcemia, síndrome de compresión medular, entre otros síndromes de compresión nerviosa; por lo que es fundamental unificar la literatura disponible para mejorar la terapéutica, calidad de vida y sobre vida de estos pacientes, debido a que existe falta de conocimiento y un manejo adecuado en este tipo de patología. A nivel internacional se cuenta con una mayor cantidad de tratamientos y guías adaptadas a este tipo

de pacientes, por lo cual es una necesidad conocer más fármacos, e incluso tratamientos no farmacológicos con el fin de mejorar el abordaje. (Maykall, 2017).

Esto es importante ya que el dolor condiciona todo el entorno vital del paciente y además, es el síntoma más frecuente en el cáncer ya que se estipula que ocurre en una cuarta parte de los pacientes en el momento del diagnóstico, en un tercio de los que están siendo sometidos a tratamiento y en tres cuartas partes de los pacientes con enfermedad avanzada. El dolor oncológico constituye un importante problema socio sanitario al que es obligatorio dar respuesta. Además es el síntoma más temido. Su presencia repercute en el confort del paciente, afecta gravemente a todas sus actividades, motivaciones, bloquea las interacciones con su familia y amigos y destruye la calidad de vida y cualquier percepción de felicidad. (González, et al, 2011)

A pesar de la gran cantidad de experiencia acumulada a lo largo de varias décadas, el conocimiento clínico sobre el tratamiento de las metástasis óseas mediante radiofármacos con afinidad por el hueso se encuentra todavía en una fase temprana, sobre todo respecto a los tratamientos combinados; sin embargo el uso de radiofármacos se ha utilizado últimamente como una terapia efectiva y segura, además de observarse un grado de analgesia mantenido en el tiempo que asegura calidad de vida y lucidez del paciente. (Chiacchio, Borso, AlSharif, Boni, Mariani, 2010)

La radioterapia es la primera elección para eliminar el dolor cuando existe una metástasis solitaria localizada; sin embargo, cuando es 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, la cual induce una mielosupresión, de severidad variada. 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. (Guerra, Longo, Archedera, Sánchez, Contreras, 2007)

Este tipo de radiación tiene una energía 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 un daño

importante en los tejidos normales que rodean la lesión. Esto hace que se presente selectividad en la absorción de la radiactividad por el tejido neoplásico maligno 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. (Guerra et al, 2007)

Son muchos los estudios que se han realizado con radiofármacos donde se ha observado la selectividad que estos presentan por el tejido dañado, además de una disminución en el consumo de AINES ya que generalmente estos producen mayor efecto secundario y en algunos casos una sedación parcial o total de los pacientes. Con este tipo de radioisótopos la aplicación puede realizarse cada 3-4 meses, no hay un mayor riesgo de radiotoxicidad y el grado de analgesia que presentan es entre 65%-90%, brindándole al paciente una calidad de vida para que este realice sus funciones normales. (Organismo Internacional de Energía Atómica, OIEA, 2008)

El tratamiento con radiofármacos es en general bien tolerado por los pacientes, y además en estudios de seguimiento a largo plazo, se ha demostrado que la terapia con estos conlleva un menor riesgo de leucemia y cáncer secundario que la quimioterapia y la radioterapia. Debido a los usos que se les han dado se estudia si el tratamiento de radiofármacos con afinidad ósea podría derivar en algún efecto terapéutico más allá del dolor óseo paliativo y se estudia la posibilidad de un efecto sinérgico mediante combinación con algunos otros agentes anti-tumorales, especialmente quimioterápicos. (Chiacchio, et al, 2010)

### **Proyecciones**

- Se busca dar a conocer el manejo tradicional que se utiliza para tratar el dolor metastásico óseo en personas que tengan dicha patología.
- Se pretende evidenciar las condiciones que debe presentar un paciente para recibir atención paliativa con terapia tradicional o con radioisótopos.
- Se desea brindar información veraz sobre el uso efectivo y seguro de la terapia con radio isótopos en relación al manejo tradicional.

## Antecedentes

### Antecedentes históricos

El uso de medicina nuclear tiene sus inicios desde el siglo XIX. Según Peñafiel (1996) en su artículo llamado “Historia de la medicina nuclear”, esta comienza con la llamada era de las radiaciones cuando en 1895 se descubrieron los rayos X por Becquerel y la radioactividad del uranio en 1896 por Marie Curie, quienes serían conocidos como los especialistas en medicina nuclear. Posterior a esto, en 1913 se introduce el término isotopía y es a partir de ahí donde se inician técnicas de exploración biológica, permitiendo más adelante obtener en 1927 el primer detector de rayos gamma.

Además, Álvarez (2003) en su artículo “Una mirada retrospectiva a la radiofarmacia”, indica que luego de estos avances, en 1934 se empezó a producir radioactividad artificial mediante radiación de láminas metálicas delgadas con partículas alfa. Esto dio pie a que se llegaran a producir 14 radioelementos, cifra que más adelante aumentó. Dentro de estos radioelementos se encontraba el yodo, el cual se empezó a utilizar en medicina en 1938 para estudiar su función tiroidea en pacientes; por lo que se considera que este estudio señaló el comienzo de la medicina nuclear.

En las últimas décadas del siglo XX e inicios del siglo XXI se han desarrollado nuevas técnicas en el campo de la medicina nuclear, como lo son la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) o por emisión de positrones (PET). Estos avances han originado la aparición de nuevos radiofármacos o indicaciones para estos. Con esto surge además, una preocupación por regular la legislación sanitaria de los radiofármacos. Las primeras regulaciones se dieron a inicios de los años sesenta cuando Bélgica y Gran Bretaña establecen el registro sanitario como condición necesaria para poder llevar a cabo su comercialización y uso. (Cortés, Gómez, 2003)

Gracias a todos estos avances, en 1993 el Sr 89, que se administra en forma de cloruro, comercialmente conocido como Metastron®, se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento paliativo del dolor en metástasis ósea. Tiempo después, en 1998 el Samario 153 fue autorizado, y comercializado en el 2012 como Quadramet®, este es un complejo de Sm radiactivo y el agente quelante etilendiamino tetrametilenfosfonato,

EDTMP, que se utiliza también como tratamiento paliativo para el dolor en metástasis ósea. (Gallego, 2018)

### **Antecedentes internacionales**

En el 2004, De Blas, Garbayo, Villafranca, Tejero, Eslava, Manterola, Romero, y Martínez en su artículo “Enfermedad metastásica ósea. Diagnóstico y tratamiento”, mediante revisiones bibliográficas mencionan la alta incidencia de metástasis óseas secundarias a carcinomas, la grave repercusión funcional que provocan y el efecto que conllevan en la vida del paciente, por lo cual consideran que deben ser motivo de constante estudio, con el objetivo de conocer más sobre la patología y avance en los métodos de evaluación, diagnóstico y tratamiento.

Consideran que las pruebas clásicas de detección y valoración de extensión en la enfermedad metastásica, como lo son la radiología simple y la gammagrafía, se deben complementar con otras como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), ya que mejoraría la información sobre las características de la lesión tanto dentro como fuera del hueso. Estos concluyen mediante el estudio realizado que la tomografía por emisión de positrones (PET) ha mostrado mayor sensibilidad que la gammagrafía y se perfila como la prueba de futuro para la detección precoz de metástasis y de tumores primarios silenciosos. También concluyen que antes de cualquier planificación terapéutica, se debe realizar una valoración minuciosa del paciente, tanto a nivel local como general. (De Blas et al, 2004)

De la Calle, González, Fornés, Martínez en el 2005 publican su artículo “Samario 153 SM-EDTMP como tratamiento del dolor óseo de origen metastásico” con el objetivo de evaluar la eficacia de 153 Sm-EDTMP en el tratamiento del dolor crónico debido a metástasis óseas en el cáncer de próstata, mediante un estudio prospectivo dónde se incluyeron siete pacientes con dolor crónico, en relación con metástasis óseas por cáncer prostático, y se les administró de forma intravenosa 153 Sm-EDTMP para controlar el dolor. La eficacia de este radiofármaco fue evaluada según los cambios obtenidos en la escala visual-analgésica de (EVA), donde se obtuvo que 2 de 7 pacientes tuvieron remisión completa del dolor, 4 de 7 remisión parcial y 1 de 7 no mostró mejoría. La respuesta terapéutica ocurrió a los 10-30 días después de la administración del fármaco.

No se observaron efectos adversos mayores, algunos sintieron náuseas, vómitos y nada de toxicidad hematológica, 5 de 7 pacientes redujeron el consumo de analgésicos. Como conclusiones ellos indican que el samario 153 es seguro y eficaz para el tratamiento paliativo rápido del dolor ocasionado por metástasis óseas, aunque sugieren que aún quedan importantes cuestiones que resolver, fundamentalmente sobre los factores que influyen en la respuesta terapéutica a este radiofármaco. (De la Calle et al, 2005)

En el 2006 Vicent, Luis-Ravelo, Antón, Hernández, Martínez, de las Rivas, Gúrpide y Lecanda en su artículo “Las metástasis óseas del cáncer”, mediante revisiones bibliográficas, demuestran el problema clínico devastador que ocasionan las metástasis, especialmente en mieloma múltiple, mama, próstata, y pulmón. Además, destacan que las consecuencias incluyen dolores refractarios a analgésicos convencionales, osteolisis que conlleva en ocasiones a compresión medular, fracturas patológicas y trastornos metabólicos. También mencionan los recientes avances en el diagnóstico mediante técnicas de imagen; así como diversas técnicas bioquímicas, que han permitido un certero diagnóstico y seguimiento.

Su objetivo es que se indague más, ya que consideran que la investigación favorecería el conocimiento de los mecanismos básicos y llevaría a elucidar dianas moleculares que favorecerían el desarrollo de fármacos capaces de prevenir, amortiguar o bloquear el proceso metastásico. Por medio de su investigación explican todo el proceso de las metástasis óseas, incluso mencionan otras opciones de tratamiento y concluyen con que la investigación biomédica es el futuro para tratar dicha patología. (Hernández et al, 2006)

También Guerra, Longo, Arrechdera, Sánchez, Contreras (2007), en su artículo, “Eficacia del radiofármaco  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  en dolor y metástasis ósea” presentan como objetivo el desarrollo del radiofármaco en condiciones apropiadas en la Universidad Central de Venezuela para posterior a esto administrarlo en pacientes que presentaran metástasis ósea. Su finalidad era aliviar el dolor crónico asociado a la enfermedad. Para llevar a cabo el estudio 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 la misma dosis de tratamiento y se llevaron registros semanales de cada paciente.

Los resultados demostraron que con cada administración del radiofármaco  $^{153}\text{Sm}$  EDTMP, se produce un significativo alivio del dolor, disminuyendo así el uso de analgésicos y mejorando la calidad de vida del paciente. Además, concluyeron que la producción de este radiofármaco constituye una alternativa válida y viable, en virtud de su disponibilidad y accesibilidad, para el tratamiento paliativo del dolor en la enfermedad metastásica ósea, lo cual permitió confirmar, gracias a este protocolo, su eficacia en estos casos clínicos. (Guerra et al, 2007)

Sopena, Plancha, Martínez, y Sopena (2014) en su artículo “Medicina nuclear y radiofármacos”, mediante revisiones bibliográficas, pretenden mostrar la medicina nuclear como una moderna especialidad médica que permite realizar diagnósticos y tratamientos mediante la utilización de radiofármacos o radio trazadores. Indican que en Europa los radiofármacos se consideran un grupo especial de medicamentos y, por tanto, su preparación y uso están regulados por un conjunto de directivas que han sido adoptadas por los distintos países miembros. También señalan que el alto uso de estos radiofármacos en exploraciones diagnósticas, se debe a que se administran en dosis muy pequeñas por lo que, en general, no tienen ninguna acción farmacológica, ni efectos secundarios.

Además explican que la medicina nuclear está experimentando un notable crecimiento condicionado por la aparición y desarrollo de nuevos radiofármacos, tanto en el campo diagnóstico como en el terapéutico, y fundamentalmente por el impacto de las nuevas técnicas de imagen multimodalidad. Consideran que es necesario conocer las limitaciones de estas técnicas, la distribución fisiológica y posibles alteraciones de los radiofármacos, las contraindicaciones y las reacciones adversas de los contrastes radiológicos, así como la posible interferencia de ambos para seguir con los avances que la tecnología ha generado. (Sopena et al, 2014)

Por otra parte, Moos, Costa, Ripamonti, Niepel, Santini (2017), en su artículo “Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain”, mediante revisiones bibliográficas, indican que las personas que sufren metástasis ósea presentan mucho dolor, debilidad y disminución de la calidad de vida, por lo cual consideran necesario el abordaje completo de la patología para devolverle al paciente la calidad de vida

que merece. El objetivo de estudio fue dar a conocer más terapias para el manejo adecuado de la patología y combinaciones que se puedan realizar entre ellas.

Para el manejo de dolor en este tipo de pacientes se aplica la escala EVA para administrar opioides que son los más utilizados; por lo tanto, queda la inconformidad en relación con los pacientes que presentan un alto grado de dolor ya que con solo este tipo de medicamentos no se logra una analgesia completa, además de generar ciertos efectos secundarios en el paciente. Con los estudios revisados en relación con los radiofármacos se logró observar que presentan un mayor grado de analgesia en este tipo de pacientes y una significativa disminución de efectos secundarios; además se reduce el consumo de opioides y genera calidad de vida en el paciente. (Moos et al, 2017).

Como conclusión estos indican que el cáncer metastásico óseo tiene un marcado impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y, que a pesar de las numerosas opciones terapéuticas, permanece sin tratamiento. Ellos proponen que el tratamiento debe combinar terapia antitumoral y analgesia utilizando los fármacos de estudio debido a su eficacia demostrada para mejorar el dolor, la calidad de vida y resultados esqueléticos. La duración del tratamiento debe ser adaptada al perfil de beneficio de cada paciente para optimizar su calidad de la vida. (Moos et al, 2017).

### **Antecedentes nacionales**

Debido a la gran incidencia que presenta la metástasis ósea, Salas y Huertas publican su artículo llamado, “Dolor óseo inducido por cáncer metastásico: Fisiopatología y Tratamiento” en el 2004, y cuyo objetivo era revisar la fisiopatología del dolor en hueso y describir los medicamentos que se utilizan con más frecuencia en el manejo de este tipo de dolor por cáncer. Este artículo se llevó a cabo mediante revisiones bibliográficas, con el fin de entender mejor la patología del dolor óseo y describir los medicamentos que se utilizan con más frecuencia en el manejo de este tipo de dolor por cáncer. Además, se presentó un algoritmo de 6 pasos que permiten orientar al médico en el momento de tomar una decisión terapéutica. (Salas, 2004)

Dentro de sus conclusiones se obtuvo que el dolor óseo por cáncer metastásico es un reto para el profesional en ciencias de la salud, debido a su incidencia progresiva en los

pacientes con cáncer avanzado y su difícil control. Además, este tipo de dolor no se ha podido entender adecuadamente por la falta de modelos experimentales y porque el tratamiento farmacológico utilizado es parcialmente efectivo debido a que, en su mayoría, los medicamentos han sido evaluados en modelos experimentales no diseñados adecuadamente; por lo tanto, proponen que un algoritmo terapéutico que permitiría un manejo más eficaz y un uso racional de los medicamentos que se encuentran en el mercado. (Salas, 2004).

También en el 2007, Chavarría en su tesis de grado “Propuesta de un programa de atención primaria dirigido a los cuidadores de los pacientes con cáncer en etapa terminal que reciben tratamiento con morfina y son atendidos por la unidad de cuidados paliativos de Alajuela, Costa Rica” plantea implementar una guía dirigida a los cuidadores de los pacientes con cáncer en su etapa final de la vida sobre medicamentos para el alivio de dolor (morfina), atendidos por la Unidad de Cuidados Paliativos de Alajuela durante el mes de julio del 2007. La investigación se basó en datos cuantitativos y cualitativos (mixta), para la obtención, recolección y desarrollo de la información.

En los resultados obtenidos se muestra que la mayoría de los pacientes reciben de manera satisfactoria la morfina como tratamiento paliativo para el dolor, de acuerdo con los protocolos o parámetros existentes en los centros médicos, como en la Unidad de Cuidados Paliativos sede Alajuela; pero también en muchas ocasiones los pacientes presentan angustia por la categoría y trasfondo de adicción al mismo. Como conclusión establecen que el principal efecto secundario fisiológico de este fármaco es el estreñimiento y a nivel de sistema nervioso central (SNC), la dependencia; pero a la vez es una muy buena opción para tratar dicha condición, aunque no de manera progresiva, sino con cambios en ciertos periodos para evitar la dependencia a su uso. (Chavarría. 2007)

En el 2015, Segura, en su tesis “Perfil epidemiológico de los pacientes con metástasis ósea que reciben radio terapia en el Hospital San Juan de Dios”, realiza un estudio descriptivo, retrospectivo de revisión de casos en el mismo hospital, en pacientes que recibieron radioterapia paliativa para esta patología. Se logró conocer las neoplasias más frecuentes que producen metástasis ósea, y se determinó que la más común es el cáncer de mama, seguido por el de próstata, tiroides, pulmón y riñón. También se observó que no se

cuenta con un seguimiento especial a este tipo de pacientes, ya que los datos obtenidos muestran que el 91% de los pacientes fueron referidos para el control del dolor y ninguno de estos tenía un expediente clínico con esta caracterización.

De todos pacientes referidos, solo uno recibió atención en control de dolor después de recibir radioterapia, y pasó de un opioide fuerte a uno débil, por lo cual llegó a la conclusión de que el manejo de este tipo de pacientes requiere de un equipo multidisciplinario que incluye oncólogos, radiólogos, medicina nuclear, cirujanos ortopédicos y especialistas en medicina paliativa, ya que se observó que el abordaje terapéutico que reciben no se anota en el expediente, no hay un adecuado manejo del dolor ni un seguimiento al paciente durante las citas médicas subsecuentes. (Segura, 2015)

Maykall (2017), en su tesis de posgrado, “Dolor óseo metastásico: propuesta de algoritmo de manejo”, basada en revisiones bibliográficas, da a conocer estadísticamente la cantidad de personas que presentan cáncer y que llegan a presentar metástasis ósea, así como el esquema que se utiliza para tratar el dolor y la patología en Costa Rica. El estudio también muestra los efectos positivos que poseen los bifosfonatos, el denosumab, la terapia epidural e intratecal y el uso combinado de terapia no farmacológica, donde se llega a la conclusión que este tipo de dolor es de los más difíciles de controlar y que para esto es necesario un abordaje y manejo multimodal.

Además de esto, Castro, Moya, Díaz, Zavaleta (2018) publicaron su artículo “Revisión de los principios básicos de medicina nuclear y radiofarmacia” con el fin de dar a conocer el funcionamiento de un servicio de medicina nuclear (MN). Este se llevó a cabo mediante revisiones bibliográficas donde explican los fundamentos básicos de los radiofármacos, aplicaciones clínicas y potenciales riesgos asociados a un servicio de MN y radiofarmacia. Esta es una terapia no invasiva donde se utilizan dosis bajas de radiación, son indoloras, no hay restricción en la edad de los pacientes, poseen un costo razonable y variable según el tipo de procedimiento y hay menor probabilidad de incidencia de reacciones adversas al paciente, permitiendo la evaluación funcional o metabólica de órganos o estructuras, en comparación con otros estudios.

Concluyen que la gama de procedimientos que ofrece la MN ha revolucionado de forma positiva el manejo de pacientes de variadas patologías en los últimos años, al proveer

al médico de herramientas sumamente útiles que le brindan información sobre la condición de sus pacientes y tratamientos eficaces que otros métodos no proveen. El beneficio potencial que puede tener un paciente, entonces, es realmente elevado, al mismo tiempo que se someterá a estudios o intervenciones que cuentan con perfiles de seguridad muy altos. Además, consideran necesario el estudio de más aplicaciones como lo son la tecnología PET y la marcación de biomoléculas, que se desarrollan e investigan en países con servicios más desarrollados para comprender realmente el inmenso aporte que la MN puede proveer a la medicina. (Castro et al, 2018)

En el 2019, Quirós y Valverde en su tesis para optar al grado de máster en cuidados paliativos, denominada “Factores para evaluar las limitantes de los profesionales encargados de la prescripción, dispensación y administración de analgésicos opioides, dirigidas a personas enfermas en condición paliativa en Costa Rica” mediante revisiones bibliográficas buscaban identificar y agrupar los factores que impiden o limitan la prescripción, dispensación y administración de opioides por los profesionales en salud a nivel nacional, y a la vez evidenciar la importancia de estos medicamentos que ayudan a disminuir el dolor en pacientes enfermos.

Asimismo, efectuaron una entrevista a un médico experto, que labora en un servicio de atención paliativa con el fin de dar respuesta a ciertas interrogantes. Dentro de sus resultados se identificó, que al igual que en el resto del mundo, en Costa Rica, la falta de conocimiento de los profesionales en salud, es una de las causas principales de la sub - utilización de opioides, y que la formación de pre-grado es donde hay más deficiencias. Además, la falta de compromiso del personal médico, hace que prescriban más analgésicos anti-inflamatorios, aunque la respuesta ante el dolor del usuario, sea menor. (Quirós, et al, 2019)

## **CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL**

### **Sistema óseo**

El sistema óseo es el que reúne los diversos huesos del esqueleto, más los cartílagos, ligamentos y otros tejidos conjuntivos que sirven para estabilizarlos o interconectarlos. Los huesos son algo más que un mero soporte del que cuelgan los músculos, pues sostienen nuestro peso y actúan junto a ellos en la producción de movimientos precisos y controlados. Sin una armazón ósea al que sujetarse, las contracciones tan solo conseguirían acortar y engrosar los músculos. Además, el esqueleto cumple diversas funciones vitales que incluso pueden resultar desconocidas. (Martini, Timmons, Tallitsch, 2009)

#### **Funciones del sistema óseo**

Dentro de las principales funciones del sistema óseo se puede encontrar el soporte que ofrece un apoyo estructural a todo el cuerpo. Cada hueso o cada grupo de huesos proporcionan una armazón sobre el cual se fijan tejidos blandos y órganos. Además, participa en el almacenamiento de minerales como las sales cálcicas del hueso que representan una valiosa reserva de mineral que mantiene las concentraciones normales de los iones de calcio y fósforo en los líquidos corporales, pues el 98% de calcio se encuentra depositado en los huesos. (Martini, et al, 2009)

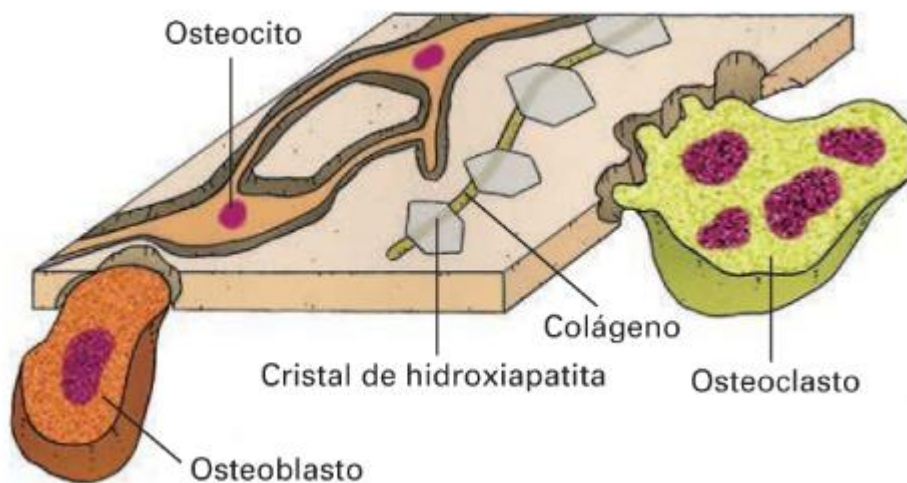
También participa en la producción de células sanguíneas; los glóbulos rojos, los blancos y las plaquetas se elaboran en la médula roja que rellena la cavidad interna de muchos huesos, además brinda protección a los tejidos y los órganos más delicados; por ejemplo, las costillas protegen al corazón y pulmones, el cráneo encierra el encéfalo, las vértebras resguardan la médula espinal y la pelvis los órganos digestivos y genitales frágiles. También brinda apalancamiento, ya que muchos huesos del esqueleto actúan como palancas, y pueden modificar la magnitud y dirección de las fuerzas generadas por los músculos. (Martini, et al, 2009)

#### **Estructura del hueso**

En condiciones normales el hueso está formado de colágeno tipo 1 y mineralizado por cristales de hidroxapatita; su estructura se compone de hueso cortical, capa gruesa densa que es responsable de soportar el peso corporal y el hueso trabecular que es la parte metabólicamente activa de dicho órgano, cuya función es producir matriz ósea que está en

constante remodelación, cuando se estimulan las proteínas morfogénicas y otros factores de crecimiento. (Therriault, Therriault, 2012)

Figura 1. Estructura del hueso



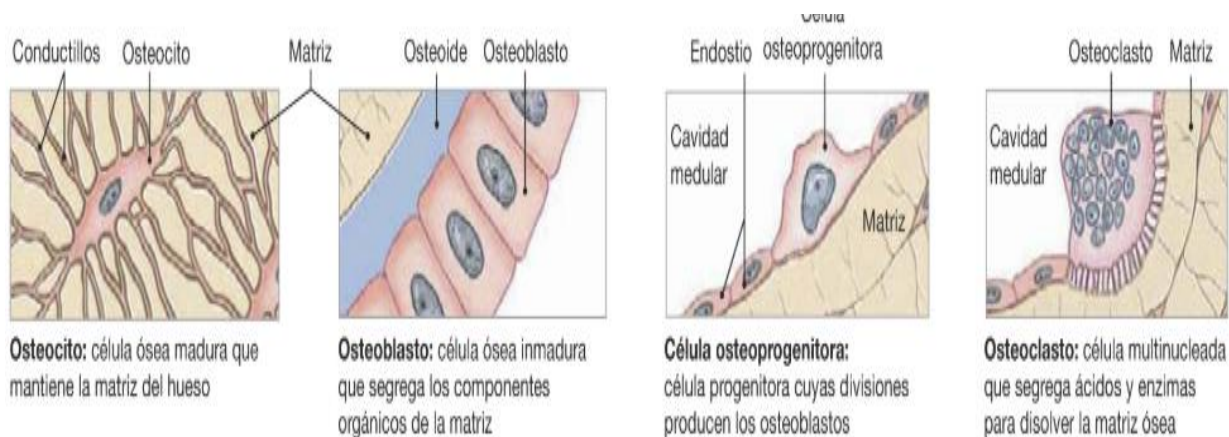
Nota: García, Hurlé, Benítez (2013)

### **Células del hueso**

Dentro de ellas se encuentran los osteoblastos que se localizan en la superficie interna o externa de un hueso. Segregan componentes orgánicos de la matriz ósea y son responsables de la producción del hueso nuevo, proceso llamado osteogénesis. Por otro lado, los osteocitos son las células maduras que mantienen y controlan el contenido de proteínas y minerales que hay alrededor de la matriz, derivan de los osteoblastos que quedan atrapados en la matriz e intercambian nutrientes con la sangre. (Elaine, 2008)

También se encuentran las células osteoprogenitoras, que se diferencian a partir del mesénquima y están presentes en la capa más interna del periostio y en el endostio que reviste la cavidad medular. Pueden dividirse y producir nuevas células hijas que se diferencian de los osteoblastos. Por último, los osteoclastos, son células grandes multinucleadas, procedentes de las mismas células progenitoras de donde se derivan los neutrófilos y monocitos; se encargan de segregar ácidos mediante exocitosis de los lisosomas y destruyen la matriz ósea. (Elaine, 2008)

Figura 2. Células del hueso



Nota: Martini, et al (2009)

### Inervación de los huesos

Los huesos están inervados por nervios sensitivos y las lesiones producidas en el esqueleto pueden resultar muy dolorosas. Las terminaciones nerviosas sensitivas se ramifican por todo el periostio, y los nervios sensitivos traspasan la corteza junto a la arteria nutricia para inervar el endostio, la cavidad medular y la epífisis. Al irrigar una gran parte del hueso es cuando una lesión o compresión nerviosa afecta a todo el tejido óseo. (Martini, et al, 2009). Estos también están inervados por fibras mielínicas y amielínicas que acompañan a los vasos sanguíneos distribuyéndose, como se mencionó anteriormente, por el periostio, y dependiendo del espesor del hueso, incluso alcanzan la médula ósea.

### Formación del riego sanguíneo y linfático

Este tejido es bastante vascularizado y los huesos del esqueleto reciben abundante riego sanguíneo. En un hueso típico como lo es el húmero, aparecen cuatro grupos fundamentales de vasos sanguíneos:

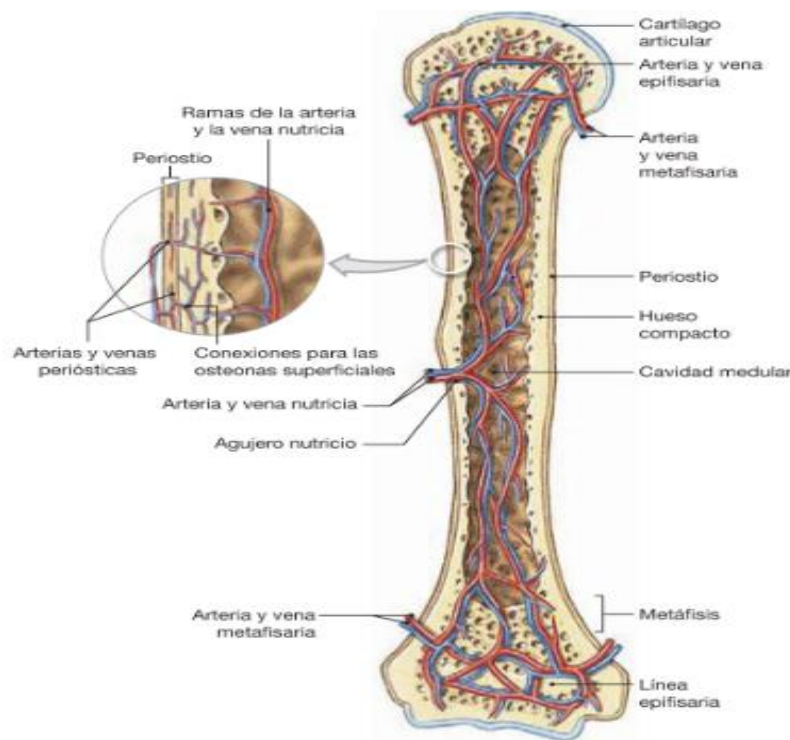
La arteria y vena nutricia se forman cuando los vasos sanguíneos invaden el modelo cartilaginoso al principio de la osificación endocondral. Normalmente solo hay una arteria y una vena nutricia que penetra la diáfisis.

Los vasos metafisiarios aportan sangre a la superficie interna (diafisaria) de cada cartílago epifisario que es la zona donde el hueso sustituye al cartílago.

Los extremos epifisarios de los huesos largos suelen contener numerosos agujeros más pequeños y los vasos que se sirven de ellos irrigan el tejido óseo y la cavidad medular de las epífisis, por lo que se denominan vasos epifisarios.

Los vasos periósticos proceden del periostio y se añaden a la superficie del hueso en desarrollo.

Figura 3. Irrigación del hueso

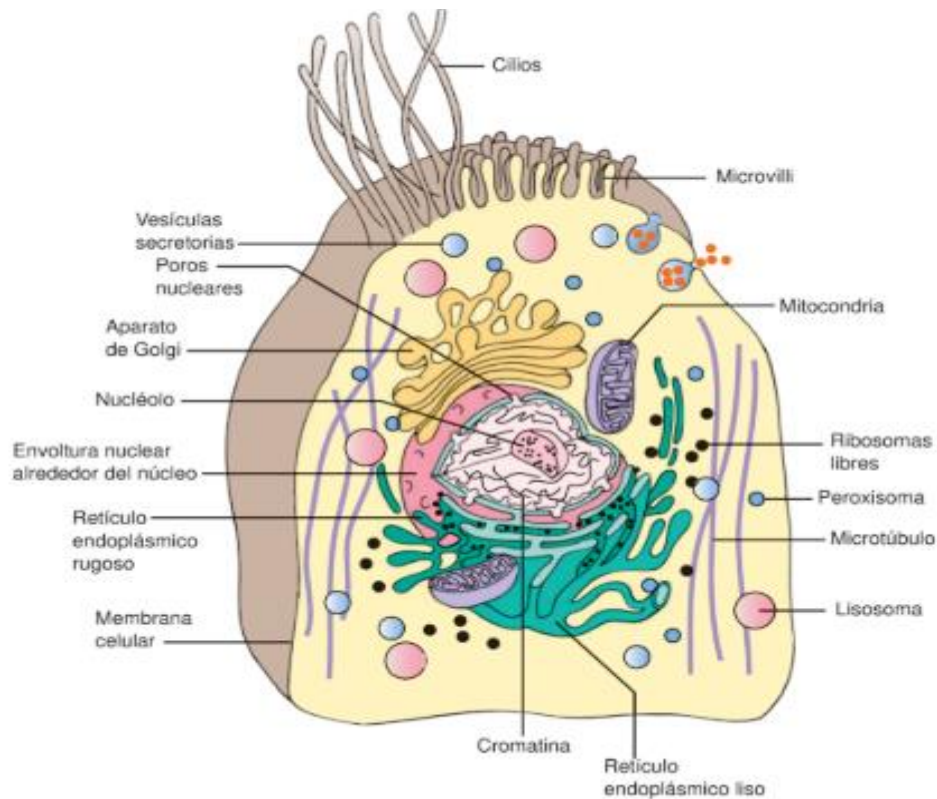


Nota: Martini, et al. (2009)

### La célula

Es la unidad funcional más pequeña en la cual puede dividirse un organismo sin perder las características necesarias para vivir. Las células de origen embrionario o función similar, se organizan a menudo en unidades funcionales más grandes conocidos como tejidos. Estos se unen para formar estructuras y órganos corporales. La células poseen la capacidad de intercambiar materiales con el ambiente y obtener energía de nutrientes orgánicos, sintetizar moléculas complejas y replicarse a sí mismas. (Porth, 2014).

