

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

ESCUELA DE FARMACIA

**"ESTUDIO COMPARATIVO EN CUANTO A LA EFECTIVIDAD
DEL TRATAMIENTO DE RADIOFÁRMACOS VERSUS
ANALGÉSICOS OPIOIDES COMO TERAPIA PALIATIVA DEL
DOLOR EN LA METÁSTASIS ÓSEA DEL CÁNCER DE MAMA"**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

AUTORA: DANIELA MARÍA SOTO CASTRO

TUTORA: DRA. YAJAIRA QUESADA ROJAS

SEDE ARANJUEZ

ABRIL, 2018

Dedicatoria y agradecimientos

Primero, agradezco a Dios por todo lo que me ha permitido lograr, por mi familia y porque hoy puedo ver cumplido uno de mis más grandes sueños, convertirme en una mujer profesional.

Quiero agradecer a mi tutora, la Dra. Yajaira Quesada, por su guía durante este proceso y a la profesora del taller intensivo para elaboración del trabajo final de graduación; a mi esposo, por su paciencia; a mis padres, por su inmenso amor para conmigo y mi hija y por cuidar de ella cuando yo estaba en la universidad. Además, quiero agradecer en especial a mi hermana María Eliza, quien siempre me dio aliento y ayuda tanto mental como física para poder culminar con mi tesis.

Y en especial, quiero dedicar esta tesis a mi hija Ema y a mi abuelo Joaquín, porque siempre estuvieron con su esperanza puesta en mí, en que algún día me graduaría.

Contenido

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	14
Planteamiento del problema.....	14
Justificación	16
Objetivo general.....	18
Objetivos específicos	18
Antecedentes	18
Internacionales	19
Nacionales.....	22
Proyecciones	23
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL	24
Cáncer	24
Generalidades.....	24
Fisiología de la mama	25
Cáncer de mama.....	26
Incidencia del cáncer de mama.....	29
Subtipos de cáncer de mama.....	32
Metástasis.....	33
Fisiopatología de las metástasis óseas	34
Metástasis óseas y sus manifestaciones clínicas	36
Tipos de metástasis óseas.....	38
Terapia paliativa del dolor	39
¿Qué es el dolor?.....	39
Fisiopatología del dolor	40
Escalera para el alivio del dolor.....	41
Cuidados paliativos.....	42
Importancia de los cuidados paliativos	43
Beneficios de los cuidados paliativos	45
Rol del farmacéutico dentro de los cuidados paliativos: Atención farmacéutica en los pacientes oncológicos	46
Medicina nuclear.....	49

Beneficios de la medicina nuclear	50
Riesgos de la medicina nuclear	51
Tratamiento con radiofármacos.....	51
Radiofármacos usados en la terapia paliativa del dolor y sus características	53
Mecanismo de acción y efectos secundarios de los radiofármacos usados en la paliación del dolor de las metástasis óseas	54
32P-Fosfato de sodio.	54
89Sr-Cloruro de estroncio (89Sr-SrCl ₂).	55
153Sm-Etilendiaminotetrametilenfosfonato (153Sm-EDTMP).	56
177Lu- Etilendiaminotetrametilenfosfonato (177Lu- EDTMP).	57
186Re-Hidroxietilendisodiofosfonato (186Re-HEDP) y 188Re- Hidroxietilendisodiofosfonato (188Re-HEDP).	58
117mSn-Ácido Dietilentriaminopentaacético (117mSn-DTPA).	59
Administración del agente y dosis recomendada.....	60
Uso de radiofármacos en Costa Rica	61
Indicaciones y selección de pacientes.....	63
Personal calificado en radiofarmacia (Qp)	64
Analgésicos opioides	70
Generalidades de los fármacos opioides	70
Clasificación de los fármacos opioides.....	73
Clasificación de los opioides según su potencia o fuerza analgésica	75
Analgésicos opioides débiles.	75
Codeína.	76
Dihidrocodeína.....	76
Tramadol.	76
Dextropropoxifeno.....	76
Analgésicos opioides potentes.	77
Morfina.	77
Metadona.....	79
Fentanilo.	79

Oxicodona.....	81
Buprenorfina.....	81
Mecanismo de acción.....	82
Efectos secundarios.....	82
Alteraciones psicomiméticas.....	82
Alteraciones respiratorias.....	82
Alteraciones gastrointestinales.....	83
Alteraciones cardiovasculares.....	83
Otras alteraciones.....	83
Toxicidad aguda.....	83
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	84
Enfoque.....	84
Diseño.....	84
Fuentes de información.....	85
Criterios de inclusión y exclusión.....	85
Criterios de inclusión.....	85
Criterio de exclusión.....	85
Categorías de análisis.....	86
Procedimiento de recolección y análisis de datos.....	87
Fase I.....	87
Fase II.....	87
Fase III.....	88
Fase IV.....	88
Fase V.....	88
Fase VI.....	88
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	89
Efectividad.....	89
Radiofármacos.....	100
Analgésico opioide.....	108
Terapia paliativa.....	112

Cáncer de mama.....	116
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	118
Conclusiones	118
Recomendaciones	123
Universidad Internacional de las Américas.....	123
Estudiantes de Farmacia	124
Farmacéuticos	124
Colegio de farmacéuticos.....	124
Clínicas del dolor	125
Otros profesionales	125
REFERENCIAS.....	127

Tablas

Tabla 1. Radiofármacos disponibles para la terapia paliativa del dolor óseo.	54
Tabla 2. Efectividad de la terapia ósea con radiofármacos	60
Tabla 3. Resumen de los estudio referente a la efectividad de las terapias analgésicas para la paliación del dolor.	89
Tabla 4. Resumen de los artículos analizados con respecto a la categoría de efectividad.....	90
Tabla 5. Resumen de los artículos analizados dentro de la categoría de radiofarmacos.....	100

Figuras

Figura 1. Características anatómicas: mama femenina.....	26
Figura 2. Cáncer de mama	28
Figura 3. Subtipos de carcinoma invasores de mama	33
Figura 4. Representación de una metástasis cancerosa a partir del tumor primario	34
Figura 5. Manifestaciones clínicas frecuentes en pacientes con metástasis óseas.....	37
Figura 6. Localización de las metástasis óseas	39
Figura 7. Escalera analgésica de la OMS.....	42
Figura 8. Acción de distintos fármacos opioides sobre los receptores opioides	72
Figura 9. Características de los opioides.....	73
Figura 10. Clasificación de los fármacos opioides según su origen	75
Figura 11. Resultados obtenidos tras la utilización de las terapias con radiofarmacos y terapias con analgésicos opioides.	116
Figura 12. Cronograma de actividades	126

Resumen

El tema de investigación es el estudio comparativo en cuanto a la efectividad del tratamiento de radiofármacos versus analgésicos opioides, como terapia paliativa del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama. Como objetivo general, se plantea analizar la efectividad del uso de radiofármacos versus analgésicos opioides en la terapia paliativa del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama, permitiendo evidenciar la terapia más adecuada para este tipo de patología. Por otra parte, la pregunta de investigación que se propone es la siguiente: ¿Cuál es la efectividad del uso de radiofármacos versus analgésicos opioides en la terapia paliativa del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama? Para llevar a cabo el estudio, fue necesario definir criterios de inclusión y exclusión, por lo cual, se incluyeron los artículos científicos con menos de 10 años de haber sido realizados, que se refieran al cáncer de mama en mujeres adultas y la medicina nuclear con enfoque en radiofarmacia utilizada en la paliación de dolor metastásico óseo del cáncer de mama, así como artículos que hablen acerca de los analgésicos opioides usados en esta enfermedad oncológica para paliar el dolor. Se excluyeron los artículos con más de 10 años de haber sido realizados y que estudien el cáncer en niños o cáncer de mama en hombres, cáncer de próstata, asimismo, artículos que hablen de otros radiofármacos que no se utilizan para paliar el dolor metastásico óseo en el cáncer de mama y, de igual manera, del uso de analgésicos opioides usados en otras patologías no oncológicas. Se concluye que la efectividad analgésica de los radiofármacos es mejor en comparación con los analgésicos opioides en la terapia paliativa del dolor de la metástasis ósea del cáncer de mama, debido a que el efecto sostenido analgésico a través del tiempo de los radiofármacos es por un periodo de al menos 2 a 4 meses, hasta tener que administrar una nueva dosis, situación que no sucede tras el uso de los analgésicos opioides, ya que su analgesia dura horas y quizá unos días. Además, se recomienda involucrar de manera integral a todos los profesionales en salud, para que en conjunto se les pueda brindar a estos pacientes una terapia efectiva e innovadora, con el fin de paliar el dolor metastásico óseo en el cáncer de mama, a través de la utilización de los radiofármacos.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La farmacología se ha convertido en una ciencia de mucho potencial y, con el paso de los años, ha explorado cada vez más las distintas formas de tratamiento terapéutico ante las diferentes enfermedades, para así mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, aún existen campos de la farmacia poco explorados, pero no menos importantes, tal es el caso de la temática desarrollada en la presente investigación.