Figura 4. Componentes de la célula



Nota: Porth (2014)

### **Respuesta celular al estrés, lesión, envejecimiento**

Todas las enfermedades ejercen sus efectos en las células. Cuando se enfrenta a factores estresantes que ponen en peligro su estructura y función normales, realiza procesos de adaptación que le permiten sobrevivir y conservar la función. Cuando el estrés es excesivo o la adaptación no es efectiva, viene la lesión, cambios en la adaptación anómala y muerte celular. (Porth, 2014)

Las células se adaptan a los cambios del ambiente interno, de igual manera en que el organismo completo se adapta a los cambios del ambiente externo. Esto lo hacen ya sea mediante cambios en el tamaño, número o tipo, que pueden llevar a producir una atrofia, hipertrofia, hiperplasia, metaplasia y displasia. Existen muchos mecanismos moleculares que median la adaptación celular. Estos dependen en gran medida de señales transmitidas por mensajeros químicos que ejercen sus efectos por alteración génica. (Porth, 2014)

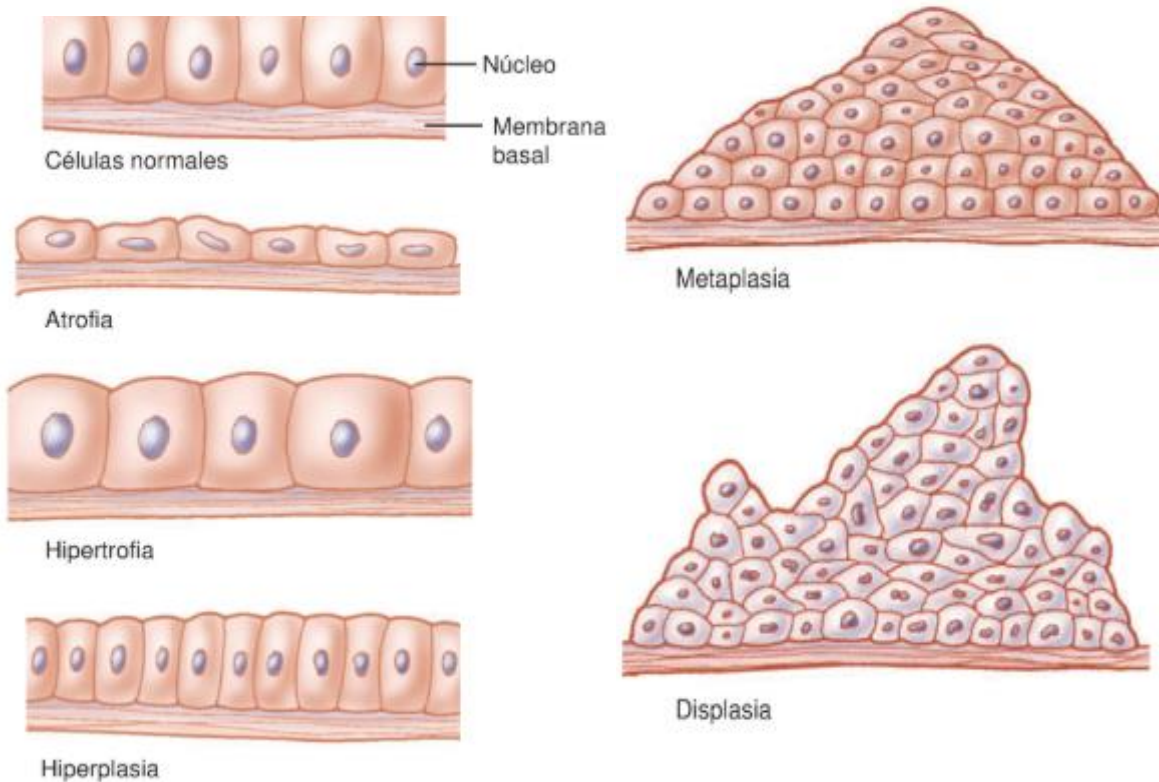
Tabla 1. Adaptaciones del crecimiento y diferenciación celular

<p><b>Atrofia</b></p>	<p>Cuando se enfrentan a un descenso en las demandas de trabajo o a condiciones ambientales adversas, la mayor parte de las células son capaces de adquirir un tamaño más pequeño y un grado de funcionamiento más bajo y eficiente compatible con la supervivencia. Esta disminución del tamaño se conoce como atrofia. Estas células disminuyen el consumo de oxígeno y otras funciones celulares mediante la reducción del número y tamaño de sus orgánulos y otras estructuras.</p>
<p><b>Hipertrofia</b></p>	<p>Este es un aumento del tamaño celular con un incremento en la cantidad de masa tisular funcional, se tiende a producir por la mayor carga de trabajo impuesta a un órgano o parte del cuerpo y a menudo tiene lugar en el tejido muscular cardíaco y esquelético que no puede adaptarse al aumento de la carga de trabajo mediante división mitótica y formación de más células.</p>
<p><b>Hiperplasia</b></p>	<p>Se refiere al aumento en el número de células en un órgano o tejido. Es común observarlo en tejidos con células que posean capacidad mitótica como la epidermis, el epitelio intestinal y el tejido glandular. Existe evidencia de que la hiperplasia implica la activación de genes que controlan la proliferación celular y la</p>

	<p>presencia de mensajeros intracelulares que regulan la replicación y el crecimiento celular.</p>
<p><b>Metaplasia</b></p>	<p>Se refiere a un cambio reversible en el que un tipo celular adulto se sustituye por otro tipo de célula adulta. Se dice que estos cambios implican reprogramación de células madre no diferenciadas presentes en el tejido. Generalmente, la metaplasia ocurre como respuesta a la irritación e inflamación crónicas, y permite la sustitución por células con mayor capacidad de sobrevivir.</p>
<p><b>Displasia</b></p>	<p>Se caracteriza por un crecimiento celular alterado de tejido específico que deriva de células de tamaño, forma y organización variados. En grados menores de displasia se asocia a irritación o inflamación crónicas. Aunque la displasia es anormal, su finalidad es la adaptación, ya que es reversible después de eliminar la causa de irritación. La displasia suele ser un factor significativo para el cáncer.</p>

Nota: Elaboración propia (2020)

Figura 5. Respuestas celulares y tisulares de adaptación



Nota: Porth (2014)

### El cáncer

Ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud como un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de las células. Puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Se menciona que muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como humo de tabaco, y que un porcentaje importante puede curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia si se detectan en una fase temprana. (OMS, 2020)

Desde el inicio de dicha enfermedad se determinó que el tejido canceroso estaba conformado por células con morfología alterada, la cual era el agente causal de lesiones celulares y considerado como un desorden de células que se dividen anormalmente, lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos circundantes que se nutren del organismo y formando una alteración en su fisiología. Otra habilidad que poseen estas

células es que pueden migrar e invadir tejidos lejanos donde aprovechan y encuentran un nicho apropiado para continuar su crecimiento, originando una metástasis. (Grossman et al. 2014)

Además, las células cancerosas tanto a nivel celular, molecular, metabólico y genético han permitido avanzar de manera significativa en el manejo de los distintos aspectos clínicos de esta enfermedad (crecimiento tumoral, invasividad y metástasis). Gracias a esto se puede predecir la sensibilidad a distintos tipos de terapia. Por ende, se introducen los biomarcadores tumorales (moléculas que se expresan en niveles anormales en ciertos tipos de cáncer y pueden ser detectadas para diagnosticar o analizar la evolución de una enfermedad) y la identificación de potenciales blancos terapéuticos. (Grossman et al, 2014)

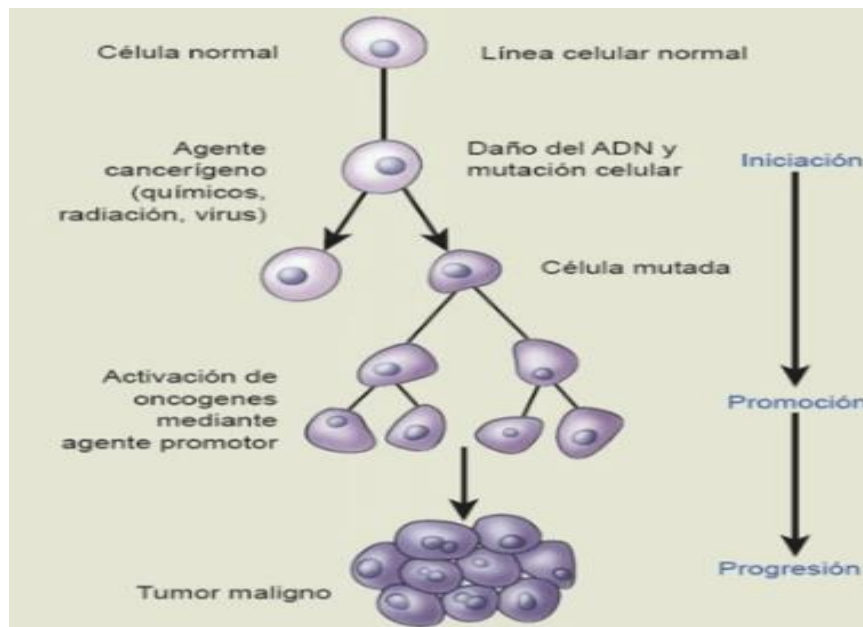
### **Fisiopatología del cáncer**

Desde que se empezó a estudiar esta enfermedad, en 1838, se describió que el tejido canceroso estaba conformado por células con morfología alterada, y se postuló que la causa yacía en lesiones celulares. (Hajdu, 2004). Actualmente, el cáncer es considerado como un desorden de células que se dividen anormalmente, lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células pueden migrar e invadir tejidos lejanos donde encuentran un nicho apropiado para continuar su crecimiento, originando una metástasis que en muchas ocasiones es la causa de muerte de los individuos afectados. (Mitrus, Bryndza, Sochanik, Szala, 2012)

### **Origen de las células tumorales**

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante ellas, se estableció que la transformación progresiva de células normales de derivados altamente malignos se originaba en alteraciones del material genético conocidas como mutaciones. Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación. Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permiten generar distintas mutaciones, las cuales presentan mayores capacidades de supervivencia y crecimiento respecto a células normales. (Mitrus et al, 2012)

Figura 6. Proceso de iniciación, promoción y progresión en tumores malignos



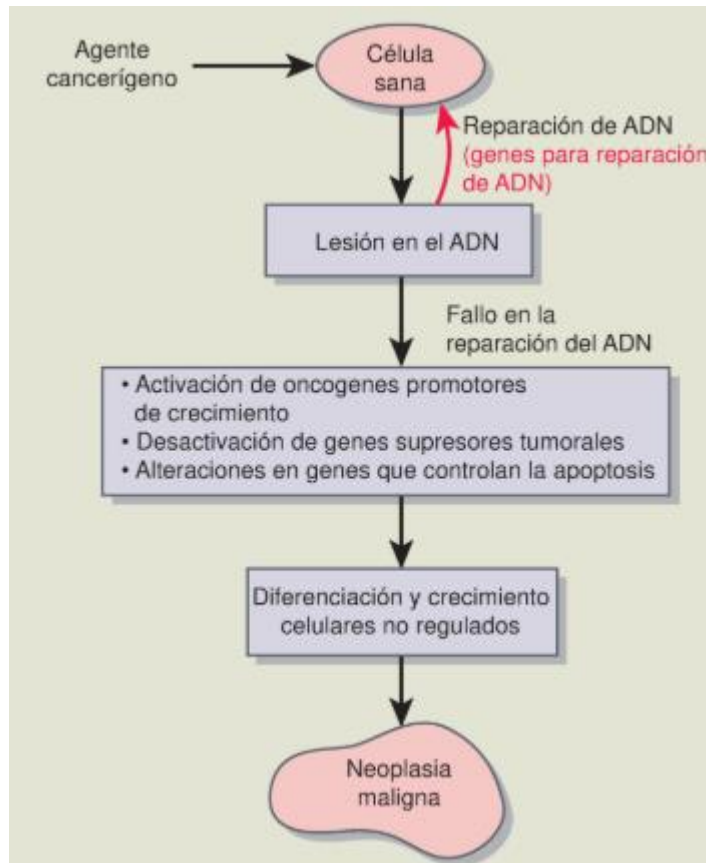
Nota: Grossman, Mattson (2014)

Las células del sistema inmune poseen la capacidad de eliminar a estas células malignas o tumorales, pero algunos de los clones adquieren nuevas capacidades con el potencial de generar una neoplasia. Sin embargo, estas no son las únicas causas que explican el desarrollo tumoral. Se realizó un aporte de un modelo de 2 hits en el desarrollo del retinoblastoma asociado a la mutación del gen RB1, que llevó al descubrimiento de genes supresores de tumores, que controlan la proliferación, reparación y apoptosis celular. Se produce una primera mutación germinal (primer hit), que inactiva uno de los alelos del gen RB1 dejando solo uno funcional, disminuyendo a 50% la cantidad de proteína funcional. Para que se genere un tumor, debe ocurrir una segunda mutación somática en el alelo normal de RB1; pero para que esto pueda darse ambos alelos deben estar mutados (de manera recesiva).

Las neoplasias, ya sean benignas o malignas, representan una formación o crecimiento nuevo que posee características muy marcadas; por ejemplo, las de carácter benigno poseen la peculiaridad de que son tumores bien diferenciados, similares a los tejidos de origen, solo que han perdido la capacidad de controlar la proliferación celular, desarrollo

y expansión, algunos presentan una encapsulación fibrosa y no causan la muerte a menos que su localización interrumpa las funciones vitales del cuerpo. (Grossman, Porth, 2014)

Figura 7. Diagrama de flujo de las etapas del desarrollo de una neoplasia maligna con exposición a un agente oncógeno



Nota: Porth (2014)

Mientras tanto, las neoplasias malignas suelen ser tumores menos diferenciados que han perdido la capacidad de controlar tanto la proliferación como la diferenciación celular. Presentan un crecimiento desorganizado, irregular y descontrolado hasta el grado de invadir los tejidos circundantes, desprendiendo células que se liberan y viajan a sitios distantes para formar metástasis e inevitablemente causan alteración, sufrimiento y la muerte; esto se puede minimizar si su crecimiento se controla mediante tratamiento o intervención médica. (Grossman et al. 2014)

Tabla 2. Diferenciación entre neoplasia benigna y maligna

Benigno	Maligno
Se asemeja al tejido de origen y está bien diferenciado	Está poco diferenciado o son del todo indiferenciados (anaplásicos)
Crecimiento lento	Crece rápidamente
Están delimitados y poseen una cápsula	Mal delimitados e invaden tejidos adyacentes
Permanecen en su lugar de origen	Presentan invasión local y metástasis a distancia

Nota: Elaboración propia (2020)

Figura 8. Denominación de algunos tumores benignos y malignos de acuerdo con el tipo de tejido

Tipo de tejido	Tumores benignos	Tumores malignos
<b>Epitelial</b>		
Superficial	Papiloma	Carcinoma de células escamosas
Glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
<b>Conectivo</b>		
Fibroso	Fibroma	Fibrosarcoma
Adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Cartilago	Condroma	Condrosarcoma
Hueso	Osteoma	Osteosarcoma
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Tejido linfático		Linfosarcoma
<b>Músculo</b>		
Liso	Leiomioma	Leiomioma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
<b>Tejido neural</b>		
Células nerviosas	Neuroma	Neuroblastoma
Tejido glial	Glioma	Glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma
Vainas nerviosas	Neurilemoma	Sarcoma neurogénico
Meninges	Meningioma	Sarcoma meníngeo
<b>Hemático</b>		
Granulocitos		Leucemia mielocítica
Eritrocitos		Leucemia eritrocítica
Células plasmáticas		Mieloma múltiple
Linfocitos		Leucemia linfocítica o linfoma
Monocitos		Leucemia monocítica
<b>Tejido endotelial</b>		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma

Nota: Porth (2014)

## Estadíos del cáncer

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el International Union for Cancer Control (UICC) son los que proveen el sistema de estadificación TNM como un recurso para que los médicos puedan determinar la etapa de diferentes tipos de cáncer según ciertas normas. Este sistema se actualiza cada 6 a 8 años para incluir avances en la comprensión acerca del cáncer, con el fin de saber dónde se encuentra en el cuerpo para poder elegir las mejores opciones de tratamiento. (American Cancer Society, 2015)

En el sistema TNM, a cada cáncer se le asigna una letra o un número para describir el tumor, los ganglios, y las metástasis, en este caso la T se refiere al tumor original o primario. La letra N se refiere a los ganglios linfáticos (nódulos), e indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos y la M se refiere a metástasis, indicando si el cáncer se ha propagado a partes distantes del cuerpo. (American Cancer Society, 2015)

Los médicos combinan los resultados de T, N y M y otros factores específicos del cáncer para determinar el estadio del cáncer para cada persona. La mayoría de los tipos de cáncer tienen cuatro estadios: estadios I al IV. Algunos tipos de cáncer también tienen estadio cero. (ASCO, 2020)

Tabla 3. Estadios del cáncer. (ASCO, 2020)

<b>Estadio 0</b>	Este estadio describe el cáncer in situ, que significa “en su lugar”. Los cánceres de estadio 0 aún se ubican en el lugar en el que se iniciaron y no se han diseminado a los tejidos adyacentes. A menudo es altamente curable, generalmente extirpando el tumor entero mediante cirugía.
<b>Estadio I</b>	Por lo general, este estadio es un cáncer o tumor pequeño que no ha crecido profundamente en los tejidos adyacentes. Además, no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del

	cuerpo. A menudo se lo denomina cáncer en estadio temprano.
<b>Estadio II y Estadio III</b>	En general, estos 2 estadios indican cánceres o tumores más grandes que han crecido más profundamente en los tejidos adyacentes. También es posible que se hayan diseminado a los ganglios linfáticos pero no a otras partes del cuerpo.
<b>Estadio IV</b>	Este estadio significa que el cáncer se ha diseminado a otros órganos o partes del cuerpo. También se lo puede denominar cáncer avanzado o metastásico.

Nota: Elaboración propia (2020)

## Terapias

Hay muchos tipos de tratamiento para el cáncer. El tratamiento que cada persona recibirá depende del tipo de cáncer que posea y de qué tan avanzado está. Algunas solo recibirán un tipo de tratamiento. Sin embargo, la mayoría recibe una combinación de tratamientos, como cirugía con quimioterapia o radioterapia. Además de estas también se puede recibir inmunoterapia, terapia dirigida o terapia con hormonas. Los estudios clínicos también son una opción ya que permite saber cómo funcionan diversos tratamientos nuevos y así al médico podrá utilizar una nueva terapia.

### **Generalidades de la radioterapia.**

La radioterapia desempeña un papel preponderante en el tratamiento del cáncer, el cual consiste en aplicar radiaciones ionizantes (rayos X o Gamma en la mayoría de los casos) para así destruir las células cancerosas. Cumple una función esencial cuando el paciente presenta recaídas o ante una situación paliativa, permitiendo mejorar la calidad de vida, ya que incluso esta es bastante tolerada por adultos mayores. Gracias a la evolución de esta terapia, se alcanza el objetivo de destruir células cancerosas preservando lo mayor posible los tejidos sanos. (Huguet, Haberer, Monnier, 2014)

Dentro de su mecanismo de acción, la radioterapia actúa a nivel celular, específicamente en el núcleo. Esto lo hace mediante dos mecanismos, el primero consiste en la lesión al ADN de manera directa, produciendo la ruptura de una o dos cadenas del ADN. El segundo mecanismo es una lesión igual al ADN de manera indirecta, que es cuando llega la energía ionizante a las cercanías del ADN e interactúa con una molécula de agua, la cual actúa con el oxígeno produciendo radicales libres que producen daño a las cadenas del ADN. (Hall, Giaccia, 2011)

### **Generalidades de la quimioterapia.**

Según el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), la quimioterapia funciona al detener o hacer más lento el crecimiento de las células cancerosas, las cuales crecen y se dividen con rapidez. Esta se puede usar para curar el cáncer, para reducir las posibilidades de que regrese, o para detenerlo o hacer lento su crecimiento. Además también puede usarse para encoger los tumores que causan dolor y otros problemas. (Instituto Nacional del Cáncer, 2015)

La quimioterapia se usa para tratar muchos tipos de cáncer. Para algunas personas, puede ser el único tratamiento; pero generalmente se recibirá quimioterapia y otros tratamientos del cáncer. Los tipos de tratamiento necesarios dependerán del tipo de cáncer que la persona padece; además, si se ha diseminado y a qué lugar, y si la presenta otros problemas de salud. (NCI, 2015)

Una de las desventajas de la quimioterapia es que no solo destruye las células cancerosas, sino que también destruye o hace lento el crecimiento de células sanas que crecen y se dividen con rapidez. El daño a las células sanas puede causar efectos secundarios, como llagas en la boca, náuseas y caída del pelo. Los efectos secundarios con frecuencia mejoran o desaparecen después de terminado el tratamiento con quimioterapia. El efecto secundario más común es la fatiga, la cual es sentir cansancio y agotamiento. (NCI, 2015)

### **Generalidades de la inmunoterapia.**

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento del cáncer que ayuda al sistema inmunitario a combatir el cáncer, ayudando al cuerpo a combatir las infecciones y otras enfermedades. Está compuesto de glóbulos blancos de la sangre y órganos y tejidos del sistema linfático. Es un tipo de terapia biológica que usa sustancias producidas por organismos vivos para tratar el cáncer, dando una manipulación de la respuesta inmunológica

mediante anticuerpos que bloquean los procesos de inmunosupresión utilizados por muchos tumores para crecer, y consiguen beneficiar a los pacientes con cáncer. (Brea, Navarro, 2019)

La inmunoterapia ejerce su acción antitumoral estimulando la respuesta inmunológica de los pacientes frente al cáncer, a diferencia de los tratamientos clásicos, que atacan directamente al tumor. Esto implica una serie de ventajas como su capacidad de controlar el tumor durante periodos muy largos de tiempo en un determinado porcentaje de pacientes, que varía según el tipo de cáncer. En algunos pacientes con tumores que antes se consideraban incurables, en este momento se están consiguiendo supervivencias muy prolongadas, incluso de años. (Brea, Navarro, 2019)

Los tipos de inmunoterapia que ayudan al sistema inmunitario a actuar directamente contra el cáncer son: (NCI, 2019)

Los inhibidores de punto de control: los cuales son fármacos que ayudan al sistema inmunitario a responder con más fuerza a un tumor. Estos fármacos funcionan al soltar los "frenos" que detienen a las células T para que no destruyan a las células cancerosas. Estos fármacos no atacan al tumor directamente. Más bien, ellos interfieren con la capacidad de las células cancerosas para evadir el ataque del sistema inmunitario.

Transferencia adoptiva celular: es un tratamiento que intenta reforzar la capacidad natural de sus células T para combatir el cáncer. En este tratamiento, las células T se toman del tumor. Luego, las que son más activas contra el cáncer se hacen crecer en lotes grandes en el laboratorio, lo cual se puede llevar de 2 a 8 semanas.

Anticuerpos monoclonales: conocidos también como anticuerpos terapéuticos, los cuales son proteínas del sistema inmunitario creadas en el laboratorio. Estos anticuerpos se adhieran a blancos específicos que se encuentran en las células cancerosas. Algunos anticuerpos monoclonales marcan a las células cancerosas para que se les vea con más facilidad y las destruya el sistema inmunitario, estos son un tipo de inmunoterapia. Otros anticuerpos monoclonales que se usan en el tratamiento del cáncer no causan una respuesta del sistema inmunitario. Dichos anticuerpos monoclonales son considerados como terapia dirigida, en lugar de inmunoterapia.

### **Generalidades de trasplante células madre.**

Los trasplantes de células madre, incluyendo los trasplantes de sangre periférica, médula ósea y sangre del cordón umbilical, se pueden usar para tratar el cáncer. Los trasplantes de células madre casi siempre se usan para los cánceres que afectan la sangre o el sistema inmunitario, tales como leucemia, linfoma o mieloma múltiple. En un trasplante típico de células madre para el cáncer se administran dosis muy elevadas de quimioterapia, a menudo junto con radioterapia para tratar de eliminar todas las células cancerosas. (Arvelo, Cotte, Sojo, 2014)

Este tratamiento también elimina las células madre en la médula ósea, ya que es generalizado, luego tras el tratamiento con quimio o radio se administran células madre para que reemplacen aquellas que fueron eliminadas. Estas células madre normales se administran por vía venosa, como si se tratara de una transfusión sanguínea. Eventualmente se asientan en la médula ósea y comienzan a crecer y a producir células sanguíneas sanas. A este proceso se le conoce como injerto. (Cascales, 2009)

Existen tres tipos básicos de trasplantes que se denominan en función de la fuente de donde provienen las células madre, puede ser autólogo o autotrasplante, en donde las células provienen del paciente, alogénico o alotrasplante, en el cual las células provienen de un donante compatible con o sin parentesco con el paciente y por último singénico o isotrasplante, en donde las células provienen del hermano(a) gemelo(a) o trillizo(a) del paciente. (Cascales, 2009)

### **Generalidades de la cirugía.**

La cirugía oncológica es una parte fundamental en el manejo multidisciplinario de los pacientes con cáncer, a pesar de los avances actuales que se tienen en el campo de la radioterapia, quimioterapia, terapias sistémicas, incluyendo las terapias dirigidas a blancos moleculares. Su papel incide en varios momentos durante el manejo de un paciente oncológico como: prevención, diagnóstico, evaluación de la extensión de la enfermedad, tratamiento curativo, manejo de las secuelas, complicaciones por el tratamiento y, no menos importante, paliación. El estado actual de la cirugía oncológica, producto de una constante evolución, ha logrado marcar la historia de la medicina en un área que actualmente tiene gran

trascendencia y con un crecimiento acelerado en un corto periodo de tiempo. (Granados, Beltrán, Soto, 2011)

Existen varios tipos de cirugías dependiendo de lo que se desea. La cirugía para diagnosticar el cáncer se emplea como una manera de ayudar a diagnosticar el cáncer. En la mayoría de los casos, la única manera de saber si una persona tiene cáncer y determinar el tipo consiste en extraer un pequeño fragmento de tejido (muestra) y realizarle pruebas. El diagnóstico se realiza al observar las células de la muestra con un microscopio o mediante otras pruebas de laboratorio que se le hacen. Este procedimiento se conoce como biopsia. (Castaño et al, 2016)

También existe cirugía para determinar la etapa del cáncer, es decir, para descubrir cuánto cáncer hay y cuán lejos se ha propagado. Durante esta cirugía, se examina el área alrededor del cáncer incluyendo los ganglios linfáticos y los órganos adyacentes. Esto es importante porque proporciona información para guiar las decisiones futuras sobre el tratamiento y predecir cómo las personas responderán al tratamiento. La cirugía curativa o primaria se hace cuando el cáncer se encuentra únicamente en una parte del cuerpo, y es probable que se pueda extirpar por completo. Se llama curativo porque el propósito de la cirugía es extirpar el cáncer por completo. En este caso, la cirugía puede ser el tratamiento principal. Se puede utilizar junto con otros tratamientos como quimioterapia o radioterapia, pero la cirugía también se puede utilizar sola. (Castaño et al, 2016)

También existe la cirugía para reducir el cáncer, la cual se utiliza para eliminar una parte del cáncer (no todo). Por lo tanto, este procedimiento puede ayudar a reducir el tamaño del tumor. En ocasiones, esta cirugía se lleva a cabo cuando la extirpación total del tumor ocasionaría demasiado daño a los órganos o a los tejidos cercanos. La cirugía paliativa se realiza para tratar las complicaciones causadas por el cáncer avanzado, se puede usar con otros tratamientos para corregir un problema que esté causando incomodidad o incapacidad. La cirugía paliativa también podría usarse para tratar el dolor cuando es difícil controlarlo con medicamentos. (American Cancer Society, 2019)

### **Analgesia neuroaxial.**

Tras el descubrimiento de los receptores opioides, el campo de la analgesia neuroaxial, que incluye las vías epidural e intratecal, presenta una alternativa para el uso de

opioides hidrofílicos como la morfina e hidromorfona entre otros fármacos. Esta técnica es útil en dolor intratable por cáncer, pero se recomienda cuando se usan dosis orales de 100-200mg de fármaco, cuando no hay control de dolor, efectos intolerables o múltiples sitios óseos dolorosos, ya que la potencia de opioides por esta vía es mucho más efectiva que la oral. (Bhatia, Lau, Koury, Gulur, 2014)

Los catéteres epidurales logran una analgesia segmental con un mínimo de efectos motores y disfunción autonómica, que necesitan cuidados; además de esto, la solución debe recargarse, la movilidad suele restringirse en algunos casos y además pueden existir complicaciones como obstrucción o migración del catéter, e incluso se pueden presentar infecciones. (Goldstein, Morrinson, 2013). Las infusiones intratecales se administran mediante un catéter percutáneo o a través de sistemas de implantes de liberación de fármacos, pero estos son recomendados cuando la expectativa de vida sea mayor a 3 meses. Esta técnica disminuye los efectos adversos y además permite combinar drogas. (Bhatia, et al, 2014).

En este caso, la médula espinal desempeña un papel fundamental en el proceso del dolor, específicamente en el asta dorsal dentro del espacio intratecal. Al colocar la infusión en este espacio se tiene como blanco los receptores opioides. (Bhatia, et al, 2014). El uso de forma intratecal para administrar opioides disminuye la liberación pre-sináptica de los neurotransmisores, inhibiendo así la transmisión del impulso de dolor. (Goldstein, et al, 2013).

### **Principales tipos de cáncer que hacen metástasis ósea**

Dentro de los principales tipos de cáncer que pueden hacer metástasis ósea se pueden encontrar en orden descendente el de próstata, mama y pulmón. Aproximadamente el 50% de los pacientes afectados de cáncer tendrá metástasis óseas y estas son la causa del primer síntoma del tumor primitivo en el 20 al 30% de los casos. La lesión neoplásica metastásica ósea supone el crecimiento de células neoplásicas dentro del tejido óseo normal, con la repercusión sobre la estructura del hueso que eso representa. (Aubach, et al, 2008).

#### **Cáncer de mama.**

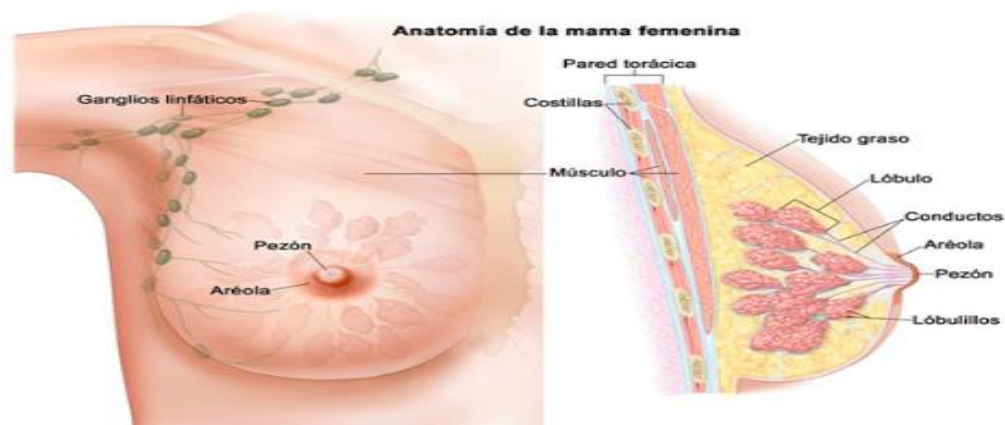
El cáncer de mama es uno de los más habituales en las mujeres. Representa 400 000 casos anuales en Estados Unidos. Es un cáncer sumamente mortal y depende mucho de su

histología, su biología molecular y el estadio en el momento de diagnosticarlo. Muchos de los casos presentan receptor de estrógenos alfa lo que indica que es un cáncer estrógeno dependiente para su crecimiento, por lo que el mejor tratamiento es la cirugía o terapias anti-estrogénicas. (Madrigal y Mora, 2018)

La edad máxima de incidencia en el cáncer de mama está por encima de los 50 años, aunque, aproximadamente un 10% se llega a detectar en mujeres menores de 40 años. Aún no se tienen claras cuáles son las causas que puedan llegar a producir un cáncer de mama; sin embargo, si se han podido identificar varios factores relacionados, la mayor parte de ellos tiene que ver con antecedentes reproductivos que modulan la exposición hormonal durante la vida. (Santaballa, 2020)

La sintomatología en la fase inicial es mínima, no genera ningún tipo de síntomas y a esto se le llama fase preclínica. Al pasar el tiempo, este cáncer puede mostrarse de diferentes formas, puede presentar nódulos palpables que se caracteriza por ser el síntoma más común, estos nódulos pueden ser dolorosos o no. Al hacerse más grande puede presentar irregularidades en el contorno de la mama, falta de movilidad, retracción del pezón, enrojecimiento de la piel o úlceras. Sin embargo, es muy rara la aparición de secreciones líquidas serosas o sanguinolentas por el pezón. (Asociación Española contra el Cáncer, 2014)

Figura 9. Anatomía de la mama femenina



Nota: Santaballa ( 2020)

### **Cáncer de pulmón.**

Es considerado actualmente, como el tercer cáncer con más causas de muerte en adultos mayores de 35 años, su incidencia se da mayormente en varones; sin embargo, en la

actualidad se ha visto un aumento mundial de casos en mujeres. Dentro de los factores de riesgo del cáncer de pulmón se destacan principalmente el tabaquismo, tanto el activo como el pasivo. Otro de los factores son las exposiciones a radiación por gas radón, exposición a compuestos químicos como, por ejemplo, asbestos, arsénico, cloruro de vinilo, cromato de níquel, clorometilo de éter y otro de los más importantes, que tiene mucho que ver con la proliferación de este cáncer, es la dieta. (Moctezuma y Patiño, 2009)

El diagnóstico del cáncer de pulmón en un estadio muy avanzado puede ser significativamente mortal, debido a que este cáncer en etapas tempranas presenta síntomas inespecíficos por lo que la mayoría de las veces los pacientes cuando acuden a la consulta ya el cáncer se encuentra en etapas muy avanzadas ya sea en estadio III o IV, lo que implica un tiempo de vida de aproximadamente 5 años. Por otro lado, actualmente hay nuevos conocimientos moleculares y genéticos y nuevos modelos de diagnóstico lo que permite que haya un mejor control de esta enfermedad lo cual genera menos días de hospitalización y mayor sobrevida. (Amorín, 2013)

Figura 10. Anatomía de los pulmones



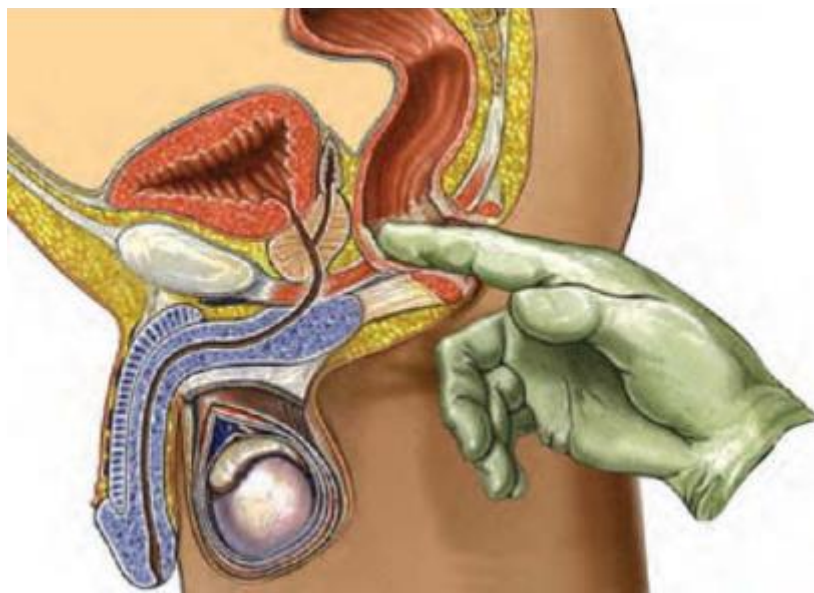
Nota: Moctezuma et al (2009)

### **Cáncer de próstata.**

Esta es de las neoplasias más comunes y la segunda causa de muerte en hombres en los Estados Unidos. Alrededor de 233 000 hombres son diagnosticados con este padecimiento y alrededor de 30 000 murieron a causa de ella en el 2014. Tiene un riesgo de muerte del 3%, y el 2% de estas muertes acontecen en varones menores de 55 años, un 28% entre los 58 y 74 años y un 70% en adultos mayores de 75 años. (Delgado, 2016)