Se elige este tema a raíz de la necesidad de estudiar una terapia novedosa, que permita no solo consolidar una base epistemológica como parte de la familia de farmacéuticos en Costa Rica, sino también generar un aporte al campo de la farmacología, llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica, dando a conocer una alternativa distinta, nueva y quizá más efectiva para aquellas personas que sufren de dolor proveniente de la metástasis ósea en el cáncer de mama.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer y la principal causa de muerte por cáncer en el sexo femenino, constituye el 23 % de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y el 14 % de todos los decesos por cáncer (Redín, 2012, p.3). El cáncer no es solo una enfermedad física del organismo, es también una enfermedad que genera desgaste emocional, psicológico y moral, no solo para quien lo padece, sino también para sus familiares, de ahí la importancia de buscar nuevas terapias que sean innovadoras y más eficaces, para ofrecerle al paciente una mejor calidad de vida durante este proceso tan difícil.

Según Uribe (2009), “el cáncer de mama es una enfermedad que se define como una proliferación de células epiteliales, con componentes citológicos e histológicos de malignidad en la unidad ductolobulillar confinada a la membrana basal” (pp. 224-226). A lo largo del tiempo, se ha observado que la acción hormonal sobre el tejido mamario frente a un cáncer de este tipo va afectando al mismo, atravesando por procesos benignos o apacibles hasta el desarrollo del tumor, por lo que se debe actuar de inmediato para evitar el desarrollo de metástasis.

Una complicación característica y habitual del cáncer de mama son las metástasis óseas, donde las células tumorales se ven atraídas por el tejido óseo; un porcentaje de las propagaciones óseas, en las pacientes con cáncer de mama en estado avanzado, se encuentra entre el 65 % y 70 %. Dentro de las causas más frecuentes de dolor en los diferentes tipos de cáncer, se encuentran las metástasis óseas, cuyo dolor se caracteriza como un dolor persistente, que va progresando, no se alivia con el reposo y es insidioso, se agrava con el descanso nocturno y la respuesta a los analgésicos comunes es deficiente o nula (Redín, 2012, pp. 3, 56).

De acuerdo con Segura (2015, pp. 1-2, 25), la literatura es concluyente al exponer que la irradiación o radiofarmacia paliativa en sus diferentes módulos es realmente una terapia analgésica eficiente en cuanto al abordaje de la metástasis ósea, brindando un buen control del dolor en más del 75 % de los pacientes. El éxito en la terapia y seguimiento farmacológico, en la mayoría de los casos, es garantizado por el correcto abordaje terapéutico.

Actualmente, a nivel mundial, para el tratamiento contra el dolor paliativo se cuenta con las opciones farmacológicas como los analgésicos, radioterapia, cirugía y bifosfonatos (García et al., 2014, citados por Segura, 2015, p. 52). En este caso, se hará referencia a la efectividad de los tratamientos farmacológicos entre opioides y radiofármacos terapéuticos, comparando su efectividad y aspectos más relevantes en el tratamiento del dolor paliativo en la metástasis ósea, pues, a nivel clínico, la radioterapia es un método rentable y funcional en este tipo de tratamientos (Zeng et al., 2012, citados por Segura 2015, p.1).

El tratamiento para la paliación del dolor a lo largo del tiempo se ha basado, en su mayoría, en el uso de analgésicos, los cuales se administran según el criterio médico, nivel de afectación de salud y la calificación del nivel de dolor que presente el paciente. Según Vester y Rodríguez (2017, p. 21), los fármacos opioides son una familia de medicamentos cuyo papel es esencial en el manejo del dolor, estos fármacos pueden ser de dos tipos: opioides débiles y fuertes. La alta calidad en la atención hace que el control del dolor cuente con altos estándares a nivel de la atención hospitalaria del paciente (Buitrago, Rodríguez, Ibarra, Velásquez y Molina, 2014, p. 227).

Debido a que se hace referencia a uno de los síntomas producidos a raíz de una metástasis ósea en el cáncer de mama, como lo es el dolor y su cuidado paliativo, esta investigación se centra en la siguiente pregunta: ¿Cuál es la efectividad del uso de radiofármacos versus analgésicos opioides en la terapia paliativa del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama?