De acuerdo con su etiología, se cree que este cáncer es una enfermedad multifactorial, donde los factores hormonales en conjunto con la raza, la dieta y una historia familiar son los principales que pueden llegar a producirlo. Dentro de la célula prostática, se puede encontrar la dihidrotestosterona la cual se liga al receptor de andrógeno formando un complejo dihidrotestosterona-receptor androgénico, que interactúa con diferentes secuencias en el ADN, produciendo una alteración en la regulación celular. El crecimiento clonal de una célula epitelial alterada en su genoma hace que se origine el cáncer de próstata. (Blanco, Escudero y Hernández, 2008)

Figura 11. Examen digital rectal



Nota: Blanco et al (2008)

## **Fisiopatología del dolor**

El dolor ha sido definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia a un daño tisular real o potencial. Posee un carácter multidimensional con vinculación fisiológica, afectiva, sensorial, cognitiva, conductual, así como sociocultural. La percepción del dolor es dependiente de la interacción entre los impulsos nociceptivos en las vías ascendentes y la modulación en las vías inhibitorias descendentes. (Eidelman, Carr, 2006)

La función principal de este es la de protección (retirada motora refleja, respuestas conductuales) y además pretende mantener al mínimo la lesión tisular (degradación celular con liberación de sustancias bioquímicas), generando cambios en sistema nervioso central y periférico, quienes son los responsables de la percepción del dolor. Como se ha descrito, el dolor es una experiencia objetiva y subjetiva para cada persona, se experimenta de manera distinta, esto va a depender del umbral del dolor que es donde intervienen los componentes fisiológicos, sensoriales, afectivos, cognitivos y conductuales. El sufrimiento se considera un fenómeno subjetivo influenciado por procesos biológicos, psicológicos y sociales. No todo dolor intenso experimenta sufrimiento (parto), ya que incluye dolor físico, pero sin limitarse a él en modo alguno. (Bader et al .2010)

### **Clasificación del dolor según la temporalidad**

El dolor puede clasificarse como agudo o crónico. La diferencia entre ambos es la temporalidad. El dolor agudo es de carácter inmediato donde se activan los sistemas nociceptivos por una noxa, que es utilizado como medio de protección (alarma a nivel del tejido lesionado); es un dolor de naturaleza nociceptiva y se produce por estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos. El dolor crónico no es de carácter protector, se considera una enfermedad no un síntoma; es persistente y puede autoperpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, e incluso, en ausencia de ella; la mayoría de veces es refractario a los tratamientos. (Ferrandiz. 2013)

### **Tipos de dolor**

#### **Somático.**

Se define como el dolor producido consecuencia de la afectación de órganos densos como huesos, músculos y tejido celular subcutáneo. Se caracteriza por encontrarse localizado

en la zona afectada, incrementarse con la presión de dicha área y ser continuo. Un ejemplo sería el dolor que experimentan las personas con metástasis óseas, ya que es un dolor con características nociceptivas, localizado por la innervación del periostio. (Frei, et al, 2003)

Más de dos tercios de los pacientes con metástasis ósea presentan manifestaciones clínicas como dolor, fracturas patológicas, compresión medular e hipercalcemia. Este tipo de dolor óseo está presente en el 58-73% de las metástasis líticas y en el 42% de las metástasis osteoblásticas. El incremento en la reabsorción ósea es un factor importante en la génesis del dolor. Otros factores asociados pueden ser: la liberación de mediadores químicos, el aumento de presión intraósea, las microfracturas, el estrechamiento del periostio, espasmo muscular reactivo, la infiltración de la raíz nerviosa o compresión. (Coleman, 2001)

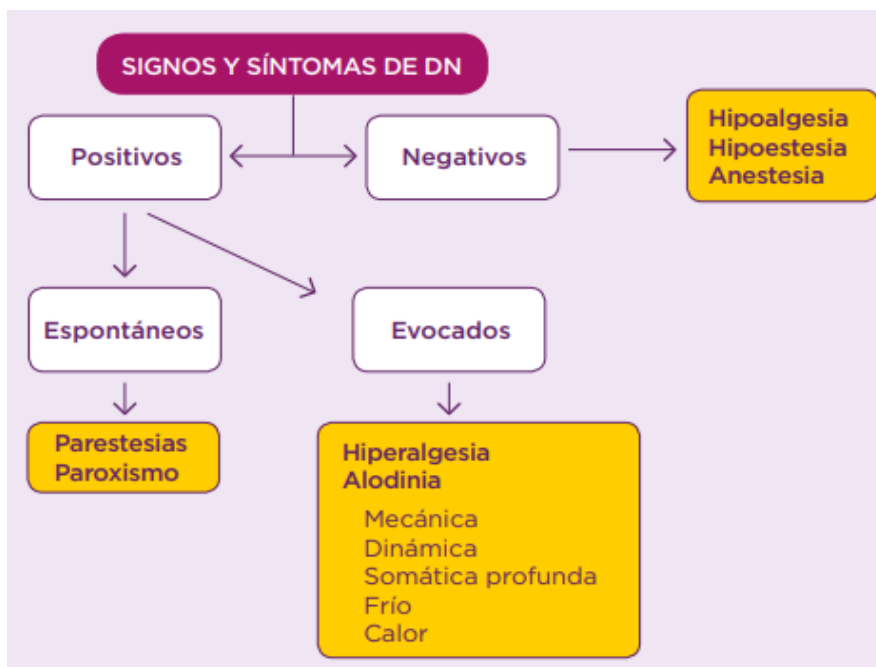
### **Visceral.**

Se define como aquel que es producto de la estimulación de los receptores de dolor a nivel de las vísceras. Es una de las formas de dolor más frecuente ocasionado por diferentes enfermedades. Los órganos que comúnmente se ven más afectados suelen ser el pulmón, intestino, hígado y páncreas. Este dolor es considerado como una variante del dolor somático, ya que existe la creencia de que existe un único mecanismo neurológico responsable para la producción de todo tipo de dolor. La obstrucción de las vísceras huecas causa dolor nociceptivo visceral, mientras que el dolor retroperitoneal puede ser mixto nociceptivo y neuropático, dado que puede afectar a estructuras somáticas y nerviosas. (Cervero, 2009)

### **Neuropático.**

Es causado por una lesión o destrucción de los nervios ya sea que se encuentren localizados en el sistema nervioso periférico o central. La característica que tiende a presentar es como de un latigazo y es difícil de controlar. (Tabares, Rodríguez, Jiménez, 2014). Puede ser también consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. La restricción a este sistema es necesaria al existir enfermedades o lesiones de otras partes del sistema nervioso que producen dolor nociceptivo, que no están incluidas dentro del dolor neuropático. (Baron, Tölle, 2008)

Figura 12. Signos y síntomas del dolor neuropático



Nota: Guía para el abordaje multidisciplinar del dolor oncológico (2017)

### **Dolor neuropático oncológico.**

Tiende a ser frecuente en el cáncer y devastador, puede ser producto de una secuela o consecuencia del propio tumor y/o de su tratamiento. Se considera actualmente, una entidad propia dentro de los síndromes dolorosos oncológicos, puede presentarse tanto a nivel periférico como central y su etiología es muy variada. (Fallon, 2013). Los pacientes con cáncer que experimentan dolor neuropático pueden estar relacionados ya sea con el tumor, o ser multifactorial e implica una combinación de mecanismos inflamatorios y neuropáticos; también puede estar relacionado con el tratamiento o a enfermedades comórbidas como la neuropatía diabética. (Bennett, et al, 2015)

Figura 13. Síndromes neuropáticos ocasionados por el cáncer

<b>Plexopatías</b>
Plexopatía cervical
Plexopatía braquial
Plexopatía lumbosacra
Plexopatía coccígea
<b>Mononeuropatías periféricas dolorosas</b>
<b>Polineuropatías dolorosas por neurotoxicidad</b>
<b>Neuropatía sensorial paraneoplásica</b>
<b>Metástasis leptomenígea</b>
<b>Neuralgias craneales</b>
<b>Neuralgia glossofaríngea</b>
<b>Neuralgia trigeminal</b>
<b>Radiculopatías (metastásicas directa o indirectamente)</b>

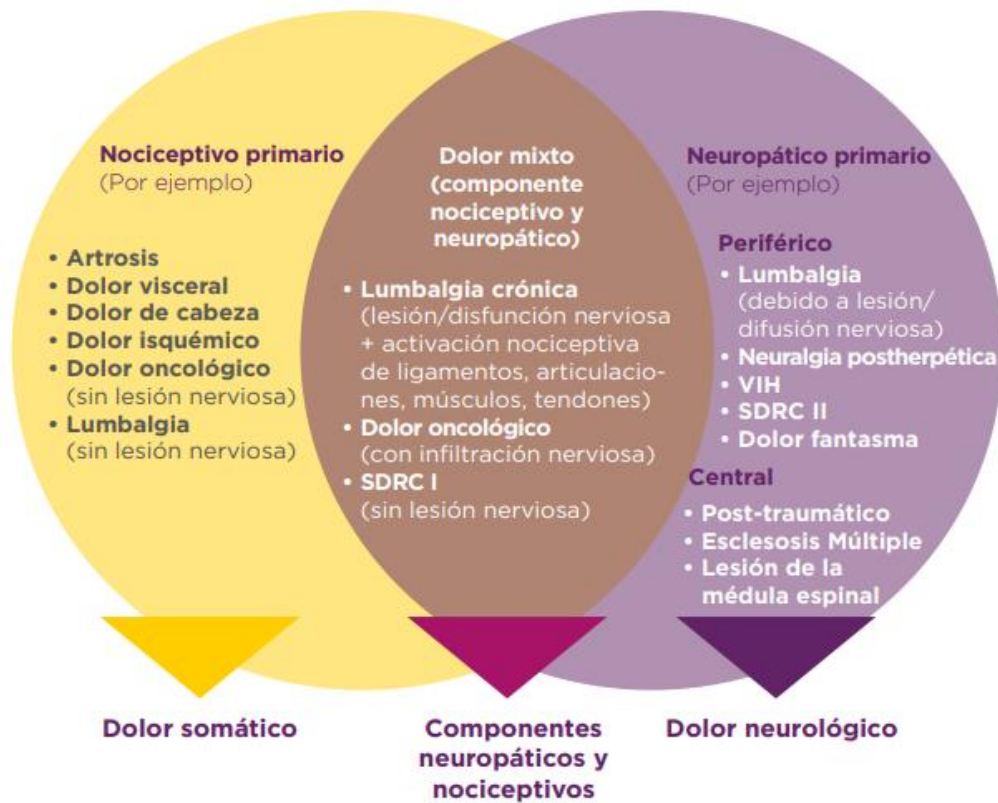
Nota: Guía para el abordaje multidisciplinar del dolor oncológico (2017)

### **Dolor mixto.**

Se define como una sensación desagradable para quien padece al mismo tiempo la combinación de más de un tipo de dolor; ya sea nociceptivo (somático o visceral) o neuropático. A pesar de que algunos autores lo llaman dolor combinado, existen diferencias con el dolor mixto, debido a que el dolor combinado es la suma de dos dolores por causas diversas mientras que el dolor mixto es la conjunción de varios tipos de dolores generados por la misma etiología. (Bennett, et al, 2012)

La prevalencia real de este dolor en los pacientes oncológicos no se conoce muy bien aunque se estima que alrededor del 53% lo padecen de manera global. Por otro lado, el dolor está presente en el 64% de los pacientes con afectación metastásica y en el 33% de los pacientes sobrevivientes. (Kessels et al, 2007). Este dolor, en relación con los demás, posee una gran dificultad para su diagnóstico y consecuentemente, para su tratamiento. La presencia de una fisiopatología mixta del dolor oncológico puede explicar, parcialmente, algunos síndromes de dolor por cáncer, haciéndolos difíciles de controlar, ya que pueden plantear mayores dificultades para el manejo que las condiciones puras de dolor neuropático. (Falk, Dickenson, 2014)

Figura 14. Dolor mixto: Componente nociceptivo y neuropático



Nota: Guía para el abordaje multidisciplinar del dolor oncológico (2017)

### Escalas e instrumentos de medición del dolor

Los instrumentos de evaluación permiten, el diagnóstico y valoración de la intensidad del síntoma, además de monitorizar la efectividad del tratamiento y valorar los efectos secundarios de los medicamentos empleados. (Bruera, 2008). A pesar de que el diagnóstico del dolor es clínico, la utilización de este tipo de instrumentos de medida es válida tanto para los ensayos clínicos de nuevos fármacos o técnicas analgésicas, así como para la práctica clínica diaria, considerándose su correcta medición uno de los avances más significativos en el estudio y tratamiento del dolor. (Caraceni et al, 2006)

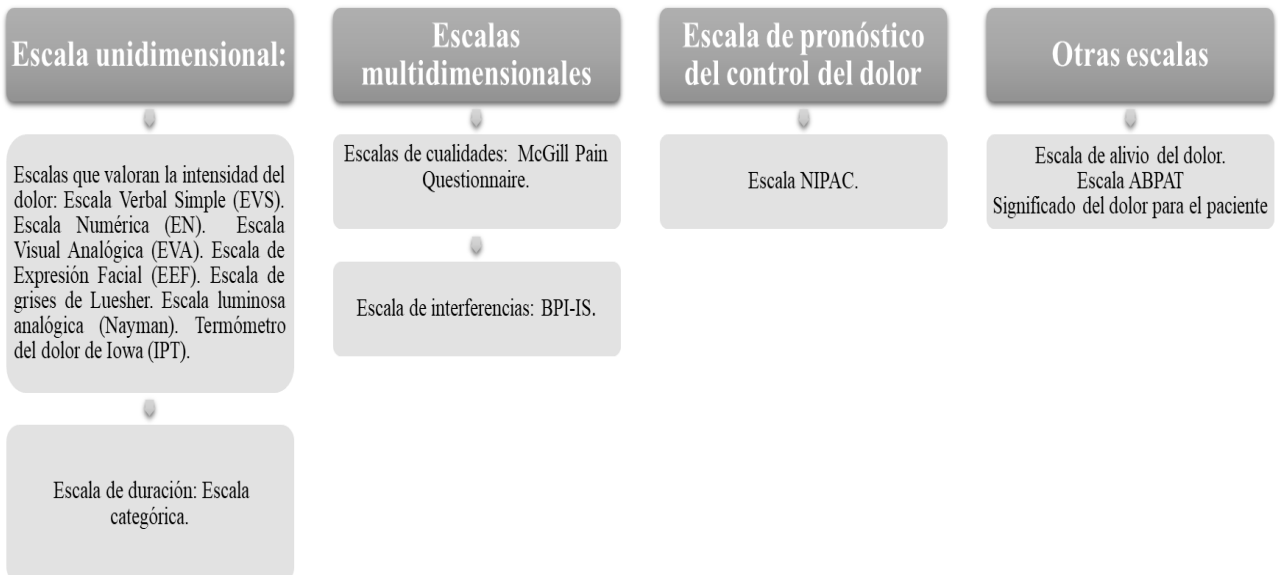
En la actualidad existen diversos tipos de escalas, tanto unidimensionales como multidimensionales, que se emplean como parte de la rutina en la evaluación de paciente oncológico. Entre ellas se pueden encontrar las siguientes:

Figura 15. Tipos de escalas de medición del dolor



Nota: Elaboración propia (2020)

Figura 16. Distintos tipos de escalas que existen para cada categoría



Nota: Elaboración propia (2020)

## **Descripción de las escalas más utilizadas.**

### ***Escala Verbal Simple (EVS).***

Se conoce también como descriptiva simple. Fue descrita por Keele en 1948, y aunque se admiten variantes, se trata de una escala categórica verbal del dolor, en la cual la persona debe elegir la palabra que mejor cuantifica la intensidad del dolor. Generalmente, se asocia a cada palabra un valor numérico (0, 1, 2, 3, 4,...) para cuantificarlo y registrarlo. Posee una baja sensibilidad y un rango de respuestas escaso, además de un uso limitado en la investigación. (Porta, Tuca, Gómez, 2008). Esta escala es útil y bastante aceptada en adultos mayores, ya que se trata de una escala simple, fácil de usar y comprender, aunque su uso puede resultar difícil en pacientes con deterioro cognitivo y trastorno del lenguaje al tener que expresar el grado de dolor que experimentan en términos verbales, a pesar de las equivalencias descritas. (Breivik, et al, 2008)

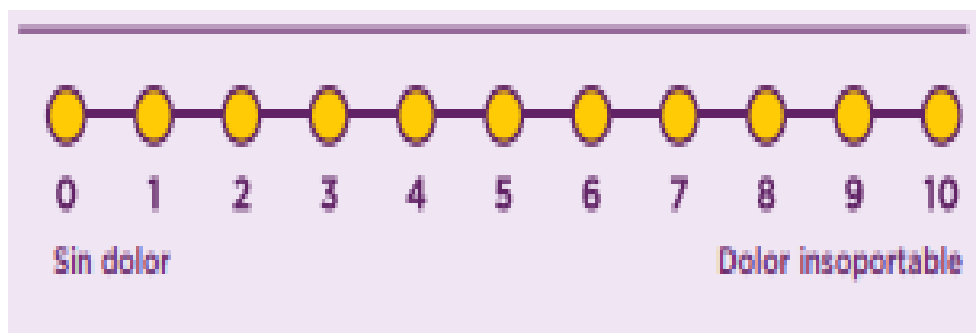
Según Porta, Tuca, Gómez (2008) consiste en:

- a) Nada – Poco – Bastante – Mucho
- b) Ligero – Moderado – Intenso – Atroz
- c) No hay dolor – Leve – Moderado – Intenso – Insoportable

### ***Escala Numérica (EN).***

Fue introducida por Downie en 1978. El paciente asigna un valor numérico a su dolor en función del grado de intensidad que considere marcando con una X la casilla elegida. Se utiliza una escala del 0 al 10 o desde el 0 al 100 con intervalos iguales, esto se hace de acuerdo con la exactitud que se desea obtener, siendo el 0 la ausencia de dolor y el 10 o el 100 el máximo dolor imaginable. Las escalas pueden ser de forma horizontal o vertical, a menudo se utiliza en el contexto de escalas multidimensionales que evalúan varios síntomas con la misma metodología. (Garzón, et al, 2010)

Figura 17. Escala numérica



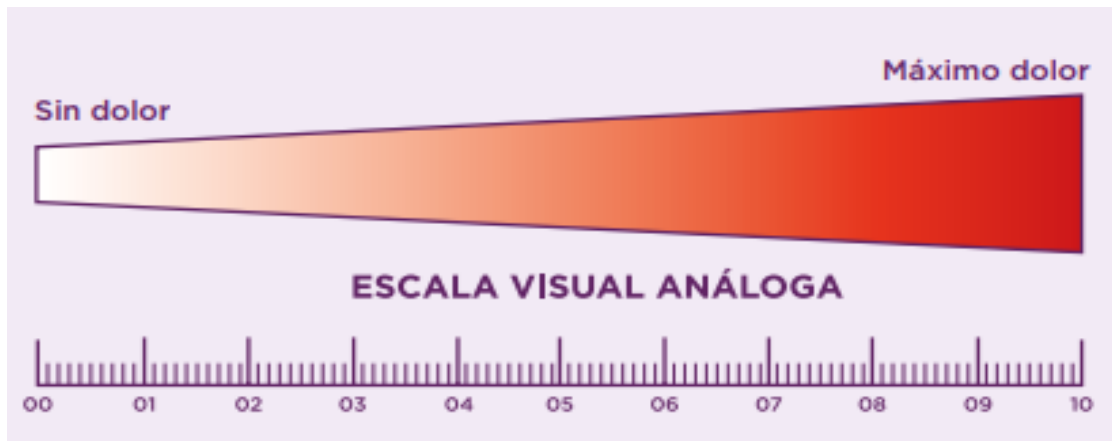
Nota: Guía para el abordaje multidisciplinar del dolor oncológico (2017)

### ***Escala visual analógica (EVA).***

Inicialmente fue descrita por Scott Huskinson en 1976. Está formada por una línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud dispuesta entre dos puntos donde figuran las expresiones: sin dolor y máximo dolor, que corresponden a las puntuaciones de 0 y 10 respectivamente. La distancia entre el extremo de la escala y el punto marcado por el paciente en milímetros establece la puntuación del dolor. El dolor tiende a ser variable de acuerdo con la intensidad a lo largo del día, razón por la cual, se ha planteado que una aproximación adecuada puede ser evaluar la media de dolor en un rango de tiempo de 24 horas antes de la consulta, en vez de hacer valoraciones múltiples. De esta forma se evaluaría, una media de dolor y después una intensidad máxima y mínima de dolor. (Dalal, Hui, Nguyen, Chacko, Scott, Roberts, Bruera, 2012)

La escala EVA se considera de uso universal en la medición unidimensional del dolor, independiente del idioma y adaptable en diversos ámbitos culturales, sus ventajas son múltiples: simplicidad, fiabilidad, sensibilidad y fácil reproducibilidad. También posee inconvenientes como la imposibilidad, por parte de algunos pacientes, para marcar el punto de intensidad del dolor, por lo que no es viable en pacientes con deterioro cognitivo u otras situaciones especiales. (Warden, Hurley, Volicer, 2003)

Figura 18. Escala visual analógica



Nota: Guía para el abordaje multidisciplinar del dolor oncológico (2017)

### ***Escala de Expresión Facial (EEF).***

La escala facial fue introducida por Wong y Baker y se utiliza principalmente en pediatría. Se muestra mediante la representación de una serie de caras con diferentes expresiones que van desde la alegría al llanto, a cada una de las cuales se le asigna un número del 0 que representa la ausencia de dolor, hasta el 6 que indica la cantidad máxima de dolor, esto con el fin de que los niños sientan más empatía y puedan describir su dolor.

Figura 19. Escala de expresión facial



Nota: Guía para el abordaje multidisciplinar del dolor oncológico (2017)

### ***Escala de Karnofsky (IK).***

Fue utilizada por primera vez en 1948 con el objetivo de valorar el estado funcional de pacientes oncológicos tratados con quimioterapia. Desde esto ha sido ampliamente usada

en estudios clínicos al mostrar buena correlación con otras medidas funcionales y del bienestar. Dentro de sus aplicaciones se pueden citar: el establecer criterios de conveniencia para llevar a cabo distintos tratamientos en pacientes con cáncer, medir de forma global el estado funcional en pacientes oncológicos, predecir la evolución y supervivencia en dichos pacientes, valorar el pronóstico y riesgo en pacientes geriátricos, además de indicador de calidad de vida en pacientes con accidente vascular cerebral, cáncer de pulmón, o nutrición parenteral domiciliaria. (Puiggròs, Lecha, Rodríguez, Pérez, Planas, 2009)

La Escala de Karnofsky muestra el valor asignado a cada paciente de acuerdo con su grado de enfermedad y estado funcional. Es una tabla descendiente que va de la normalidad a la muerte. Así pues los pacientes con un valor igual o superior a 60 son capaces satisfacer la mayoría de sus necesidades, mientras que aquellos con un valor igual o inferior a 30 están totalmente incapacitados y necesitan tratamiento de soporte activo. Además de esto, es de gran utilidad en la valoración del estado inmunológico del paciente, ya que un descenso de la puntuación en la escala indica un mayor grado de afectación inmunológica de una manera directamente proporcional. (Puiggròs, 2009)

Figura 20. Escala de Karnofsky

%	<b>Capacidad funcional</b>
100	El paciente no se queja y está sin evidencia de enfermedad
90	Tiene signos/síntomas de enfermedad leves, pero es capaz de realizar sus actividades normales
80	Presenta algunos signos/ síntomas de enfermedad y requiere algo de esfuerzo para realizar actividades normales
70	Es capaz de cuidar de sí mismo, pero no es capaz de hacer sus actividades normales o trabajo activo
60	Es capaz de cuidar de sí mismo, pero requiere ayuda ocasional
50	Requiere cuidados médicos y mucha ayuda para el cuidado de sí mismo
40	Está incapacitado y requiere ayuda y cuidados especiales
30	Está severamente incapacitado y está indicada la hospitalización. No hay riesgo de muerte inminente
20	Está muy enfermo y precisa hospitalización y respiración asistida
10	Está moribundo con evolución del proceso rápidamente fatal
0	Muerte

Nota: Pons et al (2006)

### **Metástasis ósea**

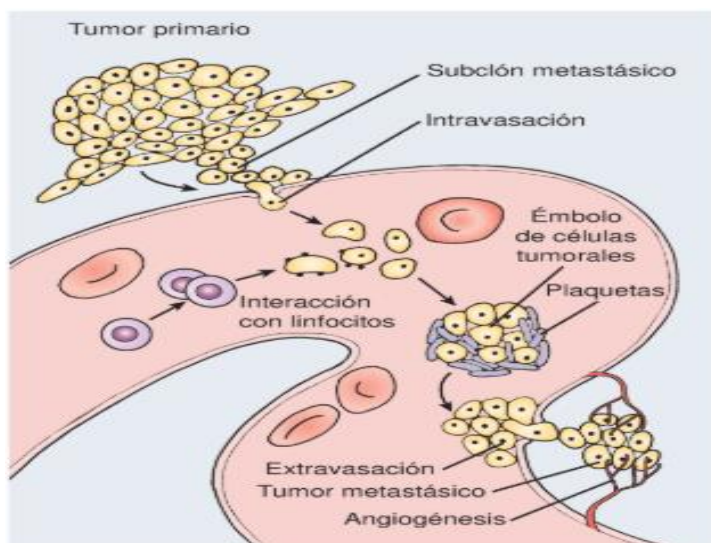
Las metástasis óseas tienden a representar un problema clínico tremendo en las neoplasias más frecuentes como mieloma múltiple, mama, próstata, y pulmón. Las consecuencias incluyen desde dolores refractarios a analgésicos convencionales, osteolisis que conlleva algunas veces a compresión medular, fracturas patológicas y trastornos metabólicos. Actuales avances en el diagnóstico como técnicas de imagen y bioquímicas, han favorecido un certero diagnóstico y seguimiento. Gracias a esto el aumento de la supervivencia se ha mejorado mediante una aproximación multimodal en los tratamientos con la combinación de la inhibición de la osteolisis, la cirugía ortopédica profiláctica y la radioterapia. (Vicent, Luis-Ravelo, Antón, 2006)

Esto es importante debido a que las metástasis son las responsables de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad derivada de la enfermedad tumoral maligna. Esto, sumado al envejecimiento de la población y el aumento de la tasa de supervivencia de los pacientes de cáncer lleva a un incremento en la prevalencia de lesiones óseas metastásicas sintomáticas y que por tanto puedan requerir de atención ortopédica. Se debe tener en cuenta que las metástasis óseas no suelen ser clínicamente silenciosas, ya que a menudo pueden incurrir en fracturas patológicas, dolor acusado (ocasionalmente intratable), hipercalcemia y anemia, por eso es necesario conocer un poco la fisiopatología de la metástasis para saber que unas van a requerir intervención quirúrgica y en otras solo se va a manejar el dolor. (García, Valero, Angulo, Oliete, 2014)

### **Secuencia de producción de las metástasis**

Estas secuencias que siguen las células tumorales para la producción de metástasis son complejas, interactivas e interdependientes, y deben completarse todas las etapas para que se lleguen a producir. Estas células tumorales sobreviven a una serie de interacciones potencialmente letales con los mecanismos homeostáticos del huésped y las interacciones dependen del tipo de cáncer; sin embargo, también van a variar en pacientes que presentan el mismo tipo de cáncer. (Palmira, 2006)

Figura 21. Patogenia de la metástasis



Nota: Porth (2014)

### **Transformación neoplásica y crecimiento**

Cuando ocurre la transformación neoplásica, la proliferación y supervivencia progresiva de las células tumorales sin contar la presencia de moléculas tóxicas, se ve favorecida por la difusión de nutrientes que aporta el microentorno, hasta llegar a un determinado tamaño y a partir de este si no se produce una red vascular conocida como angiogénesis, se dará una muerte celular. (Palmira, 2006)

### **Neovascularización o angiogénesis**

La síntesis y secreción de diferentes moléculas angiogénicas, más la supresión de moléculas inhibitoras, son las responsables de la formación de una red de capilares que nace del tejido huésped y asegura el crecimiento de estas células tumorales. Una gran cantidad de estudios concluyen que la intensidad de la angiogénesis puede ser un factor de pronóstico significativo e independiente en los primeros estadios de algunos tipos de cáncer como el de mama, melanoma, ovario, gástrico y colon; aunque parezca poco práctico utilizarlo como predictivo de la aparición de metástasis. (Ellis, Filder, 1995)

### **Invasión y embolización**

Las células malignas invaden el tejido que rodea al tumor primario y penetran en los vasos sanguíneos, fenómeno importante para las metástasis. Tres mecanismos que no son

excluyentes pueden explicar la invasión de células tumorales: la rápida multiplicación de las células malignas, la menor cohesión de las células tumorales asociada a una disminución de la cadherina E y la destrucción de los tejidos del huésped por un aumento de la actividad proteolítica. Tras la invasión se produce detención de los émbolos constituidos por plaquetas, linfocitos, células tumorales y adhesión de estos al endotelio. (Palmira, 2006)

### **Extravasación**

Estas células tumorales traspasan la pared del vaso con el objetivo de alcanzar tejidos extravasculares mediante mecanismos similares a los responsables de la invasión local. Pueden crecer y destruir vasos circundantes, invadir el órgano atravesando la membrana basal endotelial o seguir mecanismos parecidos a la migración de los leucocitos. (Weis, 1994)

### **Crecimiento**

Consiste en la última etapa de proliferación de las células tumorales. Cuando interaccionan con otros tejidos del huésped se desencadenan una serie de factores que estimulan o inhiben el crecimiento, de estos va a depender su desarrollo. Se ha demostrado que las células estromales del hueso producen un factor que estimula el crecimiento de las de cáncer de próstata. Pueden invadir además el estroma del huésped y penetrar vasos sanguíneos accediendo al torrente circulatorio para producir metástasis secundarias. (Palmira, 2006)

### **Fisiopatología y mecanismo de la metástasis ósea**

Las células tumorales de una lesión primaria invaden el tejido normal circundante, mediante la producción de enzimas proteolíticas. (Chambers, et al, 2001). Esto les da la oportunidad a las células tumorales de acceder a la microcirculación del tejido circundante; pero también de hacer uso de la neovascularización que induce el propio tumor primario, este proceso es denominado angiogénesis. (Folkman, 1992). Para que la célula cancerígena alcance órganos específicos, se propuso un mecanismo diana, ya que mediante experimentos se ha demostrado que las células pulmonares y las células del estroma óseo segregan una citoquina, en donde las células neoplásicas de mama presentan un receptor específico. Se ha observado que el bloqueo específico de este receptor mediante anticuerpos, es capaz de frenar la aparición de metástasis. (Muller, Homey, Soto, Ge, Catron, Buchanan, 2001)

## Epidemiología

La enfermedad metastásica ósea puede aparecer en pacientes jóvenes; pero es más habitual en mayores de 40 años. En cuanto al sexo, los tumores de mama son los que más metástasis generan en mujeres y los de próstata en hombres, por lo que habitualmente se encuentra más relacionada con carcinomas y menos con sarcomas. (De Blas et al, 2004)

## Tipos de lesión ósea metastásica

Radiológicamente existen 4 tipos de lesiones. (Therriault, Therriault, 2012)

Tabla 4. Tipos de lesión metastásica

Osteolíticas por reabsorción ósea	Se caracteriza por presentar destrucción ósea, la cual se reconoce por orificios en la corteza
Osteoblásticas por formación ósea	Estas tienden a presentar exceso de depósito de hueso nuevo y con una alta densidad
Osteoporóticas	Aparentan hueso desvanecido sin áreas de destrucción cortical y un aumento leve de la densidad
Mixtas	Presentan una región central de lisis cortical rodeadas de un área con aumento de densidad esclerótica

Nota: Elaboración propia (2020)

## Generalidades del dolor en metástasis ósea

### Incidencia

Se considera difícil valorar la incidencia exacta global de las metástasis óseas; lo que se sabe es que con una gran diferencia, el tumor maligno óseo más frecuente es la metástasis, relacionada con carcinomas y menos con sarcomas. La incidencia también puede variar dependiendo de los medios utilizados para el diagnóstico; por ejemplo, cuando se utilizan datos clínicos y radiológicos, el 15% de los pacientes con algún tipo de carcinoma presenta metástasis en hueso, cifra que aumenta al 30% si los datos provienen de autopsias. Además existen tumores primarios, con especial afinidad por el tejido óseo (mama, próstata, pulmón,

tiroides y riñón), y la posibilidad de presentar metástasis esqueléticas aumenta oscilando entre el 30 y 85%. (Habermann, López, 1989)

### **Localización**

Las metástasis pueden afectar a cualquier hueso del cuerpo, aunque tienden a presentar mayor afinidad por el esqueleto axial. La columna vertebral resulta ser la más frecuente, seguida de la región lumbar y posteriormente de la torácica, cervical y sacra. Costillas y pelvis son también localizaciones habituales de este tipo de lesiones. En la vértebra, inicialmente la invasión tiene lugar en el cuerpo, si bien la primera manifestación radiológica puede ser la lesión en el pedículo. (Campanacci, Ruggieri, 1993). En las extremidades es frecuente el daño proximal de fémur y húmero. Son poco frecuentes las metástasis distales a la rodilla y al codo, aunque hay datos hasta en los pequeños huesos de manos y pies. (Healey, Turnbull, Miedema, 1986)

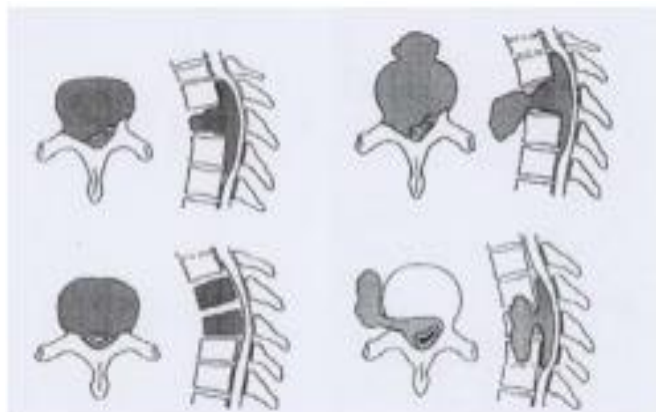
### **Sintomatología**

Puede producirse una sintomatología diversa derivada que produce varios cuadros clínicos, desde la clínica metabólica, como hipercalcemia; hasta clínica meramente local, fracturas patológicas, sintomatología derivada de la compresión de terminaciones nerviosas o afectación medular por compresión en la columna vertebral, además del dolor que se asocia a todas estas o incluso dolor de forma aislada como síntoma. (Coleman, 2001)

La hipercalcemia se define como un aumento de calcio basal en sangre cuando este sobrepasa el filtrado glomerular. Suele ser más común en los pacientes con cáncer, pues ocurre entre el 10-40% de todos los pacientes oncológicos y suele ser más frecuente en pacientes con mieloma avanzado, mama y pulmón. Si no se trata puede ocasionar alteraciones del sistema nervioso central, tracto gastrointestinal y muerte. (Devys, Lortholary, Audran, 2001)

La compresión de la médula espinal y de las raíces nerviosas es de las complicaciones neurológicas más frecuentes, después de las metástasis cerebrales siendo una enfermedad grave. La afectación medular por lesiones vertebrales o paravertebrales puede producirse a través de compresión medular anterior con invasión directa a través del cuerpo vertebral, colapso o invasión de los espacios intervertebrales. (Palmira, 2006)

Figura 22. Mecanismos de producción de compresión medular



Nota: Palmira (2006)

Las fracturas patológicas también son una complicación frecuente en estos pacientes, ya que la probabilidad de desarrollarlas se incrementa con el tiempo de evolución. La aparición de este tipo de fracturas óseas produce un efecto devastador en el paciente, ya que ocasiona dolor intenso, impotencia funcional con disminución de la autonomía del paciente y de la calidad de vida. (Palmira, 2006)

Sin embargo, el dolor es el síntoma que con más frecuencia se asocia a las metástasis óseas. Puede aparecer acompañado de los cuadros clínicos descritos anteriormente, o de forma aislada. Es experimentado entre un 70-90% de los pacientes diagnosticados de cáncer, lo sufren en algún momento de la evolución de la enfermedad y es de los más temidos por los pacientes, y puede llegar a producir incluso ansiedad y depresión. (Palmira, 2006)

### **Características del dolor óseo en el paciente oncológico**

Este tipo de dolor es somático profundo y se suele localizar con precisión; aparece en el sitio donde se produce la estimulación nociceptiva o daño tisular; se irradia siguiendo la distribución de los nervios somáticos y tiene frecuentemente un carácter agudo definido y constante. Cuando existen múltiples huesos afectados se denomina multifocal. Entre los síntomas que se pueden presentar se encuentran: radiculopatías y plexopatías cervicales, lumbosacras, braquiales; en algunos casos se produce dolor por mononeuropatía por compresión de un nervio intercostal. (Villaverde, Yllán, Martínez, Gordo, 2013)

Además, este tipo de dolor tiende a ser descrito como sordo, localizado, profundo y vago y cuya intensidad tiende a ser progresiva durante el tiempo, conforme crece la lesión hay dolor espontáneo que limita las funciones del paciente y calidad de vida, por lo que generalmente se utilizan opioides para tratarlo. (Mantyh, 2014). Este dolor tiende a aumentar con movimientos y cargar peso o al presionar la zona afectada; muchas veces suele disminuirse por las noches aunque el reposo no hace que se elimine por completo. Cabe destacar que la presencia y severidad del dolor no tiene correlación con el tipo de tumor, localización, el número o las dimensiones de las metástasis, género ni edad del paciente. (Jeremic, Watanabe, 2008)

### **Impacto del dolor metastásico óseo en el paciente y la familia**

El cáncer afecta aproximadamente a 8 millones de personas alrededor del mundo, por lo cual este tipo de dolor oncológico condiciona una problemática doble, ya que no solo se da el sufrimiento del individuo sino también del núcleo familiar, al afectar la calidad de vida e incluso la parte económica, lo cual provoca mayor preocupación en el paciente. (Chiquete, Guillén, Alcázar, Arias, 2006). También existe una gran variedad de estudios que indican que no se da un manejo adecuado e incluso documentan que hay un subtratamiento, ya que se refleja que existe un inadecuado abordaje del dolor por parte del personal médico y además que el paciente no expresa realmente el dolor que siente. (Centeno, Sanz, Vara, Bruera, 2001).