Justificación

En pacientes enfermos de cáncer, se habla del crecimiento del tumor, así como de la lesión primaria que provoca, esto a través de dos vías: la hematológica y la metástasis ósea. La aparición de esta última es más común en cáncer primario de próstata y cáncer de mama y, en menor prevalencia, en cáncer de pulmón, colon, riñón y tiroides. Generalmente, cuando un cáncer presenta diseminación ósea, implicaría hablar de una fase terminal para el paciente y el síntoma más difícil es el dolor (Guerra et al., 2007, p. 106).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) describe a este como una vivencia tanto emocional como sensorial angustiante, asociada a lesiones del tejido que se clasifican en dos tipos: agudo y crónico; también, según su relación temporal, se asocia a factores como un trauma, una cirugía, el cáncer o la metástasis ósea. En el caso de esta última, se cuenta con diferentes alternativas terapéuticas, una de esas es la radioterapia paliativa del dolor, lo que la hace conveniente es que proporciona una dosis máxima de radiofármaco sobre la neoplasia, con el menor daño posible al tejido normal (Guerra et al., 2007, p. 106).

El uso de los radiofármacos propone una terapia novedosa y efectiva, es importante, debido a que busca brindarle al paciente una evolución positiva en cuanto a su padecimiento, aliviando el dolor. Generalmente, al hablarse de metástasis ósea, se tiende a imaginar al paciente en un estado avanzado de su neoplasia o cáncer, por este motivo, la presente investigación socialmente es relevante, ya que propone una administración de dosis máxima que deba ser repetida cada dos a tres meses y no cada ocho, 12 o 24 horas, reduciendo el grado de toxicidad con una mayor acción terapéutica (Guerra et al., 2007, pp. 109-110).

En el Centro de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos de la Universidad de Venezuela, Guerra et al. (2007, p. 105) llevaron a cabo un estudio clínico con el objetivo de que, tras la administración por vía parenteral de un radioisótopo específico, se pudiera aliviar el dolor crónico asociado a la metástasis ósea, para así disminuir el uso de otros analgésicos y mejorar la calidad de vida del paciente. De esta manera, se logra apreciar la importancia que tiene la radiofarmacia en la mejoría, estadísticamente hablando, en cuanto al alivio del dolor, devolviendo, inclusive, la movilidad a los pacientes y reduciéndose el uso de la terapia analgésica con opioides.

El valor teórico que brinda esta investigación es la promoción de la radiofarmacia como una especialidad en el ámbito farmacéutico, con el fin de poder brindar una mejor atención farmacéutica, eficaz y segura, para el acompañamiento del médico, el paciente y su familia, siendo esto una herramienta de mejora continua en la actividad que desempeña el profesional en el área de la salud (Balter, 2009, p.90).

Señala Segura (2015, p.11) que, dentro de las implicaciones prácticas que conlleva el uso de los radiofármacos frente a los fármacos opioides, se encuentra la diferencia en sus mecanismos de acción, donde los primeros (radiofármacos) pueden actuar de dos maneras: directa o indirectamente, pero el fin de ambas es que, a la hora de que el radiofármaco ingresa al organismo, se generen radicales libres que reaccionen con el oxígeno para actuar sobre las cadenas de ADN de las células cancerígenas y las destruyan, generándoles la muerte y logrando que el tejido sano circundante sobreviva. Por otro lado, en el caso de los analgésicos opioides, el fármaco entra al organismo, llega y se une a un receptor específico por el cual presenta afinidad, lo activa a nivel nervioso y es esa unión la que favorece la analgesia, además de que no existe destrucción de las células malignas.

A través de diferentes revisiones bibliográficas, se pretende brindar información actualizada que sea de utilidad tanto para el profesional en salud (médicos, farmacéuticos, técnicos, enfermeros) como para el paciente y su familia, de una terapia innovadora en el campo de la paliación del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama, ayudando a crear un nuevo instrumento de consulta para la recolección y análisis de los casos (Balter, 2007, p.11).

Objetivo general

Analizar la efectividad del uso de radiofármacos y analgésicos opioides en la terapia paliativa del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama, permitiendo evidenciar la terapia más adecuada para este tipo de patología.

Objetivos específicos

Describir los radiofármacos utilizados para tratar el dolor presente en la metástasis ósea del cáncer de mama, con el fin de conocer su funcionamiento farmacológico en este tipo de enfermedad y así mejorar el abordaje terapéutico.

Identificar los beneficios del uso de los radiofármacos en la metástasis ósea del cáncer de mama, con el fin de garantizar una terapia innovadora en el abordaje terapéutico de estos pacientes.

Distinguir la efectividad farmacológica del uso de los analgésicos opioides como terapia paliativa del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama, que demuestre los beneficios o perjuicios de su uso.

Comparar la efectividad de los radiofármacos y analgésicos opioides como terapias de tratamiento contra el dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama que demuestre la mejor terapia farmacológica para estas pacientes.

Antecedentes

A continuación, se presenta una serie de antecedentes teórico-prácticos que han sido tomados de diferentes bases de datos, como Redalyc, Binnass, Elsevier, Dialnet, Ars Médica, SIBDI, KÍMUK, KÉRWÁ, IAEA INIS; así como la utilización de tesis de diferentes universidades como la Universidad Estatal a Distancia (UNED), Universidad de Costa Rica (UCR) y estudios científicos.

Internacionales

En el Centro de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos de la Universidad de Venezuela, Guerra et al. (2007), realizaron un estudio titulado *Eficacia del radiofármaco $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ en dolor y metástasis ósea*, donde un grupo de expertos, bajo un sistema cerrado y a temperatura ambiente, desarrolló un procedimiento de preparación del radiofármaco $^{153}\text{m-EDTMP}$, con el objetivo de que, tras la administración por vía intravenosa, se pudiera aliviar el dolor crónico asociado a la metástasis ósea y así disminuir el uso de otros analgésicos y mejorar la calidad de vida del paciente.

Para dicho estudio, se escogieron 15 pacientes entre los 59 y 85 años de edad, de los cuales 10 eran hombres y 5 mujeres que presentaban metástasis ósea causada o por cáncer de próstata o por el de mama; de esos pacientes, se dejó de contar con la participación de dos, ya que fallecieron y otros dos se retiraron por complicaciones cardiacas ajenas al tratamiento. Al restante que quedó, se le administró una dosis de 1,0 mCi/Kg del radiofármaco $^{153}\text{m-EDTMP}$.

La monitorización del proceso, tras la primera administración del radiofármaco, se llevó a cabo durante tres meses continuos; después de transcurridos esos meses, se administró una segunda dosis, la cual se monitoreó por tres meses más. Lo mencionado anteriormente sirve como fundamento para demostrar y apreciar la importancia que tiene la radiofarmacia en la mejoría, estadísticamente hablando, en cuanto al alivio del dolor, devolviendo, inclusive, la movilidad a los pacientes y reduciéndose el uso de la terapia analgésica con opioides.

Verdera y Gómez de Castiglia (2007), en su revisión bibliográfica nombrada *Radiofármacos Terapéuticos*, dan a conocer los diferentes usos y aplicaciones de los radiofármacos y, dentro de estos, el uso de los radiofármacos que pueden ser utilizados en la terapia paliativa del dolor producido por metástasis ósea. Por otra parte, Gómez (2008), en su artículo titulado *Farmacoterapia del dolor oncológico, Analgésicos y coadyuvantes*, menciona las principales indicaciones terapéuticas de los opioides en la analgesia y una serie de características de los mismos.

A través de la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, Verdera y Gómez de Castiglia (2009) elaboraron un documento llamado *Avances en Radiofarmacia*, donde se incluye una serie de usos de los diferentes radiofármacos que existen y entre ellos los radiofármacos que se pueden utilizar en la paliación del dolor producido por las metástasis óseas del cáncer de mama.

La Organización Internacional de Energía Atómica (IAEA) (2008), en su artículo llamado *Criterios para el tratamiento paliativo de la metástasis ósea –Aplicaciones clínicas*, describe una serie de criterios que pueden clasificarse de aplicación clínica en cuanto al tratamiento de la metástasis ósea, refiriéndose también al grado de frecuencia con que aparecen este tipo de afectaciones, manejo de los enfermos y su dolor, así como toda la parte multidisciplinaria importante que debe tomarse en cuenta para brindar al paciente la ayuda pronta y necesaria en estas diseminaciones.

A través de la revista de Obstetricia y Ginecología, Uribe (2009), en un artículo llamado *Cáncer de mama*, en Chile, hace mención acerca de que el cáncer de mama en Chile es la segunda causa de fallecimiento, seguida del cáncer biliar. También señala que una de cada 12 a 14 pacientes del sexo femenino desarrollará una neoplasia de este tipo durante sus años de vida y, en cuanto a género se refiere, solo se encuentra un caso en hombres por cada 100 mujeres, aporta también una definición de cáncer.

En la guía clínica sobre el tratamiento del dolor de la Asociación Europea de Urología, realizada por Bader, Ehtle, Fonteyne, Livadas, De Meerleer, Páez y Vranken (2009), denominada *Guía clínica sobre el tratamiento del dolor*, establecen que el objetivo de la misma es ofrecer las pautas necesarias y adecuadas, correspondientes al seguimiento clínico que debe tener un paciente en su recuperación postoperatoria, definiendo una terapéutica más segura y eficaz contra el dolor, incorporando una valoración adecuada del mismo mediante la organización de las técnicas de control de este síntoma y, a su vez, fortaleciendo la formación del personal de salud en este ámbito.