El dolor metastásico óseo representa una causa de dolor entre el 70% y 80% de los pacientes con cáncer de próstata y mama. En estos casos, conforme aumenta el dolor, se van disminuyendo las actividades cotidianas e incluso se ve afectada la relación con amigos y familiares, produciendo impotencia, depresión, ansiedad, problemas de sueño, sexuales, alimenticios, sufrimiento e incluso hasta ideas suicidas. Por eso, se considera relevante darle un adecuado abordaje y la importancia que esto implica en la calidad de vida de este tipo de pacientes. (Chiquete, et al, 2006)

### **Diagnóstico de la metástasis ósea**

#### **Radiología simple**

Es de los primeros estudios y el más utilizado en la detección y evaluación de las metástasis óseas junto con la gammagrafía. Según su aspecto, las metástasis pueden ser

líticas, blásticas o mixtas. En el cáncer de mama, la lesión que se da es lítica frecuentemente; sin embargo, entre en el 10-20% de los casos puede aparecer como una imagen mixta de osteolisis y osteoesclerosis. (O'Keefe, Terek, 2000). Se han descrito tres tipos de lesiones radiológicas según la forma y características de la destrucción ósea (Figura 23). En la primera se asemeja una imagen geográfica, con una osteolisis grande, solitaria, con buena definición de márgenes, que se puede confundir en ocasiones con una lesión benigna.

La segunda es una imagen moteada, con múltiples pequeñas áreas líticas que afectan hueso esponjoso y cortical, con bordes poco definidos o indefinidos, que presentan un aspecto claro de malignidad. La tercera es una imagen permeativa de múltiples pequeñas áreas osteolíticas de 1 mm de tamaño o menores que se unen y da un aspecto de destrucción corticomedular con límites indefinibles y apariencia de gran agresividad. (Ferrández, Ortiz, Ramos, 2000).

Figura 23. Patrones radiológicos de destrucción ósea en metástasis: A) geográfica B) moteada C) permeativa



Nota: Blas, Eslava, Garbayo, Manterola, Martínez, Romero, Tejero, Villafranca (2004)

Existe un período de latencia entre el comienzo de la destrucción ósea y la aparición de los primeros signos radiológicos; por lo tanto, se considera un método de detección bastante tardío. Para que la lesión sea percibida en la radiología, la destrucción debe ser al menos del 40-50% del tejido óseo, especialmente en el hueso esponjoso. En el cortical una destrucción menor puede ser distinguida antes. Por otra parte, la radiología simple

proporciona pocos datos de la lesión en cuanto a la extensión en el hueso y hacia partes blandas por lo que se considera necesario el empleo de otros medios complementarios para un buen diagnóstico. (Ferrandez, Ortiz, Ramos, 2000)

### **Biopsia y estudio histológico**

La biopsia ósea resulta de utilidad en las lesiones en que el tumor primario no es conocido y a menudo puede ser la única pista si el resto de los estudios no revelan ningún dato. Existen diversas formas para la obtención de la muestra: puede ser mediante punción de aspiración con aguja fina (PAAF), punción con aguja guiada por TC, punción percutánea clásica bajo control radiológico con trócar y biopsia abierta. (Wedin, 2001)

El diagnóstico histológico de metástasis es sencillo; pero no el reconocimiento del órgano de origen, pues muchas veces no se descubre. Encontrar tejido epitelial neoplásico en el interior de un hueso no puede significar otra cosa que la presencia de una metástasis. Los marcadores inmunohistoquímicos específicos de las metástasis son la citoqueratina y el antígeno epitelial de membrana. (Campanacci, Ruggieri, 1993)

### **Gammagrafía ósea**

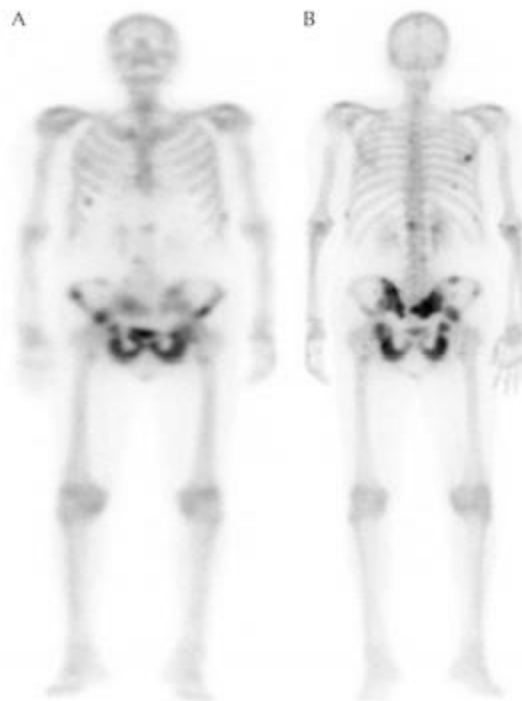
Es un método muy utilizado ya que posee una gran sensibilidad en la detección de metástasis esqueléticas, resulta bastante útil en la evaluación de la extensión en la diseminación metastásica. El isótopo más utilizado es el fosfato de Tecnecio 99, el cual se adhiere a todas las áreas con formación ósea activa, permitiendo la fijación del Tecnecio para que este pueda ser detectado. La mayor parte de las metástasis esqueléticas, aunque sean de tipo osteolítico, se suelen asociar en mayor o menor grado con una neoformación de hueso y aumento de la vascularización local. (Habermann, López, 1989)

El radioisótopo se localiza en el nuevo hueso reactivo para crear una mayor actividad osteoblástica y ser metabólicamente más activo que el hueso normal. Por este motivo, la prueba presenta alta sensibilidad y permite descubrir lesiones precoces, silenciosas desde el punto de vista clínico y radiológico. Como aspecto negativo posee una pobre especificidad, ya que existe un amplio panorama de situaciones no malignas que pueden presentar un aumento de la formación de hueso y marcada captación isotópica. Por ello, se considera como

una prueba sensible, pero poco específica que debe ser correlacionada siempre con los datos clínicos. (Habermann, López, 1989).

Existe una serie de situaciones en las que una insuficiente respuesta ósea nueva puede cursar con falsos negativos como lesiones muy pequeñas o iniciales, o muy agresivas con rápida e intensa destrucción y pobre o nula formación ósea reactiva. A pesar de esto, se considera a la gammagrafía como una prueba muy eficaz en la detección temprana y determinación del grado de extensión o diseminación en el esqueleto de la enfermedad metastásica ósea. (Habermann, López, 1989). Para compensar la falta de especificidad se recomienda correlacionar esta prueba con otros estudios como: radiografías, tomografía o resonancia magnética, especialmente en pacientes con pocas o una única lesión sospechosa. (Choi, Raghavan, 2012)

Figura 24. Gammagrafía ósea donde la captación del radiotrazador por el esqueleto axial y apendicular es heterogénea debido al incremento anormal de la captación en el vértice de la escápula derecha, sacro y sacro ilíacos, y vértebra lumbar L1



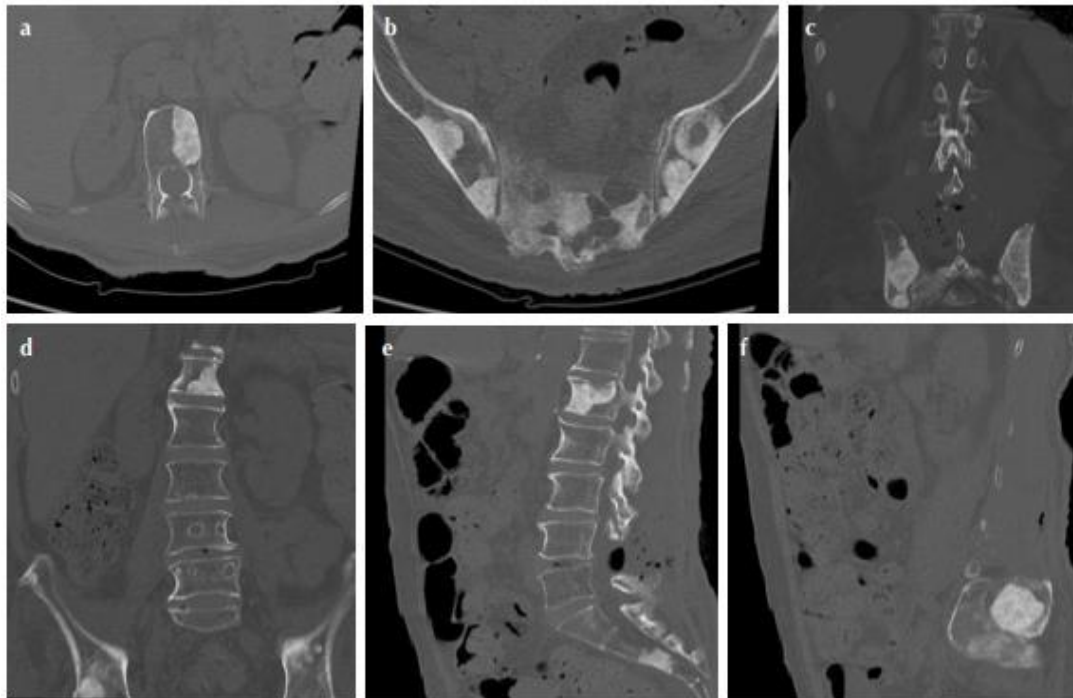
Nota: Guzmán, Ruiz, Craviotto, Montelongo (2015)

### Tomografía computarizada y resonancia magnética

Estas técnicas suelen ser las de más ayuda en la valoración de las características de la lesión como el tamaño, extensión real dentro del hueso, afectación de partes blandas y tejidos adyacentes, que en la detección de su presencia. La Tomografía Computarizada (TC) puede además mostrar detalles óseos sutiles sobre la cantidad de destrucción ósea, invasión cortical, calcificación intralesional. Es de las mejores pruebas para valorar el grado de alteración de la estructura ósea. (Ferrandez, Ortiz, Ramos, 2000)

La sensibilidad de la TC es de 71 a 100%, siendo superior a la radiografía simple de cráneo y efectiva para detectar fracturas patológicas; sin embargo, como principal limitación tiene que no debe utilizarse para escaneo de cuerpo completo. Además, puede ser útil para la evaluación del tratamiento tumoral y es mejor que la radiografía para trazar los cambios en la atenuación o tamaño de la lesión. (Choi, Raghavan, 2012)

Figura 25. Tomografía computarizada de hombre de 79 años de edad con antecedente de adenocarcinoma de próstata, metastásico

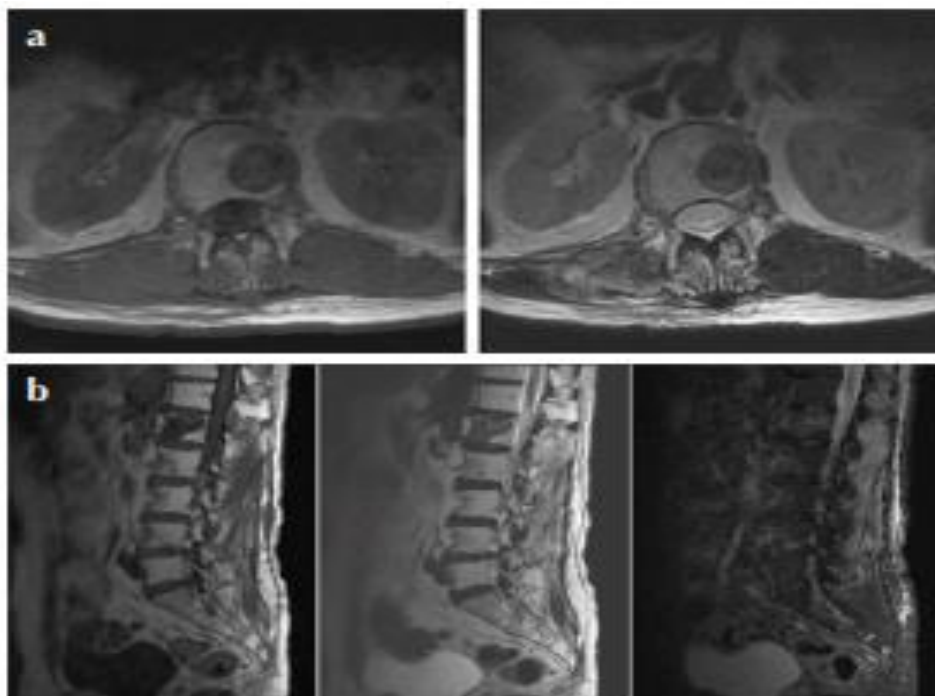


Nota: Guzmán, Ruiz, Craviotto, Montelongo (2015)

La Resonancia Magnética (RM) ha mostrado eficacia en dos aspectos: al ser un método seguro para evaluar la expansión en hueso medular de una metástasis y es la mejor técnica para delimitar la extensión a partes blandas y su relación con estructuras neurovasculares y tejidos adyacentes. La extensión intramedular se puede visualizar en las secuencias T1, mediante cortes coronales y sagitales, debido a que el tumor da una baja intensidad de señal en contraste con la alta señal normal de la médula ósea grasa. La lesión que se presenta de manera extraósea se evalúa en la secuencia T2 mediante cortes axiales, en los que en condiciones normales la masa muscular que rodea al hueso es de baja intensidad de señal y el tumor es de alta señal, lo cual permite una buena diferenciación entre uno y otro. (Ferrández, Ortiz, Ramos, 2000)

Cabe destacar además, que proporciona imágenes detalladas del hueso y la médula ósea. Su sensibilidad es de un 82 a 100% para la detección de metástasis y tiene una excelente capacidad para demostrar anomalías en la médula. La resonancia magnética es menos sensible que la tomografía para la detección de destrucción cortical, pues el hueso cortical muestra una señal oscura en T1 y T2; sin embargo, es una técnica más efectiva que la tomografía para demostrar la compresión nerviosa y diferenciar fracturas benignas de malignas, por compresión. (Choi, Raghavan, 2012)

Figura 26 . Resonancia magnética del mismo paciente en imágenes anteriores axiales adquiridas en secuencias T1 y T2 (Figura a), y sagitales (Figura b) en secuencias T1, T2



Nota:(Guzmán, Ruiz, Craviotto, Montelongo (2015)

### **Tomografía por emisión de positrones (PET)**

Es una prueba que se utiliza recientemente. Como trazador el más utilizado es la fluorodesoxiglucosa (FDG), análogo de la glucosa, que alcanza las células a través de las mismas proteínas transportadoras de la glucosa. (Choong, 2003). Es captada y fosforilada por las células tumorales para convertirlo en un indicador de la actividad metabólica, sin estar restringido a metástasis esqueléticas. (Guzmán, Ruiz, Craviotto, Montelongo, 2015)

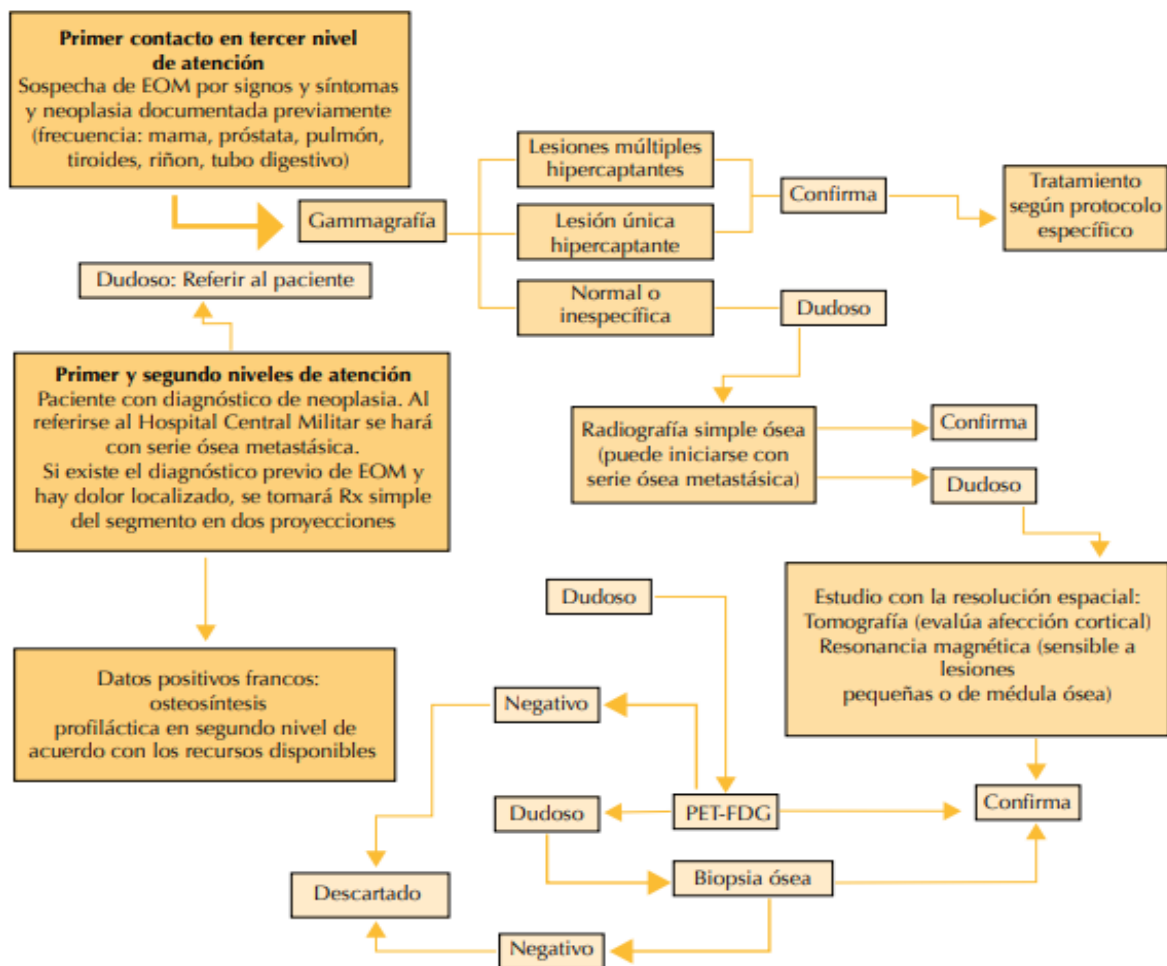
Aunque la resolución de las imágenes obtenidas con PET no es tan buena como la que se obtiene de la gammagrafía, su sensibilidad es superior, por lo que se considera una prueba importante para la identificación de tumores primarios desconocidos con metástasis como primer signo de la enfermedad y para el diagnóstico diferencial entre lesión benigna o maligna en fracturas patológicas cuando se plantea esta duda. (Choong, 2003). Asimismo, se pueden detectar lesiones blásticas, mixtas y particularmente, es sensible para metástasis líticas. La fluorodesoxiglucosa es más sensible para detectar metástasis esqueléticas que el

gammagrama con  $^{99m}\text{Tc}$ . Se ha demostrado una sensibilidad de un 93% y especificidad de 95%. (Gallowitsch, et al, 2003)

### Tomografía computada con emisión de fotón único (SPECT)

Este método emplea el mismo radionúclido que el gammagrama (Tecnecio 99); la diferencia es que las imágenes obtenidas aparecen en forma seccional cruzada en lugar de ser planas, presentan cortes axiales por lo que se mejora la localización anatómica de las lesiones, se logra una mejor diferenciación de lesiones benignas de malignas, así como de diagnóstico en cuerpos vertebrales. Como principal limitación está la disponibilidad, por lo que no es utilizada frecuentemente en la detección de enfermedad metastásica, pero puede usarse para evaluar hallazgos indeterminados en rastreos de cuerpo completo. (Choi, Raghavan, 2012)

Figura 27. Algoritmo para el abordaje del paciente con sospecha o confirmación de enfermedad ósea metastásica



Nota: Guzmán, Ruiz, Craviotto, Montelongo (2015)

### **Manejo de dolor en metástasis óseas**

El dolor es un problema bastante frecuente en pacientes con cáncer, con una prevalencia del 90% en los estadios avanzados. Su manejo es complejo, y es necesario un enfoque multidimensional para que sea el óptimo. Han sido descritos cuatro tipos de dolor con base en la neurofisiología del dolor (somático, visceral, neuropático y mixto). Existen numerosas guías clínicas para el manejo del dolor oncológico, las cuales han sido editadas por diversos investigadores y organizaciones; por ejemplo, la guía clínica de la OMS es la más usada en el manejo de este dolor. Los opioides, de los cuales la morfina es el prototipo, son los fármacos más importantes en el tratamiento del dolor oncológico. Los fármacos coadyuvantes son usados en el tratamiento del dolor oncológico, con el objetivo de potenciar la eficacia de los opioides. (Khosravi, Del castillo, Pérez, 2007)

Para un adecuado manejo del dolor se debe realizar un planteamiento terapéutico de la metástasis ósea multidisciplinar, y la coordinación de esfuerzos entre oncólogos, anatomopatólogos, radiólogos intervencionistas, especialistas en tratamiento del dolor y cirujanos ortopédicos es esencial. Siempre, antes de planificar un tratamiento, se realiza una valoración previa del paciente tanto global, como del estado de evolución y tratamiento del tumor original, supervivencia estimada y condiciones generales. Las posibilidades de tratamiento de los tumores con metástasis óseas incluyen muchas opciones, y su uso combinado aumenta las posibilidades de éxito. (Swanson, Pritchard, Sim, 2000)

### **Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos**

Cuando la enfermedad se hace resistente al tratamiento antineoplásico y la clínica progresa, este paciente es candidato para atención en cuidados paliativos, con la única finalidad de obtener mejoría de la sintomatología del dolor y una calidad de vida. Su uso es fundamental para el control del dolor secundario a las metástasis óseas, ya que podrán utilizarse con el uso simultáneo o sucesivo de una serie de tratamientos que deben individualizarse a cada paciente. (Palmira, 2006)

Se utilizan en el dolor leve a moderado, incluyendo los salicilatos, derivados de ácido propionico, acético, enólico e inhibidores de la ciclooxigenasa-2, ya que se ha demostrado

su capacidad para reducir edema, dolor asociado a la inflamación y eritema. El efecto analgésico se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios y en un efecto central que involucra a los receptores NMDA. (Goldstein, Morrinson, 2013). La acción periférica que producen es útil ya que disminuyen la sensibilización de nociceptores periféricos, y reducen así la hiperalgesia que produce la bradiquinina. (Mercadante, Fulfaro, 2007)

Son bastante utilizados junto con opioides, y demuestran la efectividad que poseen contra el placebo en el manejo de dolor; además tiene como ventaja que existe una amplia biodisponibilidad y efectividad en el tratamiento de dolor de ciertas etiologías, y el costo es relativamente bajo. En estudios realizados, no se ha demostrado que un antiinflamatorio no esteroideo sea superior que otro en el manejo de este tipo de dolor. Resultan ser bastante útiles en pacientes que necesitan un aumento continuo del opioide, donde pueden aparecer efectos adversos que interfieren en el humor y el sueño. (Mercadante, 2001)

El efecto analgésico que los AINES poseen es de intensidad moderada o media debido a que alcanzan un techo analgésico inferior al que causan los opioides; sin embargo la ventaja que presentan es que no alteran la percepción, lo cual es bastante bueno. En dosis elevadas son utilizados para tratar dolores de origen canceroso; además son indicados en dolores característicos como las metástasis óseas debido a la acción que ejercen sobre las prostaglandinas. Estos tampoco alteran el umbral de percepción del dolor nociceptivo, el cual permite reaccionar rápidamente frente a un estímulo lesivo agudo. (Flores, 2008)

Tabla 5. Familia de los analgésicos antiinflamatorios más utilizados

<b>Familia</b>	<b>Fármaco</b>
<b>Salicilatos</b>	Ácido acetilsalicílico
	Difunsal
	Salicilato de sodio
<b>Paraaminofenoles</b>	Paracetamol
<b>Ácidos propiónicos</b>	Fenoprofeno
	Flurbiprofeno
	Ibuprofeno
	Ketoprofeno

	Naproxeno
<b>Pirazolonas</b>	Metamizol Propifenazona
<b>Ácidos acéticos</b>	Aceclofenaco Diclofenaco Indometacina Ketorolaco Sulindaco Tolmetina
<b>Ácidos antranílicos</b>	Ácido mefenámico
<b>Oxicams</b>	Lomoxicam Meloxicam Piroxicam Tenoxicam
<b>Inhibidores de la COX-2</b>	Celecoxib Etoricoxib Parecoxib

Nota: Elaboración propia (2020)

## Opioides

Estos son un pilar fundamental en el tratamiento de dolor por cáncer en casos de moderados a severos. Existen varias preparaciones para un uso clínico efectivo que requiere dosis, rutas de administración, guías y efectos adversos que deben tomarse en cuenta, así como valorar la condición de cada paciente. (Maykall, 2017). Esta familia presenta afinidad por los receptores opioides, que se activan en el sistema nervioso central, de ahí es donde se obtiene un mayor grado de analgesia, pero también una dependencia al fármaco. Como representante principal se encuentra la morfina, que se extrae de la adormidera *Papaver somniferum*. (Flores, 2008)

Muchas veces suelen utilizarse de forma indistinta ciertos términos como opiáceo y opioide; el opiáceo se refiere específicamente a productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio y por extensión a productos químicamente derivados de la morfina, entre ellos se encuentra la morfina y codeína. Como opioide se conoce cualquier sustancia endógena o exógena, sintética o natural que por la afinidad que posee al receptor específico

interacciona con él de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista de la naloxona, entre ellos se puede encontrar la metadona y el fentanilo. (Flores, 2008)

Figura 28. Estructura pentacíclica de analgésicos opioides

Productos naturales del opio	•Morfina, codeína
Derivados semisintéticos	•heroína, dihidrocodeína, nalorfina
Derivados morfinónicos	•oxomorfona, oxicodona, nalbufina, naltrexona
Estructura hexacíclica: oripavinas	•buprenorfina, etorfina
Estructura tetracíclica: mofinanos	•levalorfano, butorfanol, dextrorfano
Estructura tricíclica: benzomorfanos	•benzomorfanos: pentazocina, ketociclazocina y ciclazocina.
Estructura bicíclica	
4-Fenilpiperidinas	•petidina, meperidina, loperamida, difenoxilato
1,2-1,3 Diaminas	•fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, ramifentanilo
Derivados de 3,3 difenilpropilamina	•metadona, dextropropoxifeno, L- $\alpha$ -acetilmetadol
Otros	•tramadol

Nota: Elaboración propia (2020)

### **Mecanismo de acción.**

#### a) Receptores opioides

Los receptores opioides se establecieron al identificar la presencia de péptidos opioides endógenos, en análisis inicialmente con ratas/ratones y posteriormente en tejido humano. Son receptores de membrana asociados a proteína G, con siete segmentos transmembrana. Se encuentran localizados a lo largo de todo el SNC y periférico y se desplazan por varias razones: demostrar que se podía inhibir la penetración de estímulos dolorosos en la médula espinal mediante activación cerebral, que su analgesia era antagonizada por naloxona, además se hallaron moléculas en el SNC, donde se fijaban, de manera específica y estereoselectiva, las moléculas opioides. Los ligandos opioides

endógenos hallados fueron los péptidos met-enkefalina, leuencefalina, B-endorfina, dinorfinas A y B, las endorfinas 1 y 2 entre otros; y posteriormente, nociceptina y orfanina F/Q. (Álvarez, Farré, 2005)

#### b) Agonistas opioides

Este tipo de fármacos agonistas son los que tienen la capacidad de unirse a sus receptores, conocida como afinidad. Al encontrarse unidos, desencadenan una serie de reacciones que llevan a la producción de un efecto de actividad intrínseca. (Álvarez, Farré, 2005). Los fármacos antagonistas solo presentan afinidad al unirse al receptor, pero carecen de actividad intrínseca; en función de estas posibilidades, los opiáceos se dividen en: (Flores, 2008)

Tabla 6. Clasificación de los opioides

<b>Agonistas puros</b>	Son los opioides que se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones selectivos, sobre los receptores $\mu$ . Poseen la máxima actividad intrínseca.
<b>Agonistas y antagonistas mixtos</b>	Son los opioides con capacidad de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el $\mu$ y el $\kappa$ , pero sobre el $\kappa$ se portan como agonistas, mientras que sobre el receptor $\mu$ lo hacen como agonista parcial o incluso como antagonista.
<b>Agonistas parciales</b>	Son opioides que actúan sobre receptores $\mu$ con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, por lo que en presencia de uno de estos últimos pueden comportarse también como antagonistas. Algunos autores colocan a estos fármacos en el grupo agonistas-antagonistas mixtos.
<b>Antagonistas puros</b>	Son opioides que muestran afinidad por los receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca; su afinidad se extiende

	a los tres tipos de receptores opioides principales, si bien es mayor por $\mu$ que por $\kappa$ .
--	--

Nota: Elaboración propia (2020)

Tabla 7. Clasificación de fármacos opioides

<b>Agonistas puros</b>	<b>Agonistas y antagonistas mixtos</b>	<b>Agonistas parciales</b>	<b>Antagonistas puros</b>
Morfina Heroína Peptidina, Metadona Fentanilo Sufentanilo	Nalorfina Pentazocina Butorfanol Nalbufina	Buprenorfina	Nalaxona Naltrexona Diprenorfina

Nota: Elaboración propia (2020)

Tabla 8. Disponibilidad de opioides en los servicios privados y públicos en Costa Rica (Quirós, Valverde, 2019)

<b>Principio activo</b>	<b>Disponibilidad en el servicio privado</b>	<b>Marca o genérico</b>	<b>Disponibilidad en la CCSS</b>
<b>Fentanilo</b>	Solución inyectable 0.05mg/2ml	Fentanyl	Disponible con prescripción por médico especialista (anestesiólogo y cuidados intensivos), administración dentro de las instalaciones del centro médico
	Parches 4.2mg/25mcg,	Durogesic	No disponible

	8.4mg/50mcg 12.6mg/75mcg 16.8mg/100mcg		
<b>Metadona</b>	Tabletas ranuradas 5mg	SANDERSON	Disponible, uso restringido a clínicas del dolor
	Solución inyectable 10mg/ml		
<b>Morfina</b>	Solución inyectable 10mg/ml	SANDERSON	Disponible, con prescripción de médico general
	Solución inyectable (pentahidratado, anhidra, hidrocloreuro anhidra)		
	Solución oral 2mg/ml (frasco gotero de 100ml) y 20mg/ml (gotero 20ml)	ORAMORP	
	Comprimido liberación rápida, 20mg	Genérico	
	Comprimido liberación prolongada 30mg		
<b>Oxicodona</b>	Comprimidos 10 mg, 20 mg, 40mg	Oxycontin	No disponible
<b>Codeína</b>	Jarabe 100mg/5ml frasco de 100,120ml	Genérico	Disponible, con prescripción de médico general
	Tabletas ranuradas 30mg con paracetamol (500mg)	Arcedol, Astezol	

<b>Tramadol</b>	Solución inyectable 50mg/ml	ADAMON, DOLORAN, TRADOXYL, TRAMAL CALOX, ALCAMES	Disponible, uso exclusivo de onco- hematología, geriatría, pediatría, reumatología y clínica del dolor, con prescripción de médico general
	Solución oral		

Nota: Elaboración propia (2020)

### **Corticoesteroides**

Estos son agentes hormonales que se sintetizan en la corteza suprarrenal, los glucocorticoides cortisol y corticosterona lo hacen en la zona fasciculada. Son utilizados por su mecanismo de acción antiinflamatorio, inhibiendo las manifestaciones inmediatas o tardías de la inflamación, y como coadyuvantes para el control de dolor; sin embargo, el aporte que generan es débil, por lo que no está justificado su uso debido al corto efecto de alivio en los pacientes. (Maykall, 2017)

Los más utilizados son la prednisolona, dexametasona, metilprednisolona y betametasona; aunque, con un uso prolongado pueden presentarse efectos adversos. Sin embargo, la dexametasona es utilizada en un alto porcentaje dado que posee un buen efecto antiinflamatorio y una vida media larga, por lo que puede ser utilizada solamente una vez al día, posee presentación oral y parenteral además de un bajo costo, lo cual la hace ventajosa. A pesar de poseer un mecanismo incierto, se ha descrito que afectan cinco etapas del dolor nociceptivo: transducción, conducción, transmisión, modulación, y percepción.