En la investigación propuesta por Chiacchio, Borso, AlSharif, Boni y Mariani (2010), titulada *Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis óseas y su posible integración con la quimioterapia*, se plantean como objetivo principal dar a conocer una estrategia sensata para el tratamiento de pacientes con metástasis óseas (que a menudo se considera en enfermos terminales), con el fin de mejorar el nivel de calidad de su vida restante. Por otra parte, García, Cruz y Morín, (2012), en su trabajo llamado *Radiofármacos en el tratamiento del dolor por metástasis óseas*, se refieren al estado actual del uso de los radiofármacos en el tratamiento antiálgico de las metástasis óseas, recalcando las dosis usadas, la efectividad y seguridad de los productos que existen en el mercado y su desarrollo.

Hernández, Marrero y Ledea (2012), en su artículo titulado *Empleo de la medicina nuclear y las técnicas en las afecciones del sistema óseo*, identificaron los radiofármacos más empleados en la actualidad para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades óseas, así como el uso combinado con las técnicas de imagen más utilizadas, mediante la revisión de diferentes estudios clínicos. Además, Redín (2012), en su tesis doctoral sobre el *Estudio de los factores clínicos, histológicos y terapéuticos relacionados con las metástasis óseas del cáncer de mama* en España, indica que el cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer y la principal causa de muerte por cáncer en el sexo femenino, constituyendo el 23 % de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y el 14 % de todos los decesos por cáncer.

Duatti y Bhonsle (2013), en *Strengthening Radiopharmacy Practice in IAEA*, Viena, Austria, indican que los radiofármacos son parte importante de la medicina nuclear, que estos son utilizados en el diagnóstico de enfermedades y han adquirido mayor popularidad en la última década. Asimismo, Nunes, Batista dos Santos y Kimiko (2013) llevaron a cabo un estudio llamado *Morfina como primer medicamento para el tratamiento del dolor de cáncer*, en Sao Paulo, Brasil, con el objetivo de evaluar el uso de la morfina como uno de los medicamentos opioides de primera elección, ante la presencia de dolor en pacientes con enfermedad de tipo oncológica avanzada con metástasis, según la recomendación de la escala analgésica del dolor propuesta por la OMS.

En la publicación titulada *La producción de radioisótopos en el Centro de Isótopos*, Cruz (2014) se refiere al uso de los radiofármacos y su desarrollo, reflexionando sobre los alcances y lo que está por venir en el tema de la radiofarmacia a nivel de la medicina nuclear. En *El dolor y su manejo en los cuidados paliativos*, según Tabares, Rodríguez y Jiménez (mayo- agosto, 2013), en Cuba, describen que, en cuanto a cuidados paliativos, el desarrollo que este campo de la salud presenta es suficientemente significativo, ya que la forma en que es tratado el dolor debe ser de manera oportuna y eficaz; además, propone que todo esto se logra gracias al conocimiento epidemiológico, así como las características y manejo del dolor por parte de los centros y profesionales en salud.

Nacionales

Azofeifa y Flores (2007), en su tesis nombrada *Rendimiento de los radiofármacos en el servicio de medicina nuclear del Hospital México, durante el periodo de junio del 2005 a diciembre del 2006* de Costa Rica, explican que, dentro de las variadas especialidades que brindan los servicios en salud con los que cuenta la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), se encuentra la sección de Medicina nuclear. El Hospital México posee una sección de Radiología, basada tanto en el diagnóstico por imágenes como en el tratamiento terapéutico, esto a través del uso de sustancias radiactivas o radiofármacos. Es por todo lo anterior, que la CCSS desde que fue creada se ha interesado en ampliar la gama de servicios que ofrece, así como trabajar en el mejoramiento constante de los mismos, para que estén a disposición de la población costarricense y así esta pueda contar con mejores tratamientos o, incluso, con una mejor calidad de vida.

En la tesis elaborada por Segura (2015), llamada *Perfil epidemiológico de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el servicio de radioterapia del hospital San Juan de Dios durante el año 2014* en Costa Rica, este describe que la irradiación o radiofarmacia paliativa en sus diferentes módulos es realmente una terapia analgésica eficiente en cuanto al abordaje de la metástasis ósea, brindando un buen control del dolor en más del 75 % de los pacientes. El éxito en la terapia y seguimiento farmacológico, en la mayoría de los casos, es garantizado por el correcto abordaje terapéutico.

En 2015, en su publicación llamada *Terapia nuclear reduce dolor en pacientes con cáncer*, Blanco (2015) expone cómo, a nivel de hospitales en Costa Rica, se está implementando el uso de terapias de medicina nuclear con radiofármacos, en cuanto al tratamiento del alivio del dolor producido por el cáncer.

Proyecciones

Con esta investigación, se pretende dar a conocer el uso que pueden tener ciertos radiofármacos, al ser empleados en el cuidado paliativo del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama, con el fin de generar un nuevo aporte a las ciencias farmacológicas, nuevas oportunidades de tratamientos más efectivos para el paciente, con dosis máximas que tengan intervalos de dosificación mayores, con menores efectos secundarios en relación con el uso de analgésicos opioides y así brindarle calidad de vida al paciente en este proceso tan difícil.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

A lo largo de este capítulo, se dan a conocer generalidades, definiciones conceptuales, características, terapias farmacológicas y todos los aspectos que son necesarios para el desarrollo de la investigación, abarcando temas como el del dolor y su paliación, las metástasis óseas y los tipos que existen, el cáncer de mama, sus generalidades e incidencias a nivel mundial.

Cáncer

Generalidades

¿Qué es el cáncer? ¿Con cuáles otros nombres es llamado?, según el Instituto Nacional de Cáncer (NIH) (2015,.) este se define de la siguiente manera: “Cáncer es el nombre que se da a un conjunto de enfermedades relacionadas. En todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan a los tejidos del derredor” (párr.1). Otros de los nombres que recibe esta enfermedad son tumor o neoplasia.

La aparición del cáncer no discrimina alguna zona del cuerpo, simplemente puede surgir en cualquier órgano o tejido del mismo. Esta enfermedad se compone de trillones de células. El cáncer surge a partir del descontrol del crecimiento de las células, pasando de ser un proceso ordenado a volverse desordenando, se caracteriza por un crecimiento anormal y exagerado de células, donde las mismas no mueren cuando deberían morir, aunque se encuentren dañadas. “Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores” (NIH, 2015, párr. 2- 3).

Pero ¿cómo aparece el cáncer? Su aparición se debe a que los genes que controlan la forma como funcionan las células del cuerpo cambian, en especial como estas crecen y se dividen, se concluye que se debe a una enfermedad genética. Estos genes pueden ser heredados a los hijos a través de sus padres, pero también pueden producirse por procesos de daño en el ADN y errores al dividirse las células, causados por determinadas exposiciones ambientales (NIH, 2015, párr. 13, 15). Es por todo lo anterior que, para entender bien qué es el cáncer de mama, se

debe conocer primero cómo está estructurada una mama o seno, lo que significaría conocer su anatomía normal y sana.