### **Bifosfonatos**

Estos son compuestos sintéticos que pertenecen a la familia de los polifosfatos y se unen a la superficie del hueso. Poseen efecto apoptótico sobre las células osteoclasticas e interfieren en la reabsorción ósea mediada por estas células maduras, reduciendo la osteólisis asociada al tumor durante el desarrollo de la metástasis. Existen dos tipos de bifosfatos: los que no presentan contenido nitrogenado que poseen mayor potencia inhibitoria de la célula osteoclastica. (Diel, 2010). Y los nitrogenados que actúan inhibiendo la enzima pirofosfato

farnesil sintetasa que trabaja en la vía del mevalonato al disminuir la producción de lípidos isoprenoides, y regular la proteína de unión GTP que se localiza en la membrana del osteoclasto produciendo así apoptosis.

Ambos pueden ser administrados por vía oral y parenteral; sin embargo, la absorción por medio de la mucosa intestinal es deficiente y depende también del vaciado gástrico, es por esto que se prefiere utilizarlos por medio de la vía intravenosa. (Diel, 2010)

### **Denosumab**

Este es un anticuerpo monoclonal del isotipo de la inmunoglobulina IgG2 que inhibe a las células osteoclásticas, previniendo una reabsorción ósea generalizada posterior a las 24 horas de aplicado. Se administra vía subcutánea cada 4 semanas, necesita almacenamiento en refrigeración y la farmacocinética no se ve afectada por edad ni sexo, además no se han identificado interacciones medicamentosas. (Prommer, 2014)

### **Samario 153**

El  $^{153}\text{Sm}$  EDTMP (etilendiaminotetrametilendifosfonato) es un radiofármaco que se concentra en la zona limítrofe entre el hueso y la metástasis y en sus segmentos periféricos; actúa sobre el tejido maligno, los lugares de infiltración perifocal e inflamación y sobre los osteoclastos que destruyen el tejido óseo, lo que favorece el retardo del crecimiento tumoral y la disminución de la intensidad del síndrome doloroso. La presencia de radiación  $\gamma$  en el espectro del  $^{153}\text{Sm}$ , permite obtener imágenes de buena calidad en cámara gamma de los focos de enfermedad y evaluar sobre una base individual la dosis por administrar. (Olea, et al, 2002)

Este componente obliga, sin embargo, a tomar medidas adicionales de protección radiológica. Presenta un período de vida media de 1.95 días y permite utilizar actividades mayores, lo que asegura un efecto terapéutico más temprano, aunque limita las posibilidades de transporte del radiofármaco. La dosis más utilizada es de 37 MBq (mili bequerels)/kg. Su efecto analgésico se manifiesta entre 5 a 10 días y la duración del efecto es de 3-6 o más meses. La efectividad varía con un promedio de entre un 70-80%, pero se debe manejar con igual cuidado que otros radiofármacos en cuanto a mielosupresión. (Henk, 2007)

### **Estroncio 89**

El Cloruro de Estroncio,  $^{89}\text{SrCl}_2$  es un radiofármaco que se acumula en los focos de metástasis, sobre todo en los de naturaleza osteoblástica, debido a que el Sr89 participa más activamente que el calcio en el proceso de mineralización del hueso. Además, la alta energía de la emisión  $\beta$  del  $^{89}\text{Sr}$  y su período de vida media aseguran una acción enérgica sobre las metástasis; pero a su vez también tiende a afectar la médula ósea, por lo que se debe usar a dosis adecuadas y bajo control de los efectos sobre el sistema hematopoyético. La dosis recomendada del radiofármaco es de 150 MBq/kg de peso corporal. (Blake, Zivanovic, McEwan, Ackery, 1986)

Presenta un rango medio de penetración en tejidos blandos de 2,4 mm; la captación y retención de  $^{89}\text{Sr}$  en las metástasis óseas osteoblásticas es de 10 a 15 veces superior a la del hueso normal. Este puede ser utilizado de forma ambulatoria, y al no tener radiación  $\gamma$  en su espectro de emisión, presenta un período de vida media de 50.5 días, lo que permite su transporte a largas distancias; pero es una limitante también debido al riesgo de mielotoxicidad. Sin embargo, se reporta una efectividad entre el 70 y el 80%, por lo que es de los más utilizados. (Blake et al, 1986)

### **Medicina nuclear**

La medicina nuclear es una especialidad médica moderna que permite realizar diagnósticos y tratamientos mediante la utilización de radiofármacos o radiotrazadores (fármacos unidos a un isótopo radioactivo). Utiliza el principio de los trazadores con radiofármacos para evaluar de forma molecular, metabólica, fisiológica y patológicamente distintas situaciones del cuerpo con propósitos de diagnóstico, terapia e investigación. Los radiofármacos que se emplean en este tipo de exploraciones diagnósticas se administran en dosis muy pequeñas por lo que, en general, no tienen ninguna acción farmacológica, ni efectos secundarios, ni reacciones adversas graves. El mayor problema asociado a su utilización son las alteraciones de su biodistribución, lo cual puede condicionar errores diagnósticos. (Sopena, et al, 2014)

Una de las ventajas de la medicina nuclear es que los procedimientos realizados se consideran no invasivos o muy poco invasivos. Sumado a esto, las dosis o actividades de radioisótopos empleadas son, por lo general, muy bajas, por lo que el manejo del paciente, en la mayoría de casos, es ambulatorio, y el riesgo de reacciones adversas por radiación es

muy bajo, son indoloros, no hay restricción de edad en los pacientes, su costo varía dependiendo del tipo de procedimiento, presentan menores reacciones adversas en el paciente y permite la evaluación funcional o metabólica de órganos o estructuras, en comparación con otros estudios de tipo anatómico. (Castro et al, 2018)

El riesgo que presenta la medicina nuclear se genera mediante la exposición a radiaciones ionizantes; sin embargo, el problema más frecuente es la alteración en la biodistribución de los radiofármacos, lo que puede generar un impacto significativo en la interpretación de la exploración y en el diagnóstico que se emite. (Sopena, et al, 2014). Para esto, los servicios de MN deben contar con instalaciones organizadas de manera que la exposición a la radiación sea la menor posible para pacientes, visitantes y personal. Es por eso que las distintas áreas suelen clasificarse según los niveles de radiación a las que están expuestas. (Castro et al, 2018)

### **Aplicaciones clínicas de la medicina nuclear**

Los usos clínicos de los procedimientos pueden clasificarse de la siguiente manera:

#### **Exploraciones diagnósticas por imágenes.**

Posterior a la administración de un radiofármaco, la energía que libera el radioisótopo es detectada por la gamma cámara, la cual es configurada según el protocolo por un imagenólogo. Los parámetros del tiempo de inicio de adquisición de imágenes o la duración del proceso van a depender del fármaco y protocolo utilizados. Las imágenes obtenidas pueden ser bidimensionales o tridimensionales al usar la técnica SPECT o PET, según el tipo de estudio y equipo disponible. (Mallo1, 2008)

#### **Estudios diagnósticos sin imágenes.**

Se puede determinar la cuantificación y acumulación del radiofármaco en órganos diana, sin que necesariamente el resultado final sea una imagen. El objetivo principal es localizar tejidos específicos como tumores ocultos, ganglios centinelas o adenomas paratiroideos. Esto se realiza en el quirófano utilizando sondas que detectan la radiación y emiten señales sonoras. (Illanes, Etcheverry, 2016)

#### **Tratamientos con radioisótopos.**

La radiación que emiten algunos radioisótopos puede inducir a cambios celulares casi exclusivos en los tejidos de interés sin causar mayores efectos adversos al resto del organismo. Estos son predecibles y producen un beneficio clínico para el paciente. En estos casos, se requiere mayor cuidado tanto para el personal del servicio como para el paciente y las personas a su alrededor. Esto debido a que las dosis de radiación son significativamente mayores que las que se utilizan para estudios diagnósticos. (Chain, Illanes, 2015)

Tabla 9. Aplicaciones de la medicina nuclear en diferentes áreas

<b>Exploraciones en cardiología</b>	Gammagrafía miocárdica de perfusión Ventriculografía isotópica de equilibrio Ventriculografía isotópica de primer paso
<b>Exploraciones en neumología</b>	Gammagrafía de perfusión pulmonar Gammagrafía pulmonar de cuantificación Gammagrafía pulmonar con citrato de galio
<b>Exploraciones en vascular</b>	Flebogammagrafía Linfogammagrafía
<b>Exploraciones en osteoarticular</b>	Gammagrafía ósea Gammagrafía ósea en tres fases Gammagrafía ósea con galio
<b>Exploraciones en endocrinología</b>	Gammagrafía tiroidea Gammagrafía de paratiroides Gammagrafía suprarrenal cortical
<b>Exploraciones en gastroenterología</b>	Gammagrafía de mucosa gástrica ectópica Gammagrafía de hemorragia digestiva Gammagrafía de tránsito esofágico
<b>Exploraciones en nefrourología</b>	Renograma Renograma diurético Gammagrafía renal
<b>Exploraciones en oncología</b>	Rastreo gammagráfico con MIBG Rastreo gammagráfico con anticuerpos monoclonales Rastreo gammagráfico con citrato de galio

<b>Exploraciones en hematología</b>	Test de Schilling Masa eritrocitaria Gammagrafía esplénica
<b>Tratamientos con radioisótopos</b>	Tratamiento radioisotópico del dolor óseo metastásico Tratamiento radioisotópico del hipertiroidismo Tratamiento radioisotópico de policitemias esenciales

Nota: Elaboración propia (2020)

Figura 29. Principales equipos utilizados en un servicio de MN

<b>Equipo</b>	<b>Descripción</b>	<b>Función</b>
<b>Gamma cámara</b>	Cabezales detectores de radiación gamma que se sitúan cerca del paciente usualmente acostado	Elaboración de imágenes (gammagrafías) bidimensionales o con técnica SPECT
<b>Sonda intraoperatoria</b>	Detector móvil en forma de tubo delgado de manipulación manual	Detección de tejidos marcados para biopsia o extirpación
<b>Sonda de captación</b>	Detector en forma de brazo mecánico que se coloca cerca del cuello del paciente	Cuantificación de radiación captada por tiroides
<b>Activímetro</b>	Cámara detectora en la que se colocan las jeringas o viales que contienen el radiotrazador para su preparación o dosificación	Medición de actividad de radioisótopos para determinar actividad de dosis
<b>Dosímetros personales</b>	Detectores en forma de gafete y anillo	Dosimetría de personal expuesto

Nota: Castro et al (2018)

Figura 30. Principales aplicaciones clínicas de MN en Costa Rica

Tipo de procedimiento	Indicaciones principales	Radiofármaco utilizado
<b>Estudios diagnósticos</b>		
<b>Óseos</b>		
- Óseo de cuerpo entero	Diagnóstico y seguimiento de enfermedad metastásica ósea	$^{99m}\text{Tc}$ -MDP, $^{99m}\text{Tc}$ -HDP
- Óseo de tres fases	Determinación de lesiones óseas, tumores	$^{99m}\text{Tc}$ -MDP, $^{99m}\text{Tc}$ -HDP
- Óseo con galio	Diagnóstico de procesos infecciosos óseos (osteomielitis)	$^{67}\text{Ga}$
<b>Tiroideos</b>		
- Gammagrafía de tiroides	Bocios, nódulos, estado funcional tiroideo	$^{99m}\text{Tc}$
- Captación tiroidea	Diagnóstico de hipertiroidismo, estimación de dosis para tratamientos con $^{131}\text{I}$	$^{131}\text{I}$
- Rastreo de cuerpo entero	Evaluación de tejido neoplásico captante de yodo a nivel regional y a distancia	$^{131}\text{I}$
- Gammagrafía de paratiroides	Adenoma de paratiroides	$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI
<b>Renales</b>		
- Excretorio	Evaluación de FR, drenaje de tracto urinario, evaluación de trasplante renal	$^{99m}\text{Tc}$ -MAG3, $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA
- DMSA	Evaluación de FR, procesos infecciosos a nivel de corteza renal (pielonefritis, cicatrices renales), malformaciones congénitas	$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA
- Cistografía	Evaluación de reflujo vesicouretral	$^{99m}\text{Tc}$ -coloide
<b>Cardiovasculares</b>		
- Perfusión miocárdica	Enfermedad arterial coronaria, estratificación de riesgo cardiaco posinfarto, evaluación de eficacia de intervenciones	$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, $^{201}\text{Tl}$
- Ventriculografía miocárdica (MUGA)	Medición de función cardiaca, cuantificación de fracción de eyección	$^{99m}\text{Tc}$ -GRM

Nota: Castro et al (2018)

### Reacciones adversas en medicina nuclear

Los procedimientos de MN cuentan con la ventaja de que las reacciones adversas por radiofármacos son poco frecuentes y además suelen ser leves, transitorias y por lo general requieren poco o ningún tratamiento médico. (Sampson, 1993). Esto puede ser sustentado debido a que se puede considerar que los radiofármacos de diagnóstico carecen de actividad farmacológica *per se*, además que la radiación utilizada es tan baja que no alcanza siquiera a desencadenar síntomas por radiación a través de las dosis usuales. Incluso el riesgo por carcinogénesis es menor por la radiación que por la patología misma que los pacientes suelen traer de fondo. Finalmente, se debe recordar que los pacientes de MN suelen recurrir al servicio una única vez, o con poca frecuencia, pues casi no hay necesidad de realizar los procedimientos nuevamente. (Carneiro, Santo Oliviera, Smith, 2008)

Luego de la aplicación de radiofármacos para estudios diagnósticos, las reacciones más comunes suelen ser de tipo alérgico (eritema, urticaria, taquipnea), gastrointestinales leves (náusea, vómitos rara vez, sensación de sabor metálico), malestar, vértigo, principalmente. Sí es más frecuente observar reacciones adversas tras la administración de dosis mayores de radioisótopos, como lo es el caso del yodo 131 o el samario 153; entre estas, se pueden presentar náuseas, vómito, inflamación de glándulas salivales, tiroiditis o edema, sequedad de boca y disminución transitoria de leucocitos o plaquetas. (Castro et al, 2018)

Sin embargo, la incidencia es mucho menor si se compara con los medicamentos utilizados para otros procedimientos diagnósticos por imágenes: se calcula en 0.025% para radiofármacos vs. 4% a 12.5% para los medios de contraste. Por otra parte, existe evidencia contundente de que la farmacocinética y la biodisponibilidad de un radiofármaco puede verse afectada también por el estado patológico del paciente, el uso concomitante de otros medicamentos e inclusive por la ingesta de ciertos alimentos. (Castro et al, 2018)

Algunos de los efectos producidos por la interacción de radiofármaco-fármaco son principalmente desviaciones marcadas en biodisponibilidad del radiofármaco, impedimento del transporte del radiofármaco al sitio diana, y alteraciones de la concentración de fármacos en los sitios de interés, lo cual se traduce en pérdida en la calidad del procedimiento que llega a representar inclusive hasta un falso diagnóstico o una eventual falla terapéutica, según el caso que corresponda. (Castro et al, 2018)

Figura 31. Interacciones comúnmente observadas en la práctica diaria

Medicamento con interacción	Estudio afectado	Descripción
$^{99m}\text{Tc}$ -bifosfonatos con otros bifosfonatos terapéuticos	Gammagrafías óseas	Competencia por sitios de unión en hueso con otros bifosfonatos usados para osteoporosis y cáncer
$^{131}\text{I}$ y $^{99m}\text{Tc}$ con antitiroideos, levotiroxina, liotironina y amiodarona	Captación tiroidea Gammagrafía tiroidea Tratamientos con $^{131}\text{I}$	Bloqueo del transporte de $^{131}\text{I}$ , lo cual obliga a una previa suspensión antes de recibir un tratamiento con yodo radiactivo
Adenosina con xantinas (cafeína)	Gammagrafía de perfusión miocárdica	El miocardio puede no ser estimulado en las pruebas de estrés ya que las xantinas compiten con el receptor de adenosina A1 y A2
$^{67}\text{Ga}$ con antibióticos y antiinflamatorios	Gammagrafías óseas por osteomielitis	Aumenta la probabilidad de obtener un falso negativo por la reducción de la inflamación inducida por medicamentos

Nota: Castro et al (2018)

### Radioisótopos

Son átomos inestables que liberan radiación en el proceso de transición hacia un estado más estable. La radiación se manifiesta mediante la liberación de partículas o energía electromagnética a partir del núcleo atómico, mediante el cual las partículas interactúan con tejidos donde pueden producir alteraciones, lo cual es el fundamento básico de las aplicaciones terapéuticas de la MN. (Khalil, 2011). El proceso de emisión cumple la ley de desintegración, ya que a medida que transcurre el tiempo, disminuye el número de átomos radiactivos, esto es definido como el período de semidesintegración ( $T_{1/2}$ ) el cual es el tiempo que tiene que transcurrir para que el número de átomos radiactivos se reduzca a la mitad.

Su principio como radiotrazadores consiste en la capacidad para estudiar los componentes de un sistema homeostático sin alterar su función. Se utilizan desde el 1911, cuando se realizó un experimento con sal radioactiva; posterior a esto, George Hevesy, quien realizó el experimento, obtuvo en 1943 el premio Nobel por su aporte en la utilización de los

radioisótopos como trazadores. Cuando un radiotrazador se utiliza con fines diagnósticos o terapéuticos, pasa a denominarse radiofármaco.

Figura 32. Radioisótopos de uso clínico utilizados en Costa Rica

<b>Tratamientos con radioisótopos</b>		
Tratamiento para hipertiroidismo	Bocio difuso o (multi) nodular hiperfuncionante	$^{131}\text{I}$
Tratamiento para cáncer de tiroides	Ablación de residuos tiroideos en pacientes con cáncer de tiroides posttiroidectomía	$^{131}\text{I}$
Tratamiento de dolor óseo	Dolor óseo severo en enfermedad ósea metastásica	$^{153}\text{Sm}$
Radiosinovectomía	Dolor de articulaciones por artritis, sinovitis, espondiloartropatías y otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones	$^{90}\text{Y}$ , $^{186}\text{Re}$ , $^{169}\text{Er}$

Nota: Castro et al (2018)

Figura 33. Radioisótopos más utilizados en MN

Radioisótopo	Usos
$^{99m}\text{Tc}$	Marcación de radiofármacos, gammagrafías de tiroides, glándulas salivales, mucosa gástrica
$^{131}\text{I}$	Tiroides: diagnóstico y tratamiento (hipertiroidismo, ablación tiroidea)
$^{67}\text{Ga}$	Detección de osteomielitis y linfomas
$^{153}\text{Sm}$	Tratamiento de dolor óseo por metástasis
$^{90}\text{Y}$ , $^{186}\text{Re}$ , $^{169}\text{Er}$	Tratamiento de artritis
$^{201}\text{Tl}$	Imágenes de miocardio, paratiroides y tumores
$^{81m}\text{Kr}$	Imágenes de ventilación pulmonar
$^{223}\text{Ra}$	Tratamiento de metástasis óseas en cáncer de próstata
$^{18}\text{F}$	Marcación de radiofármacos en PET

*PET: tomografía por emisión de positrones*

Nota: Castro et al (2018)

### Radiofármacos

Un radiofármaco puede definirse, en términos sencillos, como un compuesto radiactivo que contenga uno o más radioisótopos y sea utilizado para diagnóstico y tratamiento de enfermedades. (Chain, et al, 2015). Esa radiación proviene de un radioisótopo que debe tener una semivida de desintegración adecuada, un tipo de radiación (energía gamma, partículas alfa o beta) deseable según el tipo de procedimiento, disponibilidad, facilidad de producción y adquisición, y además características químicas favorables para propiciar la unión con la molécula que le dé direccionalidad al medicamento. (Theobald, Sampson, 2011)

Los dispositivos para producir este tipo de radiofármacos son los reactores nucleares, los aceleradores de partículas (lineales, ciclotrones, etc.) y los generadores. Un radiofármaco

está conformado por una molécula denominada ligando, que presenta afinidad biológica por un órgano o sistema de órganos, y por un radioisótopo responsable de la emisión de la radiación. El ligando es el que va a determinar la distribución, metabolismo y eliminación del radiofármaco dentro del organismo, mientras que la emisión permite la detección externa del radiofármaco, así como la absorción interna de la radiación cuando se utiliza con fines terapéuticos. El radioisótopo más comúnmente utilizado para fines diagnósticos en MN es el tecnecio 99 metaestable ( $^{99m}\text{Tc}$ ), que se obtiene fácilmente a partir de un generador. (Sopena et al, 2014)

### **Vías de administración de los radiofármacos.**

Estos pueden ser administrados al paciente por diversas vías dependiendo de la función o morfología del órgano que se quiera evaluar. La administración oral es bastante simple y poco invasiva, puede utilizarse solamente cuando el radiofármaco pueda ser absorbido a nivel intestinal y además llegue al órgano blanco en la forma adecuada. Las soluciones de yoduro radiactivo o de  $^{99m}\text{Tc}$ - pertecneiato son administradas comúnmente por esta vía. La administración mediante esta vía es útil para evaluar, por ejemplo, el vaciado gástrico. Mientras que la administración parenteral consiste en atravesar una o más capas del cuerpo mediante una inyección y es la más utilizada con estos radiofármacos. (Chain, et al, 2015)

Las soluciones salinas isotónicas, coloidales, suspensiones e incluso elementos de la sangre radiomarcados, se administran por inyección endovenosa. La subcutánea se utiliza más en el estudio de las vías linfáticas, ya que provee una vía para que el radiofármaco ingrese a dicho compartimiento previo a su paso a la sangre. La aplicación locorregional de los radiofármacos terapéuticos es el método de elección para enfermedades identificadas y localizadas. Esta estrategia, no sistémica, logra generar una dosis más efectiva en la región afectada. Algunas administraciones son las siguientes: (Chain, et al, 2015)

Tabla 10. Diferentes administraciones que pueden utilizarse para la aplicación de radiofármacos

<b>Administración intracavitaria de coloides marcados o radiosinovioresis</b>	Se practica en enfermedades artríticas
---	--

<b>Aplicaciones intraluminales</b>	Utilizada en terapia con radionucleídos para la enfermedad de arteria coronaria
<b>Aplicación intraarterial de microesferas de vidrio</b>	Utilizada en radiomarcado para el tratamiento de tumores localizados
<b>Inyección directa de radiofármacos</b>	Anticuerpos monoclonales marcados con $^{131}\text{I}$ intratumoral

Nota: Elaboración propia (2020)

### **Características ideales de los radiofármacos.**

#### ***Fácil disponibilidad.***

Debería de ser de bajo costo, fácil producción y disponibilidad en el servicio de MN. Los métodos complicados de producción del radionucleído o de marcación aumentan el costo del producto final. Además, la distancia geográfica entre los usuarios y proveedores también limita la disponibilidad de los radiofármacos de vida media corta. (Chain et al, 2015)

#### ***Semiperiodo efectivo de desintegración corto.***

Este es el periodo efectivo en el tiempo que debe transcurrir para que la mitad del radiofármaco desaparezca del organismo. Los fenómenos responsables de la desaparición son: el decaimiento físico del radionucleído y la eliminación del radiofármaco del organismo por distintas vías de excreción como la fecal o urinaria, entre otras. Un ejemplo de contundencia de la relación entre el tiempo medio biológico y el tiempo medio físico puede presentarse en la comparación de las consecuencias de la liberación y contaminación con yodo ( $\text{I}^{131}$ ) y con cesio ( $\text{Cs}^{137}$ ) en accidentes ocurridos en reactores nucleares. (Chain et al, 2015)

#### ***Tipo de emisión radiactiva.***

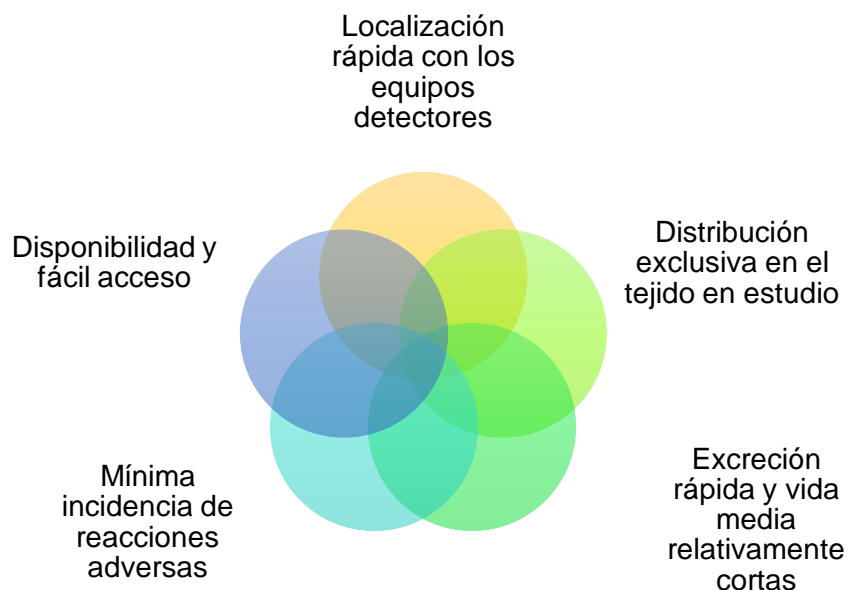
Las radiaciones producto de la desintegración de los radioisótopos emisores  $\alpha$  o  $\beta$ -interactúan con el organismo causando daño biológico y en general no llegan a interactuar con el cristal del equipo destinado a detectarlas. De esta manera, este tipo de radioisótopos resultan útiles para el desarrollo de radiofármacos terapéuticos; pero no para diagnóstico. La radiación gamma se desintegra por medio de transición isomérica y captura electrónica,

interactuando mínimamente con el organismo; pero es capaz de llegar al detector. Las particularidades técnicas de los equipos de detección actuales imponen una serie de características ideales a los radioisótopos emisores gamma. (Chain et al, 2015)

***Otras características deseables.***

Es deseable que la administración del radiofármaco no requiera una preparación previa del paciente; no es forzoso, pero reduce la complejidad del estudio y quita un factor importante de errores que provienen de una mala preparación del paciente. También es deseable que el radiofármaco no presente interacción con otras drogas, ya que al inyectarse trazas del radiocompuesto quizá no se dé una interacción en el sentido estricto; pero sí se verá nulo su objetivo. (Chain et al, 2015)

Figura 34. Características de los radiofármacos que le atribuyen seguridad y efectividad



Nota: Elaboración propia (2020)

### **Cuidados Paliativos**

La medicina paliativa comenzó a desarrollarse en Reino Unido en la década de los sesenta y en España en los ochenta. Consiste en un área asistencial cuyo desarrollo científico es muy nuevo; sin embargo, se han realizado avances importantes en todos los sentidos. Se

ha incrementado notablemente el número de recursos específicos, la capacitación de profesionales y también la investigación. Se ha avanzado mucho en el control de los síntomas, aspecto esencial en la medicina paliativa ya que además han aparecido nuevos fármacos, sobre todo analgésicos, que generan bastante alivio de dolor en la etapa final de la vida. Sin embargo, todavía existen a enfermos que, a pesar de todo, tienen en algún momento de la evolución de la enfermedad uno o más síntomas refractarios al tratamiento que le provocan un sufrimiento insoportable. (Sociedad Española de Cuidados Paliativos, 2011)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que estos constituyen una mejora en la calidad de vida de los pacientes (adultos y niños) y sus allegados cuando afrontan problemas relacionados con una enfermedad potencialmente mortal. También previenen y alivian el sufrimiento a través de la identificación temprana, la evaluación y el tratamiento correctos del dolor y otros problemas, sean estos de orden físico, psicosocial o espiritual. Algo muy importante es que la atención en cuidados paliativos está reconocida en el contexto del derecho humano a la salud y debe proporcionarse a través de servicios de salud integrados y centrados en la persona que necesite atención. (OMS, 2018)

A pesar de esto, se estima que anualmente 40 millones de personas, de las cuales el 78% viven en países de ingreso bajo e ingreso mediano, necesitan cuidados paliativos. En el caso de los niños, el 98% de los que necesitan de estos cuidados viven en países de ingreso bajo e ingreso mediano, y casi la mitad vive en África. Según un estudio de 234 países, territorios y regiones, realizado en el 2011, se determinó que los servicios de asistencia paliativa solo estaban adecuadamente integrados en 20 países. Por lo tanto, el 42% de los países carecía de ese tipo de servicios, y un 32% adicional solo contaba con servicios de asistencia paliativa aislados. (Lynch, Connor, Clark, 2013)

### **Cuidados Paliativos en Costa Rica**

Su origen se remonta al 1987, cuando la doctora Lisbeth Quesada Tristán realiza su especialidad en cuidados paliativos en los Estados Unidos de América. Ella regresa a Costa Rica y promueve su implementación al impartir cursos dentro y fuera de la CCSS. En la década de los noventa nace el concepto de cuidados paliativos y la primera unidad que se formó en el país fue en el Hospital Dr. Max Peralta Jiménez (HMPJ) de la provincia de Cartago el 2 de abril de 1990. En octubre de ese mismo año se forma una unidad pediátrica

en el Hospital Nacional de Niños (HNN), la cual constituye la primera Unidad Pediátrica en Costa Rica y en América Latina en brindar atención domiciliaria y hospitalaria a los niños del país (Brenes, Brenes y Núñez, 2013)

En 1991, el Dr. Luis Paulino Hernández Castañeda, Director del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia (HRACG) y el Dr. Isaías Salas Herrera, iniciaron la primera Clínica del Control del Dolor y Cuidados Paliativos en Costa Rica, posterior a esto surgió una nueva unidad de cuidados paliativos, la Clínica del Dolor del Hospital San Juan de Dios (HSJD), en 1994. Luego, en el 2010, la Universidad de Costa Rica y el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social crean la especialidad Paliativa que es impartida en la CCSS como refuerzo a la educación y ya para finales del 2012 la Clínica del dolor pretende alcanzar una de sus principales metas, la formación y conclusión de la construcción de la nueva clínica (Brenes et al, 2013)

Los cuidados paliativos tuvieron su origen a la luz del sufrimiento de una paciente, ya que las farmacias se negaban a despachar las dosis de morfina prescritas por la Dra. Quesada Tristán, quien era médica tratante. Esto, asociado a la escasez del fármaco en el país y al desconocimiento en cuanto a la dosis, que en esa época era considerada poco científica por algunos profesionales que no se encontraban actualizados en terapia del dolor y el cuidado paliativo. Debido a esta situación, la paciente y su cónyuge presentaron un recurso de amparo en el que se evidenció la necesidad que presentaba, víctima de una enfermedad oncológica terminal que le generaba mucho dolor. Una vez acogido el recurso de amparo por la Sala Constitucional del país, se protege y se asegura el derecho a morir con dignidad y sin dolor, para la paciente y a toda la población. (Brenes et al, 2013)

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **Enfoque de la investigación**

La investigación que se lleva a cabo presenta un enfoque cualitativo que, según Hernández, Fernández y Baptista (2014), busca principalmente la dispersión o expansión de los datos e información; además de que se guía por áreas o temas significativos de investigación. Los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. Con frecuencia, estas actividades sirven para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes y así poder responderlas.

El enfoque que se le ha dado a esta investigación es cualitativo ya que el desarrollo del tema, inquietudes y el abordaje completo del trabajo, se ha llevado a cabo mediante revisiones bibliográficas tanto de la patología que representan las metástasis óseas en pacientes, así como de los tratamientos convencionales utilizados y el estudio de diferentes fármacos que se utilizan en pacientes de este tipo, que además requieren atención de cuidados paliativos, según literatura encontrada de fuentes confiables como libros, revistas o artículos.

### **Diseño de la investigación**

#### **Investigación descriptiva**

En este tipo de investigación generalmente, la meta del investigador consiste en describir fenómenos, situaciones, contextos y sucesos, eso implica, detallar cómo son y se manifiestan. Con los estudios descriptivos se busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Los estudios descriptivos son útiles para mostrar con precisión los ángulos o dimensiones de un fenómeno, suceso, comunidad, contexto o situación. En este tipo de estudios el investigador debe ser capaz de definir, o al menos visualizar, qué se medirá y sobre qué o quiénes se recolectarán los datos. (Hernández et al, 2014)

La investigación es de carácter descriptivo debido a que se pretenden describir características que deben presentar los pacientes para poder optar por una terapia con radiofármacos, así como describir el manejo terapéutico tradicional que se realiza para tratar a personas con dolor por cáncer metastásico óseo, además de las generalidades de los

radiofármacos y la atención en cuidados paliativos; todo esto con el fin de interpretar los datos obtenidos y dar respuesta a los objetivos del trabajo

### **Investigación correlacional**

Este tipo de estudios tiene como finalidad conocer la relación o grado de asociación que existe entre dos o más conceptos, categorías o variables en una muestra o contexto en particular. En algunas ocasiones solo se analiza la relación entre dos variables, pero con frecuencia se ubican en el estudio vínculos entre tres, cuatro o más variables. Para evaluar el grado de asociación entre dos o más variables, en los estudios correlacionales primero se mide cada una de estas variables y después se cuantifican, se analizan y establecen los vínculos requeridos; dichas correlaciones se sustentan en hipótesis sometidas a prueba. (Hernández et al, 2014)

Es un estudio correlacional porque además se pretende comparar dos terapias en términos de efectividad, seguridad, calidad de vida y efectos secundarios. Una de ellas sobre el manejo del dolor con opioides y la otra es el manejo del dolor con radiofármacos; para esto se estudia cada una y posteriormente se realiza la comparación entre ellas, con el fin de analizar los resultados.

### **Fuentes de información**

Tabla 11. Fuentes de información

Referencia	Resumen
Castro, J., Moya, R., Díaz, J., Zavaleta, E. (2018). Revisión de los principios básicos de medicina nuclear y radiofarmacia. Revista Colegio de Microbiólogos, Química Clínica de Costa Rica, 24 (3), Tomado de: <a href="http://revista.microbiologos.cr/wp-content/uploads/2018/12/Art%C3%ADculo-4.pdf">http://revista.microbiologos.cr/wp-content/uploads/2018/12/Art%C3%ADculo-4.pdf</a>	En el presente artículo se pretende dar a conocer las ventajas, beneficios y aplicaciones que presenta la medicina nuclear en diversas áreas de salud. Así como los requerimientos que debe poseer el lugar donde se vaya a utilizar.
Cherny, N., Ripamonti, C., Pereira, C. (2001). Strategies to manage the adverse	En dicho artículo se habla que si se da un manejo adecuado de opioides

<p>effects of oral morphine: a evidence-based report. J Clin Oncol, 19, 2542-2554.</p>	<p>en un paciente, este va a sentir analgesia y un mínimo de efectos secundarios; además se presentan recomendaciones para tratar pacientes con morfina y disminuir efectos adversos.</p>
<p>Chiacchio, S., Borso, E., AlSharif, A., Boni, G., Mariani, G. (2010). Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis óseas y su posible integración con la quimioterapia. Alasbimn Journal, contribución especial. <a href="http://www.alasbimnjournal.net/a/68">http://www.alasbimnjournal.net/a/68</a></p>	<p>Estos autores mencionan como el uso de radiofármacos funciona muy bien para tratar dolor en personas con cáncer metastásico óseo; además de evidenciar la falta de conocimiento que existe sobre estos y terapias donde se envíen junto con otro medicamento.</p>
<p>De la Calle, A., González, G., Fornés, C., Martínez, F. (2005). Samario 153 SM-EDTMP como tratamiento del dolor óseo de origen metastásico. Revista de la Sociedad Española del dolor, 13 (3), 159-163. <a href="http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n3/nota1.pdf">http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n3/nota1.pdf</a></p>	<p>En este estudio se lleva a cabo un análisis de los efectos que produce el Samario 153 en dolor metastásico óseo, donde se observó la efectividad que este presenta.</p>
<p>García, E., Alberti, A., Arencibia, J., Zorrilla, J. (2012). Radiofármacos en el tratamiento del dolor por metástasis óseas. Centro de isótopos, Cuba.</p>	<p>En el trabajo se revisa el estado actual de la utilización de radiofármacos en el tratamiento del dolor provocado por metástasis óseas con énfasis en las dosis utilizadas, la efectividad y seguridad de los productos existentes en el mercado y en desarrollo.</p>
<p>García, F., Valero, J., Angulo, M., Oliete, J. (2014). Estado actual de las metástasis óseas. Revista Española de Cirugía Osteoarticular, 49, 1-3.</p>	<p>Se analiza la incidencia que se presenta respecto a las metástasis óseas y además se presentan opciones para el tratamiento de las metástasis óseas, evitando el dolor y restaurando al máximo la actividad funcional del paciente, hasta su muerte.</p>

<p>Guerra, D., Longo C., Arrechdera, L., Sánchez, N., Contreras I. (2007). Eficacia del radiofármaco 153sm-EDTMP en dolor y metástasis ósea. Revista Venezolana de oncología, 19 (2), 105-117. Doi: <a href="https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=375635126003">https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=375635126003</a></p>	<p>Se desarrolla el método de preparación, en sistema cerrado y a temperatura ambiente, del radiofármaco 153Sm-EDTMP, para ser administrado como radioterapia sistémica metabólica, con la finalidad de aliviar el dolor crónico asociado a la enfermedad metastásica ósea.</p>
<p>Moos, R., Costa, L., Ripamonti, C., Niepel D., Santini, D. (2017). Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. Europa Journal of cáncer.</p>	<p>En esta revisión se estudia cómo se puede optimizar el manejo del dolor óseo metastásico, para limitar la carga considerable que puede imponer a los pacientes afectados y se indica que el dolor relacionado con el cáncer es notoriamente menos reportado y menos tratado, a pesar de la disponibilidad de muchas opciones terapéuticas.</p>
<p>Salas, I., Huertas, L., (2004). Dolor óseo inducido por cáncer metastásico: fisiopatología y tratamiento. Acta Médica Costarricense, 46(1), 07-12.</p>	<p>El objetivo de este artículo es revisar la fisiopatología del dolor en hueso y describir los medicamentos que se utilizan con más frecuencia en el manejo de este tipo de dolor por cáncer. Además se presenta un algoritmo de 6 pasos que permite orientar al médico en el momento de tomar una decisión terapéutica.</p>
<p>Sopena, P., Plancha, M., Martínez, C., y Sopena, R. (2014). Medicina nuclear y radiofármacos. Revista de Radiología, Sociedad Española, 56 (S1), 29-37. Doi:10.1016/j.rx.2014.07.001</p>	<p>En este artículo se habla sobre la medicina nuclear como una especialidad médica moderna que permite realizar diagnósticos y tratamientos mediante la utilización de radiofármacos o radiotrazadores.</p>
<p>¿???????????</p>	<p>En el artículo se habla sobre las metástasis óseas y el dolor que causan,</p>

	<p>además de fracturas, hipercalcemia, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión nerviosa, y que para esto, se necesita una mejor comprensión de los mecanismos que predisponen las metástasis tumorales al hueso, para mejorar las opciones terapéuticas de los pacientes.</p>
<p>Hernández et al. (2006). Las metástasis óseas del cáncer. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 29. <a href="http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1137-66272006000300002">http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1137-66272006000300002</a></p>	<p>En el artículo se menciona la metástasis ósea como un problema devastador, y bastante frecuente en el mieloma múltiple, mama, próstata, y pulmón. Debido a esto, Se propone que se realicen más investigaciones para desarrollar fármacos capaces de prevenir, amortiguar o bloquear el proceso metastásico, así como la importancia que tiene la investigación biomédica relacionada con la patología.</p>
<p>Blas, A., et al. (2004). Enfermedad metastásica ósea: Diagnóstico y tratamiento. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, (27) 137-153. <a href="http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_artext&amp;pid=S1137-66272004000600014">http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_artext&amp;pid=S1137-66272004000600014</a></p>	<p>Los autores indican que la alta incidencia de metástasis óseas y la grave repercusión funcional que provocan, son motivos de constante estudio y avance en los métodos de evaluación, diagnóstico y tratamiento. Es por eso que detallan técnicas de diagnóstico y tratamientos para poder emplear un abordaje adecuado del dolor e indican además que para esto debe hacerse una valoración minuciosa del paciente.</p>
<p>Pasternak, G. (2014). Opiate pharmacology and relief of pain. Journal Clinical</p>	<p>En el artículo se indica que los opioides siguen siendo la base del manejo del dolor severo en pacientes</p>

<p>Oncology. (32), 1655-61. Doi: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.1079">10.1200 / JCO.2013.53.1079</a></p>	<p>con cáncer. Sin embargo, el sello distintivo del manejo del dolor es la individualización de la terapia.</p>
<p>Bennett, M., et al. (2012). Prevalence and etiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review, 359–365. Doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.028">10.1016 / j.pain.2011.10.028</a></p>	<p>Se indica que el dolor en pacientes con cáncer sigue siendo común y muy a menudo se asocia con una prescripción insuficiente de analgesia dirigida, esto podría deberse al subtratamiento que poseen estos pacientes debido a la falta de identificación de los mecanismos de dolor neuropático, que requieren estrategias de prescripción adicionales.</p>
<p>Khosravi, P., Del Castillo A., Pérez, G. (2007). Manejo del dolor oncológico. Medicina Interna, Madrid (24), 554-557. <a href="http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0212-71992007001100010">http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0212-71992007001100010</a></p>	<p>En el artículo se indica que el dolor es un problema muy frecuente en pacientes con cáncer, con una prevalencia del 90% en los estadios avanzados. Por lo tanto, se considera el manejo del dolor oncológico bastante complejo, y se considera que requiere de un enfoque multidimensional para su manejo óptimo.</p>
<p>Buchanan, M., et al. (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature, 50-6. Doi: <a href="https://doi.org/10.1038/35065016">10.1038 / 35065016</a></p>	<p>Los autores mencionan que el cáncer de mama se caracteriza por un patrón metastásico distinto que afecta a los ganglios linfáticos regionales, la médula ósea, pulmones y el hígado. Consideran que la migración de las células tumorales y la metástasis comparten muchas similitudes con el tráfico de leucocitos, que está regulado críticamente por las quimiocinas y sus receptores.</p>

<p>Mercadante, S. (2001). The use of anti-inflammatory drugs in cancer pain. <i>Cancer treatment reviews</i>, (1), 51-61. Doi: <a href="https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0192">10.1053 / ctrv.2000.0192</a></p>	<p>Se abarca el papel de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el dolor leve por cáncer y también solos o en asociación con los opioides para el tratamiento del dolor moderado a intenso.</p>
<p>Brenes, M., Brenes, J., Núñez, C. (2013). Pasado y presente de los cuidados paliativos en Costa Rica. <i>Revista médica y de Centroamérica</i> LXX, 71-76. <a href="https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/605/art13.pdf">https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/605/art13.pdf</a></p>	<p>En dicha revisión se indican los inicios de la atención en cuidados paliativos en Costa Rica y la evolución que estos han presentado a lo largo de los años y cómo actualmente se les ha dado la importancia que merecen.</p>
<p>Centeno, C., Sanz, A., Vara, F., Bruera, F. (2001). Metástasis óseas: manifestaciones clínicas y complicaciones. Un tratamiento multidisciplinar. <i>Medicina Paliativa</i>, (8), 100-108. <a href="https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Centeno/publication/255782197_Metastasis_oseas_manifestaciones_clinicas_y_complicaciones_Un_tratamiento_multidisciplinar/links/5bdf4e29a6fdcc3a8dbec9c6/Metastasis-oseas-manifestaciones-clinicas-y-complicaciones-Un-tratamiento-multidisciplinar.pdf">https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Centeno/publication/255782197_Metastasis_oseas_manifestaciones_clinicas_y_complicaciones_Un_tratamiento_multidisciplinar/links/5bdf4e29a6fdcc3a8dbec9c6/Metastasis-oseas-manifestaciones-clinicas-y-complicaciones-Un-tratamiento-multidisciplinar.pdf</a></p>	<p>En este artículo se habla que la manifestación clínica más frecuente de las metástasis óseas es el dolor. Por lo tanto, el dolor óseo necesita en cada caso un planteamiento terapéutico individualizado y multidisciplinar en el que se consideren las opciones de tratamiento mediante analgésicos y coanalgésicos, tratamientos oncológicos paliativos específicos y bifosfonatos.</p>
<p>Choi, J., Raghavan, M. (2012). Diagnostic imaging and imageguided therapy of skeletal metastases. <i>Cancer Control</i>,</p>	<p>Este artículo revisa los métodos actuales de diagnóstico por imágenes en la evaluación de metástasis esqueléticas y el tratamiento guiado por imágenes de metástasis óseas para la paliación del</p>

<p>(2), 102-112. Doi: <a href="https://doi.org/10.1177/107327481201900204">10.1177 / 107327481201900204</a></p>	<p>dolor basado principalmente en la evaluación de imágenes y literatura radiológica intervencionista.</p>
<p>Chambers, A., et al. (2001). Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. <i>Surg Oncol Clin N Am</i>, 243-55. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11382585/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11382585/</a></p>	<p>Se indica que las metástasis son responsables de la mayoría de muertes por cáncer, por lo que una mejor comprensión del proceso brinda oportunidades para desarrollar nuevos tratamientos para prevenir la metástasis. Este artículo resume los resultados de la videomicroscopía experimental <i>in vivo</i> y los estudios cuantitativos sobre la ineficiencia metastásica.</p>
<p>Kessels, A., et al. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. <i>Ann Oncol</i>, 1437–1449. Doi:<a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056">10.1093 / annonc / mdm056</a></p>	<p>Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre la prevalencia del dolor en pacientes con cáncer de acuerdo con las diferentes etapas de la enfermedad y tipos de cáncer.</p>
<p>Mantyh, P. (2014). Bone cancer pain: from mechanism to therapy. <i>Supportive and Palliative Care</i>, (8), 83-90. Doi: <a href="https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000048">10.1097/SPC.0000000000000048</a></p>	<p>En este artículo se revisa cómo los cánceres comunes como mama, pulmón y próstata provocan un dolor significativo que altera la vida con frecuencia cuando las células hacen metástasis a los huesos.</p>
<p>Bhatia, G., Lau, K., Koury, K., Gulur, P. (2014). Intrathecal drug delivery systems for cancer pain. Doi: <a href="https://doi.org/10.12688/f1000research.2-96.v4">10.12688 / f1000research.2-96.v4</a></p>	<p>Se menciona que la administración intratecal de medicamentos es una opción eficaz para el manejo del dolor en pacientes con dolor crónico por cáncer, ya que esta vía proporciona una analgesia superior con dosis más pequeñas de analgésicos,</p>

	minimizando así los efectos secundarios y mejorando la calidad de vida
Corli, O., Roberto, A. (2014) Pharmacological and clinical differences among transmucosal fentanyl formulations for the treatment of breakthrough cancer pain: a review article. <i>Minerva Anestesiol</i> (80), 1123-1134. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346227/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346227/</a>	En el artículo se menciona que el dolor irruptivo es altamente prevalente en pacientes con cáncer y normalmente necesita tratamientos de rescate con opioides cuando el dolor estalla.
Carneiro-Leao, A., Santo Oliveira, R., Smith, S. (2008). Radiopharmaceuticals drug interactions: a critical review. <i>Revista Scielo</i> . (4), pp. 665-675. <a href="https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000137652008000400008&amp;script=sci_arttext">https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000137652008000400008&amp;script=sci_arttext</a>	Se hace referencia a los radiofármacos y cómo desempeñan un papel fundamental en la medicina moderna; principalmente con fines de diagnóstico y para control de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Se menciona que a medida que aumenta el uso de la imagen, también lo hace el uso de medicamentos recetados y que estos incrementan el riesgo de interacciones entre medicamentos y radiofármacos.
Mercadante, S., Fulfaro, F. (2007). Management of painful bone metastases. <i>Current Opinion in Oncology</i> , (19), 308-314. Doi: 10.1097 / CCO.0b013e3281214400	Esta revisión examina datos recientes sobre la fisiopatología y los mecanismos del dolor óseo; destaca el uso de tratamientos múltiples e interdisciplinarios en lugar del uso exclusivo de analgésicos tradicionales.
Falk, S., Dickenson, A. (2014). Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. <i>Journal Clinical Oncology</i> 1647-1654. Doi: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.7219">10.1200 / JCO.2013.51.7219</a>	Se describe que el dolor causado por metástasis en los huesos, es un tipo de dolor severo y, a menos que la causa y las consecuencias puedan resolverse, el dolor se volverá crónico. Se menciona también que a medida que la detección

	<p>y la supervivencia entre los pacientes con cáncer han mejorado, el dolor se ha convertido en un desafío cada vez mayor, porque las terapias tradicionales a menudo son solo parcialmente efectivas.</p>
<p>Breivik, H., et al. (2008). Valoración del dolor. Revista Británica de Anestesia, 17-24. Doi: <a href="https://doi.org/10.1093/bja/aen103">https://doi.org/10.1093/bja/aen103</a></p>	<p>Se destaca que la evaluación válida y confiable del dolor es esencial tanto para los ensayos clínicos como para el manejo efectivo del dolor y que además la naturaleza del dolor hace imposible la medición objetiva.</p> <p>Se analiza el dolor agudo y crónico y por cáncer, considerando que cualquier evaluación del dolor debe tener en cuenta otros factores, como el deterioro cognitivo o la demencia.</p>
<p>Antoñanzas, F., et al. (2005). Análisis de costo-efectividad de samario-153 (Quadramet) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas. Oncología Clínica y Traslacional, (5), 198-204. Doi: <a href="https://doi.org/10.1007/bf02712817">10.1007 / bf02712817</a></p>	<p>Dicho estudio consiste en evaluar la relación costo-efectividad del Samario [153Sm-EDTMP] (Quadramet) en comparación con la terapia convencional en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas.</p>
<p>Smith, H. (2011). Painful osseous metastases. Pain Physician, (4), 373-403. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21785487/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21785487/</a></p>	<p>Se menciona que hasta el 90% de los pacientes con cáncer en etapa metastásica o avanzada experimentarán un dolor significativo relacionado con el cáncer y que aproximadamente la mitad o más de los pacientes diagnosticados con cáncer pueden experimentar dolor óseo. Se menciona además que el</p>

	<p>carcinoma de cáncer de mama, pulmón y próstata representa aproximadamente el 80% de la enfermedad ósea metastásica secundaria.</p>
<p>Correa, J. et al. (2016). Principios de cirugía oncológica. Revista de Colombia, 185-196.  <a href="https://www.redalyc.org/pdf/3555/355547646006.pdf">https://www.redalyc.org/pdf/3555/355547646006.pdf</a></p>	<p>En este artículo se presenta una revisión narrativa de los principios básicos del abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente oncológico, bien sea con un diagnóstico inicial o recurrente. Se hace particular énfasis en la necesidad de plantear un tratamiento curativo de ser posible, con márgenes claros y con una aproximación quirúrgica que tenga en cuenta el comportamiento y la diseminación tumoral. Cuando la curación no es posible, en el contexto de un tratamiento multimodal, la cirugía paliativa es una opción válida y acertada.</p>
<p>Garzón, C., Martínez, E., Juliá, J., González, J. (2010). Medicina Paliativa. Página 348-359.  <a href="http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/113478/1/653839.pdf">http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/113478/1/653839.pdf</a></p>	<p>Se menciona que el paciente y su familia presentan una serie de necesidades físicas, emocionales, sociales y espirituales que requieren ser evaluadas. La evaluación de estas necesidades con instrumentos comunes facilita la transmisión de la información entre los distintos profesionales sanitarios implicados en el proceso de atención.</p>
<p>Lewington, V. (2002). A practical guide to targeted therapy for bone pain palliation. Nucl Med Commun, (9), 833-836. Doi: <a href="https://doi.org/10.1097/00006231-200209000-00004">10.1097 / 00006231-200209000-00004</a></p>	<p>Se habla sobre la terapia dirigida con radionúclidos como tratamiento efectivo y rentable para el dolor óseo metastásico en múltiples sitios. En dicho estudio se discute las características físicas de los radiofármacos con licencia</p>

	y considera los factores que influyen en la elección del tratamiento en entornos clínicos específicos. Se discuten las ventajas y limitaciones prácticas de este enfoque, con énfasis en la definición de criterios para la selección de pacientes y el monitoreo de la respuesta.
Roqué, M., Martínez, M., Scott, M., Coello, A. (2011). Radioisotopes for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev, (7). Doi: <a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD003347.pub2">10.1002 / 14651858.CD003347.pub2</a>	Consiste en una revisión publicada en el 2003 sobre la metástasis ósea y el dolor intenso que causa, así como fracturas patológicas, hipercalcemia y compresión de la médula espinal. Se menciona las principales estrategias disponibles para aliviar el dolor de las metástasis óseas.

### Unidad de análisis

Tabla 12. Unidad de análisis

Objetivo	Categoría de análisis	Definición conceptual	Instrumento
Detallar el manejo terapéutico tradicional del dolor que se brinda a las personas con cáncer metastásico óseo con el fin de evidenciar el abordaje óptimo de esta terapia	Manejo terapéutico	Parte de la medicina que enseña los preceptos y remedios para el tratamiento de las enfermedades. (Real Academia Española, 2020)	Revisión bibliográfica de guías y artículos
Determinar las características que	Características	Determinar los atributos peculiares	Revisión bibliográfica

debe presentar un paciente para recibir atención paliativa en fase terminal con la terapia tradicional o con radioisótopos con el fin de optimizar su calidad de vida		de alguien o de algo, de modo que claramente se distinga de los demás. (Real Academia Española, 2020)	
Comparar la efectividad y seguridad de la terapia con isótopos radioactivos en el manejo del dolor con el fin de minimizar los efectos secundarios del manejo tradicional	Efectividad y seguridad	La efectividad o eficacia es la capacidad que se tiene para lograr un efecto deseado o esperado. (Real Academia Española, 2020) La seguridad se define como la reducción de riesgos o daños, además de ofrecer calidad de seguro, libre y exento de todo peligro o daño. (Real Academia Española, 2020)	Revisión bibliográfica

### **Criterios de inclusión y exclusión**

En dicha investigación se utilizaron artículos relacionados con la patología en estudio, además de artículos e información sobre radiofármacos, cuidados paliativos, manejo de dolor metastásico óseo y todo lo relacionado con el tema de interés. Los artículos utilizados fueron

tanto en idioma inglés como en español; se tomaron de fuentes confiables como SciElo, Redalyc, Elsevier, BINNAS, Pubmed y la Biblioteca Médica y presentan un máximo de 20 años de publicación.

Se excluyeron artículos no relacionados con el tema de estudio, cuyas fuentes no fuesen seguras, cuyos datos no estuvieran claros, o no se mencionara nada relacionado a radiofármacos, cáncer metastásico óseo o manejo del dolor en cuidados paliativos, y aquellos que no aportaban ningún dato innovador sobre el tema de investigación. Además, se excluyeron artículos que fueran con una fecha mayor a 20 años de publicados.

## **CAPÍTULO IV: ANALÍISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

### **Categoría N°1: Detalle del manejo terapéutico tradicional del dolor que se brinda a las personas con cáncer metastásico óseo**

Según Pons, Fuster y Sicart (2003) las metástasis óseas son una complicación frecuente en los pacientes oncológicos, cuyo síntoma predominante en la mayoría de los pacientes con metástasis óseas es el dolor óseo, el cual empeora su calidad de vida debido a los efectos negativos tanto físicos como psicológicos que genera en este tipo de pacientes. Además, indican que este tipo de dolor es el que requiere, con más frecuencia, tratamiento en pacientes oncológicos, cuyos síntomas van progresando gradualmente; mientras que el dolor óseo secundario a crecimiento tumoral metastásico es el más difícil de tratar en los pacientes oncológicos.

El objetivo del tratamiento en dicha patología es la paliación del dolor, con el fin de mejorar en lo posible la calidad de vida para el paciente. También Salas y Huertas (2004) lo consideran como uno de los síndromes dolorosos más frecuentes en pacientes con cáncer avanzado, además de ser de difícil manejo y control en la práctica clínica. También establecen que la mayoría de tratamientos paliativos de dolor óseo están basados en estudios clínicos sobre manejo de dolor en pacientes o en modelos experimentales que no se encuentran bien diseñados, lo cual explicaría por qué los medicamentos utilizados son parcialmente efectivos.

Según indica Gómez (2012), la quimioterapia es uno de los tratamientos más utilizados en pacientes oncológicos; sin embargo, el empleo de un esquema de quimioterapia u otro va a depender de muchos factores (tipo de tumor, estado general del paciente, sensibilidad a los diferentes fármacos) aunque siempre se busca administrar el que produzca menos efectos secundarios. El beneficio que se consiga se debe medir más con la mejoría de los síntomas que con las radiografías. Es fundamental que el beneficio de la supervivencia vaya acompañado de un incremento en la calidad de vida. Y finalmente señala que los ensayos clínicos actuales incorporan, por definición, escalas de calidad de vida que ayudan a evaluar el aporte de la quimioterapia al control sintomático.

García, Páez, y Muñoz (2014) refieren que la quimioterapia paliativa se utiliza en situaciones de tumores sólidos en las que no se puede ofrecer un tratamiento regional (quirúrgico o radioterapéutico) con intención curativa, debido a que la enfermedad se

encuentra muy avanzada o a la presencia de metástasis. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento con quimioterapia debe ser reducir el tamaño del tumor para que mejoren los síntomas, en este caso el dolor y, con ello conseguir de forma parcial un beneficio en cuanto a la supervivencia del paciente y sobre todo, mejorar la calidad de vida esperable en esas situaciones.

Sin embargo, Palmira (2006) menciona un estudio multicéntrico realizado en el M.D. Anderson Cancer Center, en 195 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y con presencia de lesiones líticas donde se utilizó 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida. Se observó una respuesta objetiva de las lesiones metastásicas en el 18% de los casos y una respuesta parcial en el 65%; además desarrollaron al menos 1 evento esquelético mórbido. Concluye que su utilización, en pacientes terminales y con dolor no está debidamente justificada debido a la toxicidad que ocasiona, y menciona que actualmente existen otros fármacos menos tóxicos con resultados similares o mejores.

Oberg, et al. (2012) exponen la hormonoterapia paliativa, eficaz en tumores como el de mama, próstata, neuroendocrinos u ovario, con tasas de respuesta muy elevadas, aumento del tiempo libre de progresión y de la supervivencia global y, por consiguiente, con un control importante de los síntomas, como el dolor producido por la enfermedad. Los corticoides se emplean habitualmente como adyuvantes dentro de la hormonoterapia paliativa para el control de síntomas producidos por la enfermedad o por los tratamientos, como puede ser la compresión medular, dolor y disfagia.

En el 2009, Melado, Hernández, Muñoz, Santiago y Ordás realizaron un estudio retrospectivo de 153 pacientes con carcinoma de mama no operable por enfermedad extensa, edad avanzada, comorbilidad grave o rechazo a la terapia convencional, tratadas con hormonoterapia solamente independiente del estadio de la enfermedad, donde obtuvieron un 88,1% acumulado de las pacientes que presentaron respuesta favorable al tratamiento, ya sea completa, parcial o una estabilización de la enfermedad. Un 39% de ellas presentó metástasis ósea; con una tasa de mortalidad del 77,86% al año y a los 5 años del 31,42%.

El primer tratamiento empleado en el 87,7% de las pacientes fue tamoxifeno; anastrozol en el 0,6%; exemestano en el 0,6%, y letrozol en el 0,6%. En un 22,1% fue necesario el empleo de tratamiento de segunda línea: 10 pacientes con anastrozol, 1 paciente con exemestano, 7 con letrozol y 7 con acetato de megestrol. Durante el

seguimiento, que fue de 42 semanas, las pacientes refirieron escasos y leves efectos secundarios al tratamiento (4%), además cabe destacar que en ningún caso fue necesario la retirada del fármaco. Estos concluyeron que la hormonoterapia puede plantearse como primera opción en este tipo de pacientes, al ser eficaz y con escasos efectos secundarios.

La radioterapia es otro de los tratamientos utilizados ya sea de forma aislada o en combinación con cirugía y/o quimioterapia. Es fundamental para el tratamiento paliativo del dolor en muchos tumores, así como de las complicaciones generadas por los mismos, como puede ser el sangrado, la obstrucción de órganos, la disnea y el síndrome de vena cava. Los mecanismos exactos del efecto antiálgico de la radioterapia no son del todo conocidos; sin embargo, existen varias hipótesis, y la más aceptada es la que basa su efecto en la eliminación de células tumorales, reducción de la presión tumoral, compresión sobre estructuras nerviosas y de periostio, el control de la secreción de mediadores de la inflamación y la disminución de la incidencia de microfracturas según Lutz et al (2011).

Howell, et al, en el año 2013, consideran que en general, el tratamiento radioterapéutico se debe realizar utilizando el menor número de sesiones de irradiación posible, con la dosis más baja efectiva con el fin de disminuir efectos secundarios asociados al tratamiento y evitar desplazamientos innecesarios de los pacientes a los centros hospitalarios, para que, al final, todo redunde en una mejora en la calidad de vida de los pacientes con tratamientos paliativos. Esto como resultado del estudio realizado en pacientes con dosis únicas y dosis fraccionadas, ya que no hubo una reducción significativa entre ellas; sin embargo, se produjo una toxicidad menos aguda en pacientes con menor dosis y una analgesia alcanzada luego de 3 meses.

También Vargas, Barrientos y Baeza (2016) realizaron un estudio retrospectivo, descriptivo, en pacientes con indicación de radioterapia paliativa por metástasis óseas. Contó con 197 pacientes, de los cuales 10 debieron recibir retratamiento. De estos, 7 de ellos habían recibido dosis de 8 Gy en 1 fracción en el primer tratamiento, 2 habían sido tratados con 20 Gy en 4 fracciones y 1 paciente recibió inicialmente 30 Gy en 10 fracciones. Llegaron a la conclusión de que el alivio del dolor es similar entre modalidades terapéuticas prolongadas en el tiempo y en aquellas en que se usa mono dosis.

Se observó además, que la sobrevida no se altera y no hay mayor incidencia de complicaciones, la indicación de un tratamiento paliativo más corto, de fácil acceso para el

paciente y de menor costo parece ser la alternativa más razonable, coincidiendo con Howell et al (2013). Además, consideran que una correcta evaluación del paciente antes de iniciar la terapia, para estimar de la manera más precisa de acuerdo con su condición y expectativa de vida, puede evitar sobretratamiento y brindarle la mejor calidad de vida posible, sin dejar de lado que en un paciente portador de un cáncer avanzado, el tiempo que importa más es el que pasa sin síntomas y sin dolor.

Portenoy, en su investigación en el 2011, indica que aunque existen nuevas terapias para el manejo del dolor, se utiliza como primera elección la escala de dolor propuesta por la OMS desde 1986, donde se establecen directrices para su control en el paciente con cáncer. Esta fue diseñada como un sencillo esquema de tratamiento progresivo del dolor oncológico que se basa en 4 escalones. Un estudio prospectivo demostró que más del 80% de los pacientes con dolor oncológico pueden ser controlados utilizando la escalera analgésica. Sin embargo, las guías clínicas recomiendan la utilización del esquema propuesto en la escalera para el tratamiento del dolor por cáncer (Grado de Recomendación A), cuando los pacientes no responden a las recomendaciones farmacológicas de la OMS.

Virizuela, Escobar, Cassinello, Borrega (2012) describen el primer escalón de tratamiento, que engloba el paracetamol, los AINES y el metamizol, los cuales están indicados para el manejo del dolor leve a moderado, especialmente en el dolor de origen somático y tienen un papel importante en el dolor oncológico (Grado de Recomendación A). Indican que, en los últimos años, se ha podido comprender mejor el mecanismo de acción del paracetamol, mediante el descubrimiento de la ciclooxigenasa COX-3 como blanco de acción de la molécula, y se ha corroborado la hipótesis previa de su acción principal en el SNC. A dosis terapéuticas, el paracetamol es, posiblemente, uno de los analgésicos y antipiréticos más seguros, con una muy baja la incidencia de reacciones adversas.

Además, indican que su acción central permite postular que es el fármaco más indicado para potenciar la analgesia tanto de opioides como de otros AINES, y establecen que la dosis recomendada en la actualidad es de 1 g, pues consigue mayor eficacia que dosis inferiores sin aumentar sus efectos adversos. Sin embargo, Corsi y Pérez en el 2017, realizan un estudio sobre revisiones sistemáticas y estudios aleatorizados controlados donde en total fueron evaluados 171 pacientes; el estudio se llevó a cabo con opioides fuertes más paracetamol en comparación con opioides fuertes más placebo.

Se obtuvo como resultado que cuatro de los cinco estudios no reportaron diferencia en el nivel del dolor, dos de ellos indicaron que no se obtuvo diferencia en el consumo de dosis de rescate de opioides y dosis total diaria. Tres de ellos señalaron que no hubo diferencia en el bienestar global ni la calidad de vida. Los cinco estudios indicaron que no hubo diferencia en la aparición de efectos adversos. Por lo tanto, concluyen que agregar paracetamol a los opioides fuertes podría hacer poca o nula diferencia en el control del dolor oncológico; pero que la certeza de la evidencia es baja debido a que se contó con pocos pacientes para los estudios.

En el segundo y tercer escalón, aunque se hayan realizado esfuerzos para mejorar el tratamiento del dolor y aumentar el consumo de opioides para su control, existe aún una cierta limitación en el uso de estas sustancias por muchos profesionales. Estos son considerados la base del manejo del dolor severo en pacientes con cáncer, y señalan que la distinción para el manejo del dolor es la individualización de la terapia, ya que no todos los pacientes responden igualmente a todas las drogas. Entre los más utilizados se pueden encontrar: (Pasternak, 2014)

### **Morfina**

Este fármaco es un opioide fuerte indicado para dolor severo o moderado, cuyo componente principal es el opio. Presenta una biodisponibilidad por vía oral baja y variable, oscilando entre el 15 y el 64%, por el fenómeno de primer paso hepático. Esto explica la mayor parte de las diferencias interindividuales en la eficacia analgésica de la morfina. En un estudio realizado por Barriere et al, en el 2019, con un modelo MRMT-1 de rata hembra de dolor óseo inducido por cáncer de mama se comparan los efectos de tres fármacos utilizados clínicamente como la morfina, nabilona y zoledronato para observar la progresión tumoral, la remodelación ósea y el alivio del dolor.

Se encontró que la morfina de uso constante redujo la proliferación de las células de cáncer de mama agresivo luminal en el fémur portador de tumor y evitó la activación neuronal y de astrocitos de la columna vertebral. Al utilizar resonancia magnética acoplada a imágenes de PET, se demostró que la morfina no ejercía directamente efectos de inhibición del crecimiento tumoral sobre las células cancerosas MRMT-1, pero inducía efectos perjudiciales en la curación ósea al alterar el equilibrio entre la formación y la

descomposición ósea. Como resultado se obtuvo que el zoledronato y la nabilona fueron efectivos para limitar la destrucción ósea osteolítica, conservando así la arquitectura ósea, revelando que la morfina, la nabilona y el zoledronato ejercen efectos dispares sobre el crecimiento tumoral, el metabolismo óseo y el control del dolor.

### **Oxicodona**

Es un analgésico opioide con acción sedante y ansiolítica, indicado también para dolor moderado o severo y una alternativa en el caso de intolerancia a los opioides fuertes. Es análogo semisintético de la morfina con una alta biodisponibilidad oral (60- 90%). En el 2017, Sancho, Cañada, Portillo, Sanz, Tordable, realizaron un estudio de una paciente de 55 años que había sido diagnosticada 4 meses antes de cáncer de pulmón diseminado (adenopatías supra e infradiafragmáticas, metástasis óseas, hepáticas y pancreáticas). Se aplicó tratamiento terapéutico; pero se llegó a la decisión de utilizar tratamiento paliativo que consistió en aplicar 15 mg de oxicodona cada 24 horas vía infusión subcutánea, y posterior a las 72 horas, la paciente fue dada de alta.

Sin embargo, se debía seguir con el tratamiento paliativo por lo que se utilizó un infusor elastomérico para administrar las dosis durante 5 días y luego cambiarlo nuevamente por el personal paliativo que la asistía. La segunda semana, la dosis aumentó a 20mg, y se logró mantener la analgesia; sin embargo, la paciente empeoró y fue hospitalizada hasta su fallecimiento, manteniendo la misma dosis y vía de administración. Se concluye que la infusión subcutánea continuada de oxicodona mediante infusor elastomérico de duración de hasta 5 días mantiene la efectividad analgésica y la seguridad que posee en infusores es de hasta 24 h. Por ello, puede ser considerada una opción terapéutica en pacientes en los que se precise su administración subcutánea continuada en el domicilio.

### **Fentanilo**

Este es un opioide fuerte indicado en dolores penetrantes con episodios, en pacientes que ya hayan utilizado opioides de manera regular, cuyo objetivo es proporcionar alivio de dolor irruptivo, además de poseer un inicio de acción rápido pero una corta duración, su solubilidad en lípidos lo hacen ideal para su administración por vía transdérmica. En el 2005, Aguirre et al, realizaron un estudio observacional y retrospectivo para evaluar el modo de

utilización y los efectos secundarios de fentanilo transdérmico (FTTS) en pacientes oncológicos en situación terminal.

Se evaluaron 112 pacientes (P) que recibieron tratamiento con FTTS. De estos, 102 presentaban dolor y 10 disnea, el tipo de dolor más común fue el visceral en un 55% y el óseo en un 25%. En la escala EVA inicial indicaron una media de 5,9, tras la administración previa al inicio de fentanilo que fue de 50mgr/hora, la dosis mediana final fue 75 mgr/hora e indicaron posteriormente, en la escala EVA una media de 3,3. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44 días, 31% de ellos experimentó náuseas, la somnolencia se dio en 5 (P), agitación y/o delirio en 13 (P) y un 72% necesitó de laxantes. Como conclusiones, establecen que el FTTS es un analgésico bien tolerado en pacientes terminales y proporciona una analgesia adecuada (91%), a un bajo costo en cuanto a yatrogenia intolerable (4%), tanto con paso previo con opioides como directamente desde el primer escalón analgésico OMS.

### **Metadona**

Es un opioide sintético que presenta propiedades mixtas, bloqueando el canal del receptor NMDA y además es betabloqueador de la recaptación de serotonina; presenta efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. En el 2009, Papa de la Rosa realizó un estudio analítico prospectivo desde marzo del 2008 hasta diciembre del 2009, en un grupo de 17 pacientes con cáncer avanzado tratados con morfina para el manejo del dolor por vía oral o subcutánea en quienes no se lograba un control adecuado a pesar del aumento progresivo de la dosis, y se comprobó la aparición de efectos adversos limitantes a su uso sin respuesta al tratamiento sintomático.

Antes de la rotación, la dosis media equivalente de morfina oral fue 118.71 mg/día, luego de la misma la dosis media, la inicial de metadona fue de 17.94 mg/día, al séptimo día fue 27.06 mg/día y la dosis media final de metadona fue 34.12 mg/día. Los motivos de la rotación fueron: dolor no controlado, efectos adversos limitantes o la suma de ambos. Se encontraron mejorías significativas en la analgesia así como alivio sintomático relevante en los efectos adversos. Se registraron efectos colaterales debidos a la utilización de metadona en ocho pacientes que revirtieron con el tratamiento sintomático. Concluyen que la metadona demostró ser una opción terapéutica válida para el grupo de pacientes estudiados; sin embargo se recomienda precaución en la rotación a metadona en pacientes tolerantes a altas dosis de opioides.

Según lo revisado, se logra observar que de las principales terapias utilizadas para control de dolor en este tipo de pacientes, no todas cumplen con su objetivo paliativo, ya que mediante evidencia científica se determina que la radioterapia paliativa es efectiva en este tipo de pacientes, e incluso en dosis únicas, logra producir un efecto positivo. Además, no es un método tan invasivo como la quimioterapia, y se indica que no es recomendable utilizarla por sus efectos secundarios no deseados en el paciente y su elevada toxicidad. Mientras que la hormonoterapia ha resultado una terapia bastante efectiva ya que funciona muy bien para tumores como el de mama y próstata, los cuales son los que más metástasis ocasionan y logran una buena analgesia como lo indica Oberg en el 2012.

En cuanto a los fármacos utilizados más comúnmente, como los analgésicos opioides, se evidencia que la oxycodona sí logra generar un buen efecto analgésico e incluso puede ser utilizada por un periodo prolongado y poco efecto adverso; mientras que la morfina genera analgesia pero altera el equilibrio entre la formación y la descomposición ósea, por lo que se establece no apta para este tipo de patología que es meramente ósea. En relación con el fentanilo, este presenta buena analgesia; pero logra a la vez poner al paciente en estado de inconciencia parcial, además de producir mucho estreñimiento, y la metadona se postula como una buena opción para pacientes con tolerancia a los opioides.

A nivel nacional, Segura (2014) establece que en el manejo del dolor metastásico óseo no se cuenta con un equipo multidisciplinario para establecer un manejo terapéutico adecuado, lo que se ve reflejado en su trabajo en donde se observó que luego de que los pacientes reciben radioterapia o quimioterapia, son enviados a sus casas sin una terapia establecida para manejo del dolor, además se da seguimiento a cada paciente. Cabe destacar que, como se ha mencionado anteriormente, muchos autores como Moos et al (2017) consideran necesario abordar un paciente de manera integral y con el personal de salud adecuado, no solamente que sea valorado por un médico general u oncólogo.

En Costa Rica, el ente regulador es el Ministerio de Salud, quien realiza esfuerzos para que los servicios de salud cuenten con variedad de analgésicos opioides, lo que provoca un aspecto positivo, a diferencia de algunos otros países de Centroamérica, los cuales se ven limitados. (Bonilla, De Lima, Díaz, León, González, 2011). Además de esto, se encarga de velar por el cumplimiento, funcionamiento y desempeño de las normativas en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), así como el de los diferentes servicios privados en

salud, cuyo objetivo fundamental es alcanzar satisfactoriamente la seguridad y calidad de vida de los usuarios.

Uno de los principales motivos por los cuales se indica que en Costa Rica no se utiliza con frecuencia un buen tratamiento para el manejo del dolor es principalmente, como lo indica Maykall (2017), por la falta de conocimiento que existe a pesar de estudiarse tanto el dolor metastásico óseo; pero deja en evidencia la falta de un algoritmo de manejo terapéutico adecuado. También Sancho, en el 2006, describió que la estimación y el control del dolor en la mayoría de los hospitales son incompletos, debido al manejo inadecuado de protocolos y guías.

Wenk y Bertolio (2004) y Flores (2011), consideran que existe una falta de políticas claras en algunos de los países latinoamericanos, al igual que el exceso de legislación en otros, y la ausencia en algunos, impide una adecuada dispensación de opioides. La adquisición y accesibilidad de analgésicos opioides son parte de las barreras que impiden un adecuado control del dolor. A su vez, los sistemas de dispensación incurren deficientemente a la hora de la prescripción y entrega de medicamentos, faltante en los inventarios y pobre información por parte del personal de salud sobre los productos entregados.

Actualmente se cuenta con un sistema en cuanto al “Reglamento de Utilización y Funcionamiento del Sistema Automatizado de Receta Digital de Psicotrópicos y Estupefacientes”, promulgado por el Ministerio de Salud, donde se pretende que por medio de esta plataforma digital, los profesionales de salud emitan y despachen las recetas digitales de medicamentos clasificados como estupefacientes y psicotrópicos (conocidos como receta verde y receta azul). Sin embargo, este sistema solo está habilitado para los servicios privados y no para la CCSS.

Cabe destacar que, en Costa Rica, el fentanilo es bastante regulado y solo podrá ser utilizado por especialistas en anestesiología y en establecimientos brindados por un centro médico, se indica que además del anestesiólogo podrá ser recetado por emergenciólogos, especialistas en medicina crítica o terapia intensiva y en forma excepcional por los especialistas en medicina paliativa, siempre y cuando utilicen estas ampollas bajo su propia responsabilidad y con base en el protocolo de prescripción del Ministerio de Salud, limitando el uso a nivel de Cuidados Paliativos. (Reglamento para el Control de Drogas Estupefacientes y Psicotrópicos, 2012)

Esto hace que los encargados de su prescripción, dispensación y administración tengan dudas a la hora de emplearlos, por lo que se limita su uso. En Costa Rica se cuenta con una norma sobre Cuidados Paliativos, y además existen resoluciones que son dadas por la Sala Constitucional que apoyan diferentes aspectos de estos. Sin embargo, esto deja mucho que desear del sistema de salud que se utiliza en esta área, debido a que no se cumple con el objetivo de una terapia paliativa, la cual es brindar calidad de vida al paciente, además de observar la carencia de muchas más terapias que se pueden utilizar en conjunto con la radioterapia, quimioterapia, cirugía y analgésicos.

Por otra parte, en el Reglamento para el Control de Drogas Estupefacientes y Psicotrópicos (2012), se señala que “toda prescripción de estupefacientes y psicotrópicos debe responder a la valoración del paciente, de conformidad con el acto profesional respectivo y constar debidamente en su expediente clínico”; sin embargo, no a todos los pacientes se les actualiza su expediente clínico. Este es uno de los principales motivos por los cuales no se les envía tratamiento paliativo, el cual es fundamental en una patología de este tipo.

Una de las principales carencias, que se puede apreciar de parte del sistema de salud, es la formación académica en relación con el tema, ya que debido al miedo de crear dependencia hacia estos fármacos o por los efectos secundarios que se puedan presentar, prefieren prescribir dosis subterapéuticas o utilizar AINES para no recurrir al uso de analgésicos opioides, sin conseguir así una analgesia considerable en los pacientes. Esto se evidencia según Vargas (2014) en una encuesta aplicada a 70 médicos de diferentes especialidades médicas del Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social del Hospital Rafael Calderón Guardia, donde se evidenció el poco uso de los analgésicos opioides en personas con cáncer. Opinan que la formación en el pregrado y postgrado en este tema es limitada.

**Categoría N°2: Características que debe presentar un paciente para recibir atención paliativa en fase terminal con la terapia tradicional o con radioisótopos con el fin de optimizar su calidad de vida**

Primeramente cabe destacar que la acción paliativa debe verse como una medida terapéutica sin la intención de curar, sino más bien teniendo como objetivo disminuir las

repercusiones negativas de las enfermedades y constituye una parte integral de la práctica del profesional de la salud, independientemente de la enfermedad, su etapa de desarrollo o evolución. Esta puede proporcionarse en atención primaria en situaciones de afección médica irreversible o enfermedad en crónica progresiva.

En el año 2000, Toboada, luego de revisar las estadísticas disponibles en Holanda, quien fue el primer país en despenalizar la eutanasia, expone que la medicina paliativa ha dado respuesta a la problemática de una muerte digna, pues considera que un abordaje integral del enfermo terminal, en sus diferentes dimensiones: física, psicológica, espiritual y social, permiten resguardar la dimensión ética del morir, además de quitarle el peso al enfermo de recurrir a la eutanasia o el suicidio asistido, ya que mediante esta rama de la medicina se le estaría brindando al paciente y su familia la atención suficiente para sobrellevar el dolor.

Para el tratamiento de dolor en la atención de cuidados paliativos para personas que presentan cáncer metastásico óseo, existen nuevas alternativas diferentes al uso de opioides, radioterapia o quimioterapia paliativa. Actualmente, se pueden utilizar terapias, como el uso de radioisótopos como el Samario 153 y el Estroncio 89, quienes presentan especial afinidad sobre tejido óseo; sin embargo, presentan ciertos requerimientos con los cuáles debe cumplir un paciente al optar por la terapia, igual que en el caso de la terapia tradicional.

### **Terapia tradicional**

En cuanto al tratamiento tradicional con radioterapia, McQuay, Collins, Carroll, y Moore en el año 2000, indican que como norma general los pacientes con una esperanza de vida prolongada (un año o más) pueden ser candidatos a recibir tratamiento con fraccionamientos múltiples y volúmenes más amplios mientras que en pacientes con una expectativa más reducida, pueden emplearse irradiaciones en dosis única sobre volúmenes menores. Mencionan además que esta es una buena elección en pacientes que no presenten metástasis óseas diseminadas; de lo contrario, por la toxicidad, no es una elección.

En relación al uso de AINES, Araujo et al en el 2004, indican que estos fármacos por sus efectos no deseados no deben ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal, hipertensión, problemas gástricos ya que pueden empeorar el estado de salud. El uso de estos en niños también es restringido. En relación con los opioides también indican que en

pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva está restringido su uso; muchos de estos no pueden ser utilizados en menores de 12 años, pacientes con insuficiencia hepática también se ven limitados.

En el 2014, Wiffen, Derry y Moore realizaron una revisión específicamente sobre morfina, codeína, fentanilo y oxicodona en pacientes con dolor oncológico, considerando a estos pacientes no aptos para este tipo de medicamentos ya que al revisar 77 estudios con un total de 5619 pacientes sobre los efectos adversos de estos que fueron: 25% estreñimiento, 23% somnolencia, 21% náuseas, 17% boca seca y 13% vómitos, anorexia y mareos. Astenia, diarrea, insomnio, cambio de humor, alucinaciones y deshidratación ocurrieron a tasas de incidencia de 5% o menos.

Por lo tanto, consideran que aunque existen datos con cierto grado de ambigüedad, sí se logró observar que la mayoría de estudios presentaban este tipo de reacciones, postulando así una mejor selección de pacientes para hacer uso de ellos, ya que las metástasis óseas son sumamente dolorosas, e incorporar fármacos que además vayan a limitar la calidad de vida de los pacientes, deja un vacío de lo que realmente es el manejo terapéutico en atención paliativa.

Vilosio en el 2016 indica que el tratamiento con quimioterapia paliativa no es una opción para ningún paciente en esta fase, ya que en el estudio realizado en pacientes de atención paliativa y con una expectativa de vida menor a 6 meses a la hora de evaluar la analgesia, notó el deterioro físico y mental de los pacientes durante su última semana de vida.

### **Radioisótopos**

Según Centeno et al en el 2001, serían candidatos para terapia con radioisótopos los enfermos con expectativa de vida mayor de tres meses, con una suficiente reserva medular, y sin planes de quimioterapia futura. También Chiacchio, en el 2010, indica que en pacientes con insuficiencia renal no pueden utilizarse debido al aclaramiento renal que estos poseen, e indica que tampoco pueden aplicarse en el embarazo ni lactancia, ya que no se cuenta todavía con estudios; pero lo ideal es no hacer uso de estos. También se indica que en el caso de pacientes que presenten incontinencia urinaria implica el riesgo de contaminación del medio ambiente, por lo que debe colocarse sonda vesical antes de administrar el radiofármaco.

Lewintong en el 2002, indica que la selección cuidadosa del paciente es crítica para el éxito del tratamiento. Además, se debe tener en cuenta que la captación y retención de actividad es mayor en las metástasis predominantemente osteoblásticas que en la enfermedad osteolítica. Destaca que antes de realizar la terapia con estos radioisótopos, se debe hacer obligatoriamente una gammagrafía ósea convencional, ya que considera esencial que los sitios de dolor se mapeen contra el aumento de la actividad focal en imágenes de huesos de todo el cuerpo.

Además recomienda seguir los siguientes criterios para la selección del paciente:

1. Presentar dolor ocasionado por metástasis óseas y que las localizaciones dolorosas coincidan con imágenes hipercaptantes en la gammagrafía ósea
2. Presencia de dolor a pesar del tratamiento regular con analgésicos
3. Hematología: Hb > 9mg/dL  
Leucocitos > 4000  
Plaquetas > 100000
4. Función renal: Urea < 72mg/dL  
Creatinina < 200 mmol/l

También De la Guerra et al en el 2007, mencionan que los pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia no pueden hacer uso inmediato de estos radioisótopos debido a la mielosupresión que puedan presentar; sin embargo evidenciaron que la mielosupresión generada por estos fármacos es transitoria y que además se revierten espontáneamente en 4 semanas. También como requerimiento antes de someterse al tratamiento indican al igual que Lewington (2002), que el paciente debe de contar con un hemograma completo para corroborar que la hemoglobina, glóbulos blancos y rojos estén dentro del rango aceptado.

Pons et al en el 2003, en su investigación también establecen que en casos de insuficiencia renal severa o cuando la fórmula hematológica no cumpla los criterios de inclusión, no se recomienda esta terapia; también cuando hay una fractura patológica o una compresión medular y consideran no realizar el tratamiento en aquellos pacientes que tengan

una esperanza de vida inferior a 4 meses, contrario a otros autores como Centeno et al, que indican como mínimo 3 meses de esperanza de vida.

Bodei et al en el 2008, comentan que los criterios de inclusión que deben cumplir los pacientes para optar por esta terapia deben ser: gammagrafía reciente donde se observe la diseminación metastásica ósea, dolor óseo por la metástasis, además de niveles adecuados de plaquetas, leucocitos, hemoglobina, bilirrubina y creatinina sérica, además de una esperanza de vida superior a dos meses y que no se haya recibido tratamiento con radioterapia o quimioterapia seis semanas antes de la aplicación.

En el 2011, Smith indica lo mismo Lewington (2002 )y De la Guerra (2007), en relación con que el paciente debe contar con la fórmula roja y blanca en buena condición, además de una filtración glomerular  $>30\text{ml/min}$ , e indica que en pacientes embarazadas no debe ser administrado. También establece que una persona con fracturas patológicas y un periodo de vida menor a 2 meses no es apta para hacer uso de este. También Castro et al en el 2018, indican que estos radiofármacos, al emitir una baja radiación, no presentan restricción en la edad para utilizarse, lo cual es una ventaja.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, se logra observar que el uso de radiosótopos en dicha patología establece menos restricciones que los métodos tradicionales; sin embargo, esta terapia no cuenta con un uso constante debido al alto costo que puede generar y al menos en Costa Rica, actualmente solo se cuenta con el servicio en el Hospital San Juan de Dios. Anteriormente también se brindaba el servicio en el Hospital Clínica Bíblica cuyo su costo rondaba los cinco mil dólares por aplicación. Además de los radiofármacos utilizados para control de dolor en metástasis óseas, se encuentra con registro sanitario solamente el Samario 153 bajo el nombre de Quadramet.

En este caso puede evidenciarse que el acceso a dichos medicamentos se ve limitado tanto porque solo se cuenta con un área de salud donde se puede optar por el servicio o bien porque solo quien tuviera el recurso económico podía adquirirlo en el sector privado. Por consiguiente, se observa que el factor socioeconómico, como lo indica Visentin, Mantovani, Puchalski, Boller y Mansano en el 2018, limita el acceso al uso de la atención en cuidados paliativos.

Esto debido a una detección tardía, por la falta de recursos económicos, para poder asistir a un centro de salud y obtener un diagnóstico, así como a la vez no tener los recursos

suficientes para adquirir un tratamiento o incluso no poder asistir al centro médico a retirar el tratamiento, caso similar al que ocurría en Costa Rica donde solamente quien contara con recursos económicos y el conocimiento de estos radiofármacos y cumpliendo todos los lineamientos podía acceder al mismo.

Como se mencionó anteriormente, solo el Hospital San Juan de Dios cuenta con el servicio actualmente; sin embargo, su uso es muy limitado, principalmente asociado al costo que conlleva. Sin embargo, no se cumple con la sentencia 1915-92 emitida por la Sala Constitucional donde se establece que toda persona en fase terminal tiene derecho a una muerte digna y sin dolor. No se evidencia un adecuado abordaje de dicha patología sino deficiencias en la misma, ya que como lo indican Quirós y Valverde (2019) en su trabajo de investigación, se cuenta con horarios poco flexibles para poder optar por los medicamentos o recibir atención.

Se retrasan las entregas de medicamentos analgésicos opioides, lo que conlleva a un parámetro más que impide un apropiado control del dolor en personas con enfermedad en condición paliativa. Además de esto, indican que la prescripción y dispensación de los medicamentos son efectuadas en un lapso de 72 horas y solo en horarios de lunes a viernes lo que forma parte de las limitantes, y su despacho no se realiza en ningún EBAIS solo en clínicas que pertenezcan a la CCSS. También la prescripción de algunos de los medicamentos necesarios para pacientes en Condición Paliativa tienen limitantes, solo pueden ser recetados y utilizados por especialistas, tal como el fentanilo en ampollas; esto sin dejar de lado que la institución adolece de algunos medicamentos opioides necesarios como son los parches de fentanilo que sólo los despacha el Centro Nacional del Dolor.

### **Categoría N°3: Efectividad y seguridad de la terapia con isótopos radioactivos en el manejo del dolor con el fin de minimizar los efectos secundarios del manejo tradicional**

Según establecen Pandit, Batraki, Chaitanya en su investigación en el 2004, la metástasis ósea es el resultado de un proceso fisiopatológico complejo entre el huésped y las células tumorales que conduce a la invasión celular, la adhesión a la migración y la estimulación de la actividad osteoclástica y osteoblástica. Además, menciona que la terapia farmacéutica del dolor óseo incluye analgésicos no esteroideos y opiáceos; estas drogas están

asociadas con efectos secundarios, y la tolerancia a estos agentes requiere tratamiento con otras modalidades.

Menciona que si bien la radioterapia de haz externo sigue siendo el pilar de la paliación del dolor de las lesiones solitarias, los radiofármacos que buscan huesos han ingresado en el arsenal terapéutico para el tratamiento de múltiples lesiones óseas dolorosas. Como por ejemplo el Fósforo 32 que se ha utilizado durante más de 3 décadas en el tratamiento de metástasis óseas múltiples; sin embargo, la mielosupresión causada por este agente ha llevado al desarrollo de otros radiofármacos de búsqueda ósea, que incluyen al Estroncio 89 y al Samario 153.

En el 2000, Alcover et al, realizaron un estudio con 76 pacientes cuyo objetivo fue valorar la utilidad del tratamiento repetido con  $^{89}\text{Sr}$  en pacientes con neoplasia de próstata y dolor óseo metastásico. Se obtuvo diecisiete pacientes con respuesta parcial o completa tras una 1ª dosis de  $^{89}\text{Sr}$  administrada, se trataron con dos o más dosis (total de 39 dosis). En la valoración de los pacientes se tomó en cuenta la capacidad funcional (Karnofsky), el dolor y el grado de analgesia. Tras la 1ª dosis, la respuesta obtenida fue buena en un 68% de los pacientes y parcial en un 32%. Tras la 2ª dosis, la respuesta fue buena en un 62%, parcial en un 15% y no hubo respuesta en un 23% de los casos, la cantidad media de días alcanzados con analgesia fue de 120 días.

Se observó que la duración del efecto del  $^{89}\text{Sr}$  fue menor tras la 2ª dosis, aunque no hubo diferencias significativas en el tipo de respuesta. Además en el estudio se evaluó la respuesta hematológica, donde se notó un descenso del recuento de leucocitos y plaquetas desde el primer mes del tratamiento tanto después de la 1ª como de la 2ª dosis, con una recuperación parcial o completa en el control de los 6 meses. Ningún paciente requirió transfusión sanguínea como consecuencia de la depresión hematológica derivada de la administración del  $^{89}\text{Sr}$ . Como conclusión, indican que el tratamiento repetido con  $^{89}\text{Sr}$  puede realizarse sin mayor riesgo y con un tipo de respuesta similar a la obtenida tras la 1ª dosis.

En el año 2005, Abós et al, realizaron un estudio con el fin de valorar la respuesta al tratamiento con  $\text{Sm}153\text{-EDTMP}$  en pacientes con dolor óseo metastásico en tumor primario. El estudio se llevó a cabo en 32 pacientes (17 hombres y 15 mujeres) que recibieron 38

tratamientos (1 mCi/kg). El tumor primario fue carcinoma de próstata en 15 pacientes, de mama en 13 pacientes, de pulmón en 2 pacientes, carcinoide intestinal en un paciente y un adenocarcinoma de origen desconocido en un paciente.

Se evaluó considerando dos tipos de respuesta: a) eficaz y b) no eficaz. Se clasificó a los pacientes en 3 grupos en dependencia del patrón metastásico: Superscan (afectación metastásica difusa) (SS), metástasis generalizadas (MG) y metástasis de predominio regional (MR). En los resultados obtuvieron que hubo respuesta eficaz en 24 tratamientos (63,15 %) y no eficaz en 14 (36,84 %), con una duración media del efecto analgésico de 12 semanas, el paciente que más analgesia alcanzó fue de 26 semanas. En los pacientes con patrón MG hubo 16 respuestas eficaces y 5 no eficaces, en el patrón SS 6 eficaces y 4 no eficaces y en pacientes con patrón MR 2 eficaces y 5 no eficaces, por lo que observaron que no había diferencias significativas estadísticamente.

Tampoco encontraron diferencias en la respuesta entre los pacientes con carcinoma de próstata (12 respuestas eficaces y 6 no eficaces) y de mama (10 respuestas eficaces y 6 no eficaces). Evaluaron también la toxicidad hematológica, y el grado de mielotoxicidad del tratamiento se pudo valorar en 25 casos en donde se observó leucopenia grado II-III en 3 casos y trombocitopenia grado II-III en 5 casos. Ningún paciente presentó mielotoxicidad grado IV, el descenso en las cifras de leucocitos y plaquetas alcanzó su máximo entre la 2ª y 4ª semana pos-tratamiento con una recuperación total a la 8ª semana.

Además Abós et al, 2005 en el mismo estudio, lo comparan con otros como el de Collins et al donde obtienen un 74 % de respuestas con una duración media de 2,6 meses en 52 pacientes con carcinoma de próstata refractario al tratamiento hormonal y dolor óseo a los que se le administró una dosis entre 0,5 y 3 mCi/kg. Se determinó que el porcentaje de respuestas aumentó al incrementar la dosis así como la mielotoxicidad. También Resche et al trataron a un grupo de 55 pacientes con una dosis de 0,5 mCi/kg y a otro de 59 pacientes con una dosis de 1 mCi/kg y obtuvieron un porcentaje de respuestas del 55 % y 70 % respectivamente con mayor mielotoxicidad en el grupo de 1 mCi/kg. En las pacientes con carcinoma de mama que recibieron una dosis de 1mCi/kg, se notó a su vez un aumento de supervivencia.

También Serafini et al también encuentran una mejor respuesta en los pacientes tratados con 1 mCi/kg con respecto a los tratados con 0,5 mCi/kg, diferencia que no observan Tian et al y Lovera et al, quienes obtienen entre un 79 % y un 88 % de respuestas con una duración media de 12,5 semanas con dosis de 1 mCi/kg. Maini et al también hacen una revisión del tratamiento con Sm153-EDTMP fundamentalmente en el cáncer de mama, donde obtienen un 83 % de respuestas con una duración media de 16 semanas.

Estos concluyen que el tratamiento con Sm153-EDTMP es efectivo en pacientes con dolor óseo metastásico mal controlado con opiáceos, además de obtener resultados muy similares a los descritos en el mismo artículo tanto en el grado de eficacia como en la duración del efecto analgésico, y que además en aquellos pacientes en los que reaparece la clínica dolorosa tras haber presentado buena respuesta al tratamiento es posible administrar nuevas dosis con resultados satisfactorios. La respuesta no difiere entre los pacientes con carcinoma de próstata y con carcinoma de mama. Además se pudo observar que como principal efecto se obtiene la mielotoxicidad; sin embargo, esta no llega a la fase IV que es la más elevada, donde se observó un periodo de recuperación en 8 semanas, por lo que se comprueba la seguridad y eficacia que este fármaco puede generar.

En el 2005 también Antoñanzas et al, realizan un análisis costo-efectivo de Samario [153Sm-EDTMP] (Quadramet®) respecto a la terapia convencional, para el tratamiento del dolor causado por metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata. Estos utilizaron un modelo que representa el tratamiento del dolor óseo metastásico, en el contexto español, donde se muestran las opciones terapéuticas habituales para la población del estudio. Se realizó a 4 meses y se calculó el cociente costo-efectividad por paciente controlado, donde obtuvieron los datos de eficacia del modelo de un ensayo clínico aleatorizado.

Indican que las pautas de tratamiento habituales en España han sido señaladas por varios especialistas médicos, donde se obtuvo que el costo por paciente controlado para la terapia convencional es de €12.515,39 euros y para la terapia con Samario-153 (Quadramet®) es de €5.595,52 euros. El análisis costo-efectividad muestra que el Samario153 (Quadramet®) es una terapia dominante, es decir, que presenta una mayor eficacia y un menor costo que la terapia convencional, debido a que el paciente con la terapia

tradicional requiere más visitas hospitalarias para la dispensación o administración de medicamentos.

Asimismo, resaltan que de acuerdo con lo investigado, el Samario-153 es un tratamiento eficaz para todos los pacientes con dolores metastásicos, sean del origen que sean, siempre y cuando dichas metástasis sean visibles mediante una gammagrafía ósea convencional, ya que indican que el principal efecto es la mielosupresión; pero a pesar de esto, en 8 semanas el paciente se logra recuperar. Concluyen que la terapia con Samario-153 (Quadramet®) es eficiente en el tratamiento del dolor de pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas.

En el 2007, Bączyk et al, realizaron un estudio que consistió en comparar el efecto analgésico de la terapia con radionúclidos utilizando  $^{89}\text{Sr}$  y  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  en pacientes con metástasis óseas dolorosas. Se analizaron cien pacientes tratados con esta terapia de paliación ósea, esta población de estudio consistió en 60 pacientes masculinos con carcinoma de próstata avanzado y 40 pacientes femeninas con carcinoma de mama avanzado. Cincuenta pacientes (30 hombres y 20 mujeres) fueron tratados con  $^{89}\text{Sr}$  con una dosis de administración de (150 MBq). Los otros 50 fueron tratados con  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  con una dosis de (37 MBq · kg<sup>-1</sup>). La eficacia del tratamiento se evaluó mediante una escala analógica visual (EVA), la escala de rendimiento de Karnofsky y la dosis de analgésicos utilizados.

Estos pacientes presentaban metástasis osteoblásticas y metástasis mixtas, tanto en carcinoma de mama como en el de próstata. Se presentaron 3 pacientes tratados con Estroncio y 2 con Samario que obtuvieron pancitopenia, los cuales tras hospitalización de 3 semanas ya tuvieron mejoría, y además se observó trombocitopenia en 8 pacientes con Estroncio y 12 con Samario, en estos ninguno requirió de hospitalización y en 4 semanas ya no presentaban problemas de este tipo. Otro dato importante fue que en estos pacientes se observó una disminución en el consumo de analgésicos luego de 2 meses en un 50% de la dosis inicial que consumían. Se encontró alivio completo del dolor en el 40% de las mujeres y el 40% de los hombres tratados con  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  y en el 25% de las mujeres y el 33% de los hombres tratados con  $^{89}\text{Sr}$ .

No se produjo ningún efecto analgésico en el 20% de los pacientes. Se encontró un mejor efecto analgésico en los casos de metástasis osteoblásticas en comparación con las metástasis mixtas, además de una reducción estadísticamente significativa de la intensidad del dolor y una mejora del rendimiento en la escala de Karnofsky en los casos de ambos radionucleídos. Estos concluyen que los efectos analgésicos de  $^{89}\text{Sr}$  y  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  fueron similares tanto en el carcinoma de próstata como en el de mama. Sin embargo, el efecto dependía del tipo de metástasis, ya que se observó una mejor respuesta en casos de metástasis osteoblásticas que en pacientes con metástasis mixtas, además las reacciones adversas graves después de esta terapia fueron poco frecuentes.

También en el 2007, Liepe, y Kotzerke, realizaron un estudio comparativo sobre los radiofármacos de búsqueda ósea de superficie  $^{188}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$  y  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , y el  $^{89}\text{Sr}$ , para determinar la eficacia y la toxicidad en la paliación del dolor de metástasis óseas. Se estudió el efecto del tratamiento de todos los radiofármacos sobre los síntomas de dolor, la calidad de vida y la función de la médula ósea. En total, fueron tratados 79 pacientes (18 con cáncer de mama y 61 con cáncer de próstata) (31 pacientes con  $^{188}\text{Re-HEDP}$ , 15 pacientes con  $^{186}\text{Re-HEDP}$  y 15 con  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , y 18 pacientes con  $^{89}\text{Sr}$ ).

Todos los pacientes fueron entrevistados utilizando series estandarizadas de preguntas antes y después de la terapia semanalmente durante 12 semanas. Se tomaron recuentos de sangre semanales durante 6 semanas y después de 12 semanas. En total, el 73% de los pacientes informaron alivio del dolor, 77% después de administrarse  $^{188}\text{Re-HEDP}$ , 67% después de administrarse  $^{186}\text{Re-HEDP}$ , 73% después de administrarse  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  y 72% después administrarse de  $^{89}\text{Sr}$ . El 15% de los pacientes podían suspender sus analgésicos y no tenían dolor. El dolor mostró una disminución y los pacientes describieron una mejora en la escala de rendimiento de Karnofsky 12 semanas después del tratamiento.

Hubo ocho pacientes con trombocitopenia grado I, dos pacientes con grado II y uno con grado III. Se observó que no hubo diferencias significativas en la paliación del dolor, el estado funcional de Karnofsky (KPS) y la toxicidad de la médula ósea entre los diferentes radionucleídos. Se concluye que todos los radiofármacos fueron efectivos para aliviar el

dolor, sin inducir efectos secundarios graves o diferencias significativas en la eficacia o toxicidad terapéutica, ya que los efectos son reversibles en un corto tiempo.

En el 2011, Roqué, Zapata, Brown y Coello, realizaron una investigación sistemática donde se incluyeron 15 estudios randomizados controlados en una población de 1146 pacientes que padecían de dolor metastásico óseo. En 8 de ellos se comparó la efectividad de los radiofármacos contra placebo, en otros 3 se compararon entre sí radiofármacos y en 4 de estos se comparó la dosis del samario.

Se observaron pequeños beneficios de los radioisótopos para el alivio completo y parcial a corto y mediano plazo. Sin embargo estos indican que no hay evidencia concluyente para demostrar que los radioisótopos modifiquen el uso de analgesia con respecto al placebo y que la leucocitopenia y la trombocitopenia son efectos secundarios significativamente asociados con la administración de radioisótopos. Además señalan que existen pocos datos de calidad moderada cuando se compara el Estroncio 89 con el Samario 153, el Renio 186 y el Fósforo 32.

No observaron diferencias significativas entre los tratamientos, del mismo modo, tampoco las hubo cuando compararon distintas dosis de  $^{153}\text{Sm}$  (0.5 versus 1.0 mCi). Como conclusión, estos indican que esta actualización agrega nueva evidencia sobre la eficacia de los radioisótopos versus placebo, ( $^{89}\text{Sr}$  en comparación con otros radioisótopos y comparaciones de dosis de ( $^{153}\text{Sm}$  y ( $^{188}\text{Re}$ ). Además existe evidencia que señala que los radioisótopos pueden proporcionar una reducción completa del dolor durante uno a seis meses sin un aumento en el uso de analgésicos, pero los efectos adversos como leucocitopenia y trombocitopenia son frecuentes.

Páez y Serafini en el 2010 realizaron una investigación sobre radionucléotidos e indican que dichos radiofármacos generalmente se han reservado para el tratamiento de metástasis ósea difusa tardía en el proceso de la enfermedad, y que al contrario, estos deberían preferiblemente administrarse en la fase temprana en la metástasis ósea con el fin de aumentar la tasa de respuesta terapéutica. También señalan que la mayoría de los pacientes tratados con radiofármacos es porque ya han fracasado en la quimioterapia y otras terapias farmacológicas y muchos de ellos ya han desarrollado efectos secundarios limitantes de estos agentes.

Mencionan que se debe evitar el paradigma de utilizar la terapia con radionucleótidos sistémicos como último recurso, ya que mediante varios estudios en la enfermedad se ha demostrado una herramienta segura para el dolor óseo como terapia en la mayoría de los escenarios clínicos de metástasis osteoblásticas. La elección adecuada de radiofármacos se basa en las características físicas en relación con la extensión de la enfermedad, reserva de médula ósea y su disponibilidad en diferentes países. Todos los radioisótopos aprobados tienen una eficacia comparable con diversas propiedades biofísicas y farmacocinéticas.

Se logra observar que todos los autores coinciden con que el efecto adverso más común en este tipo de terapia es la mielosupresión, trombocitopenia, leucopenia e incluso anemias; sin embargo enfatizan en que el periodo de recuperación es bastante rápido aproximadamente de 4 semanas, además indican que esta nueva terapia logra un objetivo terapéutico deseado ya que la analgesia que producen es de aproximadamente un 60-80%. A diferencia de estos Roqué et al, consideran que hace falta un mejor entendimiento de estos y que la analgesia que producen no es tan significativa como argumentan los demás autores.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

- En Costa Rica no se cuenta aún con una terapia integral ni manejo multidisciplinario para manejo de dolor metastásico óseo.
- Los AINES y opioides son de los fármacos más utilizados tanto a nivel nacional e internacional; sin embargo, se evidencia carencia de información y ausencia de su uso adecuado para producir un efecto terapéutico deseado.
- La carencia en la implementación de otras terapias para manejo de dolor como hormonoterapia, anticuerpos monoclonales e incluso radioisótopos, limita la calidad de vida de los pacientes.
- El dolor metastásico óseo es considerado de los más dolorosos, limitando la calidad de vida de quien lo padece.
- No existe un modelo experimental del dolor bien diseñado, por eso se menciona que los medicamentos son parcialmente efectivos.
- A pesar de contar a nivel nacional con mayor disponibilidad de analgésicos opioides, se evidencia el poco uso que se les da, además de la falta de formación académica del tema en los profesionales de salud.
- La carencia de una guía para manejo de dolor en pacientes con cáncer metastásico limita a los profesionales de salud para actuar en dicha patología.
- Los criterios de un paciente para hacer uso de la terapia con radiofármacos presenta menos requerimientos que la terapia tradicional.
- El factor socioeconómico representa una limitante para el acceso a una adecuada atención en cuidados paliativos.
- Se demuestran deficiencias en el sector salud de la CCSS desde el momento de la prescripción, administración y despacho de medicamentos analgésicos opioides.
- Se observó que la terapia tradicional tiende a producir mayores efectos secundarios en pacientes con metástasis óseas en atención de cuidados paliativos, que los radiofármacos.

- El uso de analgésicos opioides por un tiempo constante y prolongado, limita la calidad de vida de este tipo de pacientes, que incluso pueden llegar a la confusión mental.
- El uso de radiofármacos asegura una analgesia considerable, mantenida en el tiempo, con escasos efectos secundarios.
- El Samario 153 resulta ser bastante efectivo en el manejo de dolor metastásico mal controlado con opiáceos.
- El Estroncio 89 posee también una buena respuesta terapéutica en el dolor metastásico óseo con una duración prolongada.
- El principal efecto adverso producido por los radiofármacos, radica en la mielotoxicidad; sin embargo la recuperación total de esta se da brevemente.
- En relación con el tratamiento tradicional con analgésicos opioides, los radiofármacos resultan presentar un mejor costo-efectividad al sistema de salud.
- Se observó que el uso de radiofármacos con afinidad ósea, es una alternativa segura y efectiva para manejo de dolor metastásico óseo en cuidados paliativos.

### **Recomendaciones**

- A los médicos paliativistas, utilizar otras terapias que han sido probadas para manejo del dolor en dicha patología que garantiza calidad de vida en los pacientes.
- A Asuntos Jurídicos en el Ministerio de Salud, canalizar con los entes correspondientes el realizar un cambio regulatorio para facilitar el registro e importación de radiofármacos con afinidad ósea
- A las universidades de ciencias de la salud, incluir en sus planes de estudios el manejo de dolor en cuidados paliativos, ya que se evidencia la carencia de información.
- A los oncólogos hacer más uso de la medicina nuclear, ya que se han visto muchos beneficios y aplicaciones de esta, tanto para diagnóstico como para tratamiento.

- Al departamento de farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social, incluir más opioides en la lista de medicamentos utilizados para manejo de dolor en atención de cuidados paliativos.
- A los médicos paliativistas, la elaboración de una guía con dosis, vías de administración, duración del tratamiento, efectos secundarios y uso adecuado de opioides para lograr un uso seguro y efectivo.
- Al departamento administrativo de la CCSS realizar un análisis costo-efectivo en relación con la terapia tradicional utilizada en atención paliativa en metástasis ósea, en relación con los radiofármacos.
- Al departamento encargado de dispensación de medicamentos en la CCSS elaborar un protocolo para la atención, dispensación y agilización en el tiempo de entrega de los medicamentos en pacientes que se encuentran en fase paliativa.
- A las universidades de ciencias de la salud incluir en sus planes de estudio la medicina nuclear como herramienta para avances en tecnología de diagnóstico y terapia.
- A los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas, que esta investigación sirva para el desarrollo de más trabajos de investigación con el fin de mejorar el manejo terapéutico que se les da a las personas que presentan metástasis óseas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abós, M., et al. (2005). Tratamiento del dolor metastásico óseo con Sm153-EDTMP. Evaluación de la respuesta analgésica y la existencia de diferencias según el tumor primario y el patrón metastásico. *Rev Esp Med Nucl*, (5), 297-304. Doi: [10.1157/13079280](https://doi.org/10.1157/13079280)
- Alcover, F., et al. (2000). Tratamiento del dolor óseo metastásico con dosis repetidas de Estroncio-89 en pacientes con neoplasia de próstata. *Rev Esp Med Nucl*, (19), 270-274. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0212-6982\(00\)71874-X](https://doi.org/10.1016/S0212-6982(00)71874-X)
- Aguirre, E., et al. (2005). El uso de fentanilo transdérmico por una unidad de atención domiciliaria en pacientes oncológicos en el final de la vida. *Oncología*, Barcelona. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352005001000004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005001000004)
- Álvarez, J. (2003). *Una mirada retrospectiva a la radiofarmacia*. [https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/54\\_3/mirada\\_radiofarmacia.pdf](https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/54_3/mirada_radiofarmacia.pdf)
- Álvarez, Y., Farré, M. (2005). Farmacología de los opioides. *Revista adicciones*, (17), 21-40. <https://www.redalyc.org/pdf/2891/289122022016.pdf>
- American Cancer Society. (2019). *Tipos de tratamiento. Cirugía en cáncer*. <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/cirugia/como-se-usa-la-cirugia-contr-el-cancer.html>
- American Cancer Society. (2015). *Sección tratamiento y apoyo*. <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2020). *Estadios del cáncer. Sección de opinión*. <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/diagn%C3%B3stico-de-c%C3%A1ncer/estadios-del-c%C3%A1ncer>

- Amorín, E. (2013). Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 85-95. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n1/a17v30n1>
- Antoñanzas, F., et al. (2005). Análisis de costo-efectividad de samario-153 (Quadramet) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas. *Oncología Clínica y Traslacional*, (5), 198-204. Doi: [10.1007 / bf02712817](https://doi.org/10.1007/bf02712817)
- Araujo, A., et al. (2004). Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, (3), 63-75. <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v27s3/original6.pdf>
- Arvelo, F., Cotte, C., Sojo, F. (2014). Células madre y cáncer. *Revista clínica, Universidad Central de Venezuela*, (4), 371-391. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937033008>
- Asociación Española contra el Cáncer. (2014). *Cáncer de mama*. <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/cancer-mama-2014.pdf>
- Aubach, R., et al. (2008). *Estudio de las características de diferentes cánceres primitivos basado en las metástasis óseas*. Servicio de documentación clínica, Hospital Santa María. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1132846008724887>
- Bączyk, M., et al. (2007). Sr89 versus Sm153 -EDTMP: Comparación de la eficacia del tratamiento de metástasis óseas dolorosas en el carcinoma de próstata y mama. *Medicinal nuclear*, (4), 245-250. Doi: [10.1097 / MNM.0b013e32805b72a0](https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32805b72a0)
- Barriere, A., et al. (2019). Efectos dicotómicos de fármacos usados clínicamente en el crecimiento tumoral, remodelación ósea y manejo del dolor. *Sci Rep* (9). Doi: [10.1038 / s41598-019-56622-5](https://doi.org/10.1038/s41598-019-56622-5)
- Baron, R., Tölle, T. (2008). Assessment and diagnosis of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* (2), 1–8. Doi: [10.1097 / SPC.0b013e3282f57da5](https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3282f57da5)

- Batíz, J. (2018). Sección de opinión: Cuidados Paliativos, una necesidad y un derecho. *Revista de Médicos y pacientes*. <http://www.medicosypacientes.com/opinion/dr-jacinto-batiz-cuidados-paliativos-una-necesidad-y-un-derecho>
- Blake, G., Zivanovic, M., McEwan, A., Ackery, D. (1986). Sr-89 therapy: Strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med*, 12, 447-54.
- Blanco, M., Escudero, P., Hernández, N. (2008). Cáncer de próstata. *Revista Mexicana de urología*, (4), 250-259. <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2008/ur0841.pdf>
- Bhatia, G., Lau, K., Koury, K., Gulur, P. (2014). *Intrathecal drug delivery systems for cancer pain*. Doi: [10.12688 / f1000research.2-96.v4](https://doi.org/10.12688/f1000research.2-96.v4)
- Bennett, M., et al. (2012). *Prevalence and ethology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review*, 359–365. Doi: [10.1016 / j.pain.2011.10.028](https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.028)
- Bennett, M, et al. (2015). *A classification of chronic pain for ICD-11*. Doi: [10.1097 / j.pain.000000000000160](https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160)
- Breivik, H., et al. (2008). Valoración del dolor. *Revista Británica de Anestesia*, 17-24. Doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aen103>
- Brenes, M., Brenes, J., Núñez, C. (2013). Pasado y presente de los cuidados paliativos en Costa Rica. *Revista médica y de Centroamérica* LXX, 71-76. <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/605/art13.pdf>
- Bodei, L., et al. (2008). EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, (10), 1934-1940. Doi: [10.1007 / s00259-008-0841-a](https://doi.org/10.1007/s00259-008-0841-a)
- Bonilla, P., De Lima, L., Díaz, P., León, M., González, M. (2011). *Uso de opioides en tratamiento del dolor: Manual para Latinoamérica*. Association for Hospice and Palliative Care. IAHPC. Doi: <https://cuidadospaliativos.org/uploads/2012/11/ManualOpioides.pdf>
- Brea, M., Navarro, A. (2019). *La inmunoterapia en algunos tipos de tumores, tratamiento de primera elección*. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

- Bruera, E. (2008). *Routine symptom assessment: good for practice and good for business*. Support Care Cancer, 537-538. Doi: [10.1007 / s00520-008-0433-1](https://doi.org/10.1007/s00520-008-0433-1)
- Buchanan, M., et al. (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, 50-6. Doi: [10.1038 / 35065016](https://doi.org/10.1038/35065016)
- Camba, J. et al. (2011). Código de buena práctica para el control del dolor oncológico. *Revista, Sociedad Española del dolor*, 18, 98-117.
- Campanacci, M., Ruggieri, P. (1993). Métastases osseuses carcinomateuses. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Appareil locomoteur*. Elsevier.
- Caraceni, A., et al. (2006). *Herramientas de evaluación del dolor: ¿el contenido es apropiado para su uso en cuidados paliativos?* J Pain Symptom Manage 567-580.
- Carneiro-Leao, A., Santo Oliveira, R., Smith, S. (2008). Radiopharmaceuticals drug interactions: a critical review. *Revista Scielo*. (4), pp. 665-675. [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000137652008000400008&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000137652008000400008&script=sci_arttext)
- Cascales, M. (2009). Células madre y cáncer. *Anales de la Real Academia de Doctores de España*, (13), 61-81.
- Castro, J., Moya, R., Díaz, J., Zavaleta, E. (2018). Revisión de los principios básicos de medicina nuclear y radiofarmacia. *Revista Colegio de Microbiólogos, Química Clínica de Costa Rica*, 24 (3). <http://revista.microbiologos.cr/wp-content/uploads/2018/12/Art%C3%ADculo-4.pdf>
- Centeno, C., Sanz, A., Vara, F., Bruera, F. (2001). Metástasis óseas: manifestaciones clínicas y complicaciones. Un tratamiento multidisciplinar. *Medicina Paliativa*, (8), 100-108. [https://www.researchgate.net/profile/Carlos\\_Centeno/publication/255782197\\_Metastasis\\_oseas\\_manifestaciones\\_clinicas\\_y\\_complicaciones\\_Un\\_tratamiento\\_multidisciplinar/links/5bdf4e29a6fdcc3a8dbec9c6/Metastasis-oseas-manifestaciones-clinicas-y-complicaciones-Un-tratamiento-multidisciplinar.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Centeno/publication/255782197_Metastasis_oseas_manifestaciones_clinicas_y_complicaciones_Un_tratamiento_multidisciplinar/links/5bdf4e29a6fdcc3a8dbec9c6/Metastasis-oseas-manifestaciones-clinicas-y-complicaciones-Un-tratamiento-multidisciplinar.pdf)
- Cervero, F. (2009). *Visceral versus somatic pain: similarities and differences*. Doi: [10.1159 / 000268115](https://doi.org/10.1159/000268115)

- Chain, Y., Illanes, L. (2015). *Radiofármacos en medicina nuclear fundamentos y aplicación clínica*. [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento\\_completo.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento_completo.pdf?sequence=1)
- Chambers, A., et al. (2001). Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. *Surg Oncol Clin N Am*, 243-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11382585/>
- Chavarría. (2007). *Propuesta de un programa de atención primaria dirigido a los cuidadores de los pacientes con cáncer en etapa terminal que reciben tratamiento con morfina y son atendidos por la unidad de cuidados paliativos de Alajuela, durante el mes de julio de 2007*. <http://www.emena@uia.ac.cr>
- Cherny, N., Ripamonti, C., Pereira, C. (2001). Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*, (9), 2542-54. [10.1200 / JCO.2001.19.9.2542](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.9.2542)
- Chiacchio, S., Borso, E., AlSharif, A., Boni, G., Mariani, G. (2010). Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis óseas y su posible integración con la quimioterapia. *Alasbimn Journal, contribución especial*. <http://www.alasbimnjournal.net/a/68>
- Chiquete, D., Guillén, R., Alcázar, R., Arias, M. (2006). *Epidemiología del dolor por cáncer*. Instituto Nacional de Cancerología, 233-244.
- Choi, J., Raghavan, M. (2012). Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. *Cancer Control*, (2), 102-112. Doi: [10.1177 / 107327481201900204](https://doi.org/10.1177/107327481201900204)
- Choong P. (2003). *Tratamiento del paciente con metástasis óseas por carcinoma de origen desconocido. Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología: tumores osteomusculares*. Barcelona, Medicina STM Editores, 343-350.
- Coleman, R. (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* (27), 165-76.
- Corli, O., Roberto, A. (2014) Pharmacological and clinical differences among transmucosal fentanyl formulations for the treatment of breakthrough cancer pain: a review article. *Minerva Anestesiol* (80), 1123-1134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346227/>

- Correa, J. et al. (2016). Principios de cirugía oncológica. *Revista de Colombia*, 185-196.  
Tomado de: <https://www.redalyc.org/pdf/3555/355547646006.pdf>
- Cortés, A., Gómez, E., (2003). *Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España*. Seguridad Nuclear.
- Corsi, O., Pérez, P. (2017). ¿Sirve agregar paracetamol a opioides fuertes en pacientes con dolor oncológico?. *Medwave*. Doi: 10.5867/medwave.2017.6944
- Dalal, S., Hui, D., Nguyen, Chacko, R., Scott, C., Roberts, L., Bruera, E. (2012). Achievement of personalized pain goal in cancer patients referred to a supportive care clinic at a comprehensive cancer center. *Cancer*, 3869-3877.
- De Blas, A., et al. (2004). Enfermedad metastásica ósea: Diagnóstico y tratamiento. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, (27) 137-153.  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272004000600014](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600014)
- De la Calle, A., González, G., Fornés, C., Martínez, F. (2005). Samario 153 SM-EDTMP como tratamiento del dolor óseo de origen metastásico. *Revista de la Sociedad Española del dolor*, 13 (3), 159-163. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n3/nota1.pdf>
- De la Guerra, D., Longo C., Archedera, L., Sánchez, N., Contreras I. (2007). Eficacia del radiofármaco 153sm-EDTMP en dolor y metástasis ósea. *Revista Venezolana de oncología*, 19 (2), 105-117. Doi: <https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=375635126003>
- Delgado, D. (2016). Cáncer de Próstata: Etiología, diagnóstico y tratamiento. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, Costa Rica, 707-710.  
<https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/620/art53.pdf>
- Devys, A., Lortholary, A., Audran, M. (2001). PTHrP and breast cáncer. *Bull cáncer*, (11), 1075-80.
- Diel, J. (2010). Bifosfonatos en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas. *Cuidado de los senos*, Basilea, Suiza, (5), 306–311. Doi: [10.1159 / 000322043](https://doi.org/10.1159/000322043)

- Eidelman, A., Carr, D. (2006). *Taxonomy of cancer Pain. Pharmacological, interventional and palliative care approaches*. Editorial Elsevier, 3-11.
- Elaine, M. (2008). *Anatomía y Fisiología Humana*. Editorial Madrid Pearson
- Ellis, I., Filder, I. (1995). *Angiogenesis and breast cancer metástasis*. *Lancet*, 346-388.
- Falk, S., Dickenson, A. (2014). Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *Journal Clinical Oncology* 1647-1654. Doi:[10.1200 / JCO.2013.51.7219](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.7219)
- Fallon, M. (2013). Neuropathic pain in cancer. *British Journal of Anaesthesia*, 105-11. Doi:[10.1093/bja/aet208](https://doi.org/10.1093/bja/aet208)
- Ferrandez, L., Ortiz, E., Ramos, L. (2000). *Diagnóstico de los tumores óseos. Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología 1*. Barcelona, Masson SA, 99-121.
- Ferrandíz, M. (2013). *Fisiopatología del dolor*. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. <http://www.scartd.org/arxiu/fisiodolor06.pdf>
- Fishman, M., Ballantyne, J., Rathmell, J. (2010). *Bonicas management of pain*. Lippincott, Williams & Wilkins, (4), 565-570.
- Finlay, I., Mason, M., Shelley, M. (2005). Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*, (6), 392- 400.
- Flores, J. (2008). *Farmacología humana*. (5) Elsevier.
- Flores, S., et al. (2011). *Disponibilidad y barreras para el acceso a opioides en Colombia: experiencia de una institución universitaria*. Universidad Médica Bogotá. <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16070/12858>
- Folkman, J. (1992). The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol*, (3), 65-71.
- Gallego, R. (2018). *Radiofármacos como agentes terapéuticos*. Trabajo de grado. Universidad Complutense de Madrid

- Gallowitsch H., et al. (2003). F-18 Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. *Invest Radiol*, (5), 250-256. Doi: 10.1016 / j.rcl.2007.05.007.
- García, E., Alberti, A., Arencibia, J., Zorrilla, J. (2012). *Radiofármacos en el tratamiento del dolor por metástasis óseas*. Centro de isótopos, Cuba.
- García, J., Hurlé, J., Benítez, G. (2013). *Anatomía humana*. Editorial McGraw-Hill. URL: <https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/50188?page=42>
- García, F., Valero, J., Angulo, M., Oliete, J. (2014). Estado actual de las metástasis óseas. *Revista Española de Cirugía Osteoarticular*, (49), 1-3.
- García, A., Páez, S., Muñoz, M. (2014). *Manual SEOM cuidados continuos*. 2ª Edición. Sociedad Española Oncología Médica, 65-72
- Garzón, C., Martínez, E., Juliá, J., González, J. (2010). *Medicina Paliativa*. <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/113478/1/653839.pdf>
- Goldstein, E., Morrinson, R. (2013). When should Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs be use to manage Pain? *Practice of Palliative Medicine*, 49-53. Elsevier
- Goldstein, E., Morrinson, R. (2013). *When should epidural or intrathecal opioid infusions and pumps be considered por pain management?* Evidence-based. Practice of palliative medicine.
- Gómez, B. (2012). Tratamiento sistémico del cáncer. Quimioterapia. *Revista Oncología Clínica*. Ed Madrid (5), 153-169.
- Granados, M., Beltrán, A., Soto, B. (2011). *Cirugía oncológica: evolución histórica y estado actual*. Gaceta médica de México.
- Guzmán, S., Ruiz, V., Craviotto, A., Montelongo, E. (2015). Abordaje diagnóstico de la enfermedad ósea metastásica. *Revista de sanidad militar*. México, (5), 455-466.
- Habermann, E., López, R. (1989). Metastatic disease of bone and treatment of pathological fractures. *Orthop Clin North Am*, (3), 469-486.

- Hajdu, S. (2004). A note from history: the first tumor pathologist. *Ann Clin Lab Sci*, 34, 355-356.
- Hall, E., Giaccia, A. (2011). *Radiobiology for the radiologist Hall*. Lippincott Williams Wilkin.
- Healey, J., Turnbull, A., Miedema, B., Lane, J. (1986). *Acrometastases*. 743-746.
- Henk, G. (2007). Radionuclide treatment in metastasized. *Elsevier*, (5), 113-125. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eeus.2007.02.002>
- Hernández et al. (2006). *Las metástasis óseas del cáncer*. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 29. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272006000300002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000300002)
- Howell, D., et al. (2013). Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation. *Therapy Oncology Group trial*. Doi: [10.1002 / cncr.27616](https://doi.org/10.1002/cncr.27616)
- Huguet, G., Haberer, S., Monnier, L. (2014). Radioterapia EMC. *Tratado de medicina*, 18 (3), 1-6.
- Illanes, L., Etcheverry, M. (2016). *Física de la medicina nuclear: introducción al control y verificación de los equipos, una guía práctica*. [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/52723/Documento\\_completo\\_-PDF\\_A.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/52723/Documento_completo_-PDF_A.pdf?sequence=1)
- Instituto Nacional del Cáncer (NCI). (2015). *Quimioterapia para tratar el cáncer*. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>
- Instituto nacional del Cáncer (NCI). 2019. *Tratamiento del cáncer. Inmunoterapia para tratar el cáncer*. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
- Jeremic, B., Watanabe, N. (2008). *Criterios para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas. Aplicaciones clínicas*. Austria: Sección de medicina Nuclear, Organismo

*Internacional de Energía Atómica.* [https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/TE\\_1549\\_s\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/TE_1549_s_web.pdf)

Khalil, M. (2011). *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Springer.

[https://books.google.co.cr/books?hl=en&lr=&id=GrYH6zb7xzkC&oi=fnd&pg=PR3&dq=nuclear+medicine+definitions&ots=oQhZwvo6EO&sig=JDzdQ9JEMZDTEe0dQQdk\\_ysraEw&redir\\_esc=y#v=onepage&q=nuclear%20%20medicine%20%20definitions%20&f=false](https://books.google.co.cr/books?hl=en&lr=&id=GrYH6zb7xzkC&oi=fnd&pg=PR3&dq=nuclear+medicine+definitions&ots=oQhZwvo6EO&sig=JDzdQ9JEMZDTEe0dQQdk_ysraEw&redir_esc=y#v=onepage&q=nuclear%20%20medicine%20%20definitions%20&f=false)

Kessels, A., et al. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*, 1437–1449. Doi: [10.1093 / annonc / mdm056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056)

Khosravi, P., Del castillo A., Pérez, G. (2007). Manejo del dolor oncológico. *Medicina Interna*, Madrid (24), 554-557. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992007001100010](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007001100010)

Liepe, K., Kotzerke, J. (2007). Estudio comparativo de 188 Re-HEDP, 186 Re-HEDP, 153 Sm-EDTMP y 89 Sr en el tratamiento de metástasis esqueléticas dolorosas. *Comunicaciones de medicina nuclear*, (28), 623-630. Doi: [10.1097 / MNM.0b013e32825a6adc](https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32825a6adc)

Lewington, V. (2002). A practical guide to targeted therapy for bone pain palliation. *Nucl Med Commun*, (9), 833-836. Doi: [10.1097 / 00006231-200209000-00004](https://doi.org/10.1097/00006231-200209000-00004)

Lutz, S, et al. (2011). Palliative radiotherapy for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (79) 965- 76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277118/>

Lynch, T., Connor, S., Clark, D. (2013) Mapping levels of palliative care development: a global update. *Journal of Pain and Symptom Management*, (6), 1094-106. Doi: [10.1016 / j.jpainsymman.2012.05.011](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.05.011)

Madrigal, A., Mora, Brian. (2018) Generalidades de cáncer de mama para médico general. *Medicina legal de Costa Rica*, (1), 44-51. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152018000100044](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152018000100044)

- Mallol, J. (2008). *Manual para radiofarmacia*.  
<https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=FxTXltTaHU0C&oi=fnd&pg=PR17&dq=radiofarmacia&ots=HpL-rUn8Gh&sig=qWHiZWXH1OfH2MHtSHYn8PISOF0#v=onepage&q=radiofarmacia&f=false>
- Mantyh, P. (2014). Bone cancer pain: from mechanism to therapy. *Supportive and Palliative Care*, (8), 83-90. Doi: [10.1097/SPC.0000000000000048](https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000048)
- Martini, R., Timmons, F., Tallitsch, M. (2009). *Anatomía Humana*. Editorial Madrid Pearson
- Mattson, C. (2014). *Fundamentos de fisiopatología*. Wolters Kluwer
- Maykall, S. (2017). *Dolor óseo metastásico: propuesta de algoritmo de manejo*. Tesis de posgrado, Universidad de Costa Rica. URL: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/4853/1/41744.pdf>
- McQuay H, Collins S, Carroll D, Moore R. (2000). Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. Doi:[10.1002 / 14651858.CD001793](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001793)
- Mercadante, S. (2001). The use of anti-inflammatory drugs in cancer pain. *Cancer treatment reviews*, (1), 51-61. Doi: [10.1053 / ctrv.2000.0192](https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0192)
- Melado, L., Hernández, C., Muñoz, M., Santiago, J., Ordás, J. (2009). *Hormonoterapia como primer tratamiento en pacientes no subsidiarias de cirugía en cáncer de mama*. Doi: [10.1016/S0304-5013\(09\)70140-2](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(09)70140-2)
- Mercadante, S., Fulfaro, F. (2007). Management of painful bone metastases. *Current Opinion in Oncology*, (19), 308-314. Doi: [10.1097 / CCO.0b013e3281214400](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3281214400)
- Ministerio de Salud Pública. (2015). *Situación epidemiológica del cáncer actualizado*.
- Ministerio de Salud Pública. (2017). *Registro nacional de tumores*. Dirección de vigilancia de la salud.
- Mitrus, I., Bryndza, E., Sochanik, A., Szala, S. (2012). Evolving models of tumor origin in progression. *Tumor Biol*, 33, 911-917.

- Moctezuma, C., Patiño, M. (2009). Cáncer de Pulmón. *Revista Anales de Radiología*, 33-45. <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091e.pdf>
- Moos, R., Costa, L., Ripamonti, C., Niepel D., Santini, D. (2017). Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *Europa Journal of cancer*, 80-94. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.021>
- Oberg, K., Knigge, U., Perren, A. (2012). Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Of Oncol*, (23), 124-30. Doi: [10.1093 / annonc / mds295](https://doi.org/10.1093/annonc/mds295)
- O'Keefe, R., Terek, R. (2000). *Oncología musculoesquelética*. Beaty JH Editor. Orthopaedic Knowledge Update, 23-51.
- Olea, E., et al. (2002). Efficacy and toxicity of <sup>153</sup>Sm-EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World Journal of Nuclear Medicine*, (1), 21-27
- Organismo Internacional de Energía Atómica, (OIEA). (2008). *Criterios para el tratamiento paliativo de la metástasis ósea*. Aplicaciones clínicas. Sección de Medicina Nuclear.
- Organización Médica Colegial (OMC) Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). (2011). *Guía de sedación paliativa*. Sistema de Información Científica Redalyc, XXII, 605-612. <https://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=87522184009>
- Organización Mundial de la Salud, (OMS). *Centro de prensa. Cáncer*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Organización Mundial de la Salud, (OMS). *Cuidados paliativos. Centro de prensa*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
- Palmira, A. (2006). *Estudio aleatorizado de dos pautas de radioterapia paliativa: 30 Gy en 10 fracciones frente a 8 Gy en una fracción*. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona.
- Páez, L., Serafini, M. (2010). Radionucleótidos como terapia. *Revista Europea de medicina nuclear*, 336-345.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=radionuclide%20therapy&filter=articleattr.data&page=3&pos=7>

- Pandit, N., Batraki, M., Chaintanya, D. (2004). Terapia radiofarmacéutica para la paliación del dolor óseo de metástasis óseas. *J Nucl Med*, (8), 1358-1365.
- Papa de la Rosa, P. (2005). *Rotación a metadona para el dolor por cáncer: estudio prospectivo. Unidad de cuidados paliativos, Uruguay.*  
[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12732009000200005](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732009000200005)
- Parker, C., Sartor, O. (2013). Radium-223 in prostate cancer. *Journal of medicine* (17), 1659-60. Doi: [10.1056/NEJMc1310231](https://doi.org/10.1056/NEJMc1310231)
- Pasternak, G. (2014). Opiate pharmacology and relief of pain. *Journal Clinical Oncology*. (32), 1655-61. Doi: [10.1200 / JCO.2013.53.1079](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.1079)
- Peñafiel, A. (1996). Historia de la medicina nuclear. *Medicina nuclear*. Doi: [Dialnet-HistoriaDeLaMedicinaNuclear-6364212.pdf](https://doi.org/10.1016/S0212-6982(03)72229-0)
- Pons, F., Fuster, D., Sicart, S. (2003). Tratamiento paliativo del dolor óseo metastásico. *Revista Española de medicina nuclear*, (6), 429-38. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0212-6982\(03\)72229-0](https://doi.org/10.1016/S0212-6982(03)72229-0)
- Porta, J., Tuca, A., Gómez, X. (2008). *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. Aran Ediciones.
- Portenoy R. (2011). *Treatment of cancer pain*. 2236-47. Doi: [10.1016 / S0140-6736 \(11\) 60236-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60236-5)
- Porth, C. M. (2014). *Fundamentos de fisiopatología*. (3a. ed.). Wolters Kluwer Health.  
<https://elibro.net/es/lc/bibliouia/titulos/124814>
- Prommer, E. (2014). Palliative oncology: Denosumab. *American Journal of Hospice, Palliative medicine*, (2), 1-5. Doi: <https://doi.org/10.1177/1049909114539035>
- Puiggròs, C., Lecha, M., Rodríguez, T., Pérez-Portabella, C., Planas, M. (2009). El índice de Karnofsky como predictor de mortalidad en pacientes con nutrición enteral

- domiciliaria. *Nutrición Hospitalaria*, (2), 156-160.  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112009000200008](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112009000200008)
- Quirós, E., Valverde, O. (2019). *Factores para evaluar las limitantes de los profesionales encargados de la prescripción, dispensación y administración de analgésicos opioides, dirigidas a personas enfermas en condición paliativa en Costa Rica*. Tesis para optar por el grado de máster, Universidad Santa Paula, Costa Rica.
- Reglamento para el Control de Drogas Estupefacientes y Psicotrópicas. Sistema Costarricense de Información Jurídica. (2012).  
[http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=63565&nValor3=73133&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=63565&nValor3=73133&strTipM=TC)
- Reid, C., Martin, R., Sterne, J., Davies, A., Hanks, G. (2006). Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166:837-43.
- Roqué, M., Martínez, M., Scott, M., Coello, A. (2011). Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*, (7). Doi: [10.1002 / 14651858.CD003347.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003347.pub2)
- Salas, I., Huertas, L., (2004). Dolor óseo inducido por cáncer metastásico: fisiopatología y tratamiento. *Acta Médica Costarricense*, 46(1), 07-12.
- Sánchez. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. *Condes*, (4), 553 - 562.
- Sampson, C. (1993). Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. *Pubmed*, (4), 280-294. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8481215/>
- Sancho, M., Lázaro, C., Calatayud, V., Bernardino, T. (2006). Tratamiento con opioides al alta de una Unidad de Cuidados Paliativos hospitalarios. *Medicina Paliativa* (1), 28-31
- Sancho, M., Cañada, I., Portillo, M., Sanz, E., Tordable, A. (2017). *Eficacia y seguridad en la infusión subcutánea de oxicodona mediante infusor elastomérico de larga duración*. Semergen. Doi: [10.1016 / j.semerg.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2016.03.008)

- Santaballa, A. (2020). *Cáncer de mama*. Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>
- Segura P. (2015). *Perfil epidemiológico de los pacientes con metástasis ósea que reciben radio terapia en el Hospital San Juan de Dios*. Tesis de posgrado, Universidad de Costa Rica.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2008). *Control of pain in adults with cancer. A national clinical guide-line*. SIGN. Report No.: 106. <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/106/index.html>
- Smith, H. (2011). Painful osseous metastases. *Pain Physician*, (4), 373-403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21785487/>
- Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO). (2020). *Cuidados paliativos, Cómo mejorar la calidad de vida de las personas con cáncer y la de sus familias*. [https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/palliative\\_care\\_esp.pdf](https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/palliative_care_esp.pdf)
- Sopena, P., Plancha, M., Martínez, C., y Sopena, R. (2014). Medicina nuclear y radiofármacos. *Revista de Radiología, Sociedad Española*, 56 (S1), 29-37. Doi:10.1016/j.rx.2014.07.001
- Swanson, K., Pritchard, D., Sim, F. (2000). Surgical treatment of metastatic disease of the fémur. *J Am Acad Orthop Surg* (1), 56-65. Doi: [10.5435 / 00124635-200001000-00006](https://doi.org/10.5435/00124635-200001000-00006)
- Tabares,V., Rodríguez, J., Jiménez, E. (2014). El dolor y su manejo en los cuidados paliativos. *Panorama Cuba y Salud* (2), 41-48. <https://www.redalyc.org/pdf/4773/477348951008.pdf>
- Theobald, T., Sampson, C. (2011). Sampson's textbook of radiopharmacy. *Pharmaceutical Press* (4), 47-59, 559-560.
- Theriault, R., Theriault, R. (2012). Biology of Bone Metastases. *Cancer Control*, 19 (2), 92-99. Tomado de: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/107327481201900203>

- Taboada R, Paulina. (2000). El derecho a morir con dignidad. *Acta bioethica*, (1), 89-101. <https://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2000000100007>
- Vargas, A. (2014). Manejo no adecuado del dolor por cáncer en Costa Rica: ¿un problema de formación académica? *Acta Médica Costarricense*, (2):59-64. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43431275005>
- Vargas, L., Barrientes, R., Baeza, R. (2016). Experiencia de tratamiento paliativo en metástasis óseas. *Revista chilena de cirugía*, (1), 38-42. Doi: <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262016000100007>
- Vicent, S., Luis-Ravelo, D., Antón, I., Hernández, I., Martínez, S., Rivas, J. de las, Gúrpide, A., Lecanda, F. (2006). Las metástasis óseas del cáncer. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, (2), 177-187. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113766272006000300002&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272006000300002&lng=es&tlng=es).
- Villaverde, R., Yllán, A., Martínez, B., Gordo, A. (2013). Protocolo diagnóstico y terapéutico del dolor d origen óseo en el paciente oncológico. *Medicine, Programa de formación médica*, (26), 1614-1617.
- Vilosio, J. (2016). La quimioterapia paliativa no mejorara la calidad de vida de pacientes con cáncer en fase terminal. *Evid Act Pract Ambul*, (4), 118. Doi:10.1001/jamaoncol.2015.2378
- Virizuela, J., Escobar, Y., Cassinello, J., Borrega, P. (2012). *Tratamiento del dolor por cáncer: recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) para la práctica clínica*. Doi: [10.1007 / s12094-012-0831-1](https://doi.org/10.1007/s12094-012-0831-1)
- Visentin, A., et al. (2018). Terapia paliativa en adultos con cáncer: un estudio transversal. *Revista Brasileira de Enfermagem*, (2), 252-258. Doi: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0563>
- Warden, V., Hurley, A., Volicer, L. (2003). Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *Revista de Asociación*

- Americana de directores médicos*, 9-15. Doi: 10.1097 / 01.JAM.0000043422.31640.F7
- Wedin,R. (2001). Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand*, (72), 1-29. Doi: 10.1080/000164702760300302
- Weiss, L. Cell adhesión molecules: a critical examination of their role in metástasis. *Invasion metastasis*, (14), 192-197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7657512/>
- Wenk R, Bertolino M. (2004). Analgésicos Opioides en Latinoamérica. La barrera de accesibilidad supera la de disponibilidad. *Medicina Paliativa* (3), 148-51.
- Wiffen,P., Derry, S., Moore, R. (2014). Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Doi: [10.1002 / 14651858.CD011056.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011056.pub2)