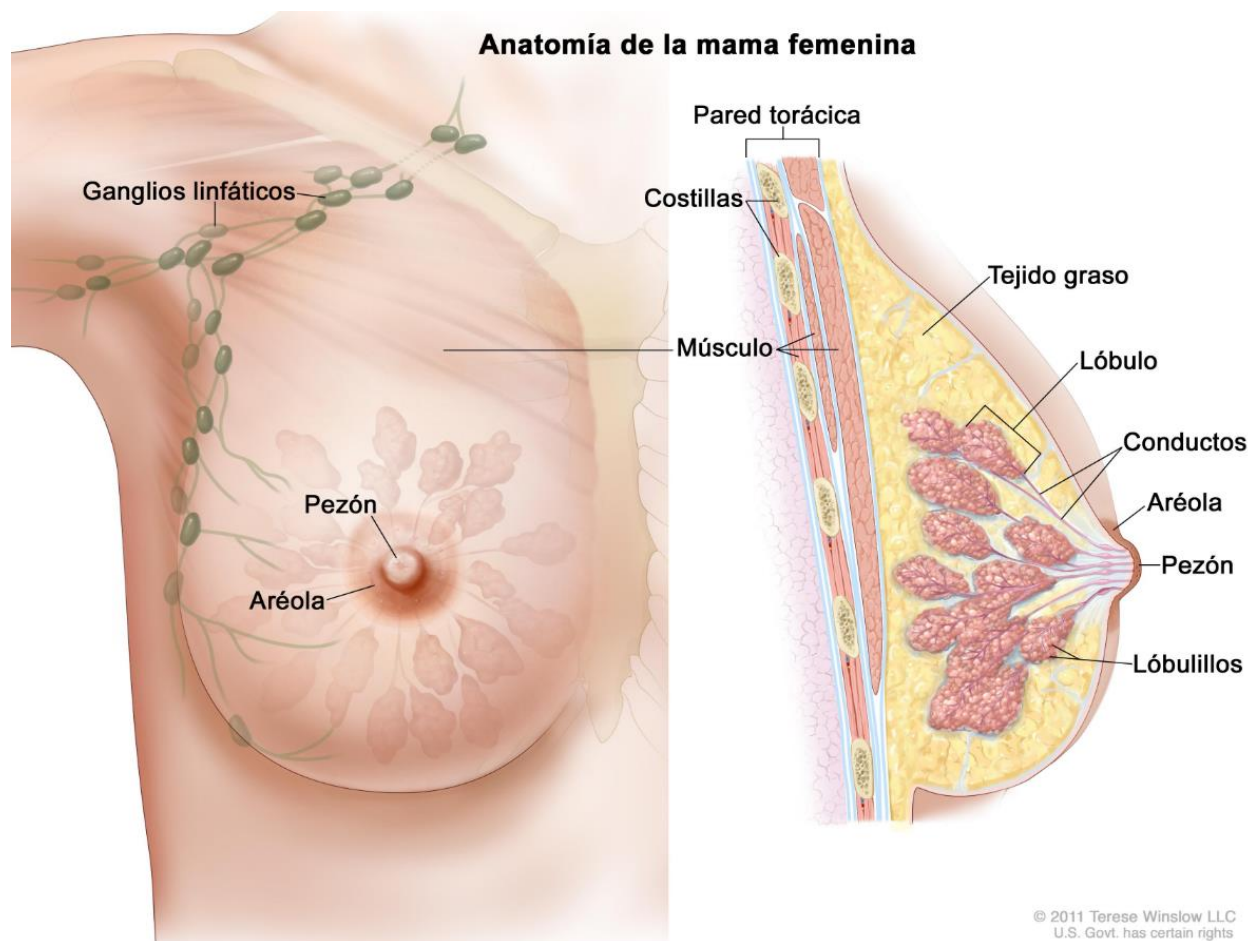
Fisiología de la mama

Bland y Copeland (2007) explican cómo están ubicadas y compuestas las mamas o senos y la gran importancia que tiene el manejo multidisciplinario de las enfermedades tanto benignas como malignas.

La mama yace en la fascia superficial inmediatamente por debajo de la dermis. Está adherida a la piel por los ligamentos suspensorios de Cooper y separada de la fascia de revestimiento del músculo pectoral mayor por la bolsa retramamaria. Los ligamentos de Cooper forman tabiques fibrosos en la estroma que brindan sostén al parénquima mamario. Entre 15 y 20 conductos galactóforos se extienden desde los lobulillos compuestos por epitelio glandular hasta los orificios situados en el pezón. Una dilatación del conducto, el seno galactóforo, se encuentra cerca del orificio del conducto en el tejido subareolar. La grasa subcutánea y el tejido adiposo distribuidos alrededor de los lobulillos de la glándula confieren a la mama su contorno liso y en el periodo sin lactancia constituyen la mayor parte de su volumen. Los vasos linfáticos atraviesan la estroma que rodea los lobulillos de la glándula y transportan la linfa hasta los conductores colectores. Se muestran los vasos linfáticos que terminan en los ganglios linfáticos mamarios internos (o paraesternales). El músculo pectoral mayor se encuentra adyacente a las costillas y los músculos intercostales. También se muestran la pleura parietal, fijada a la fascia endotorácica, y la pleura visceral, que recubren la superficie del pulmón. (Bland y Copeland, 2007, p. 25)

A continuación, se detalla en la figura 1, la estructura anatómica explicada anteriormente, la cual brinda mayor detalle de la composición anatómica básica de la mama o seno.

Figura 1. Características anatómicas: mama femenina



Fuente: NIH, (2018).

Cáncer de mama

Por lo anterior, en este punto, se hace fundamental responder a las siguientes interrogantes: ¿Qué es el cáncer de seno? ¿Cómo se origina? Según la American Cancer Society (ACS), el cáncer de mama se define de la siguiente manera:

El cáncer de seno (o cáncer de mama) se origina cuando las células en el seno comienzan a crecer en forma descontrolada. Estas células normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una protuberancia (masa o bulto). El tumor es maligno (cáncer) si las células pueden crecer penetrando (invadiendo) los tejidos circundantes o propagándose (metástasis) a áreas distantes del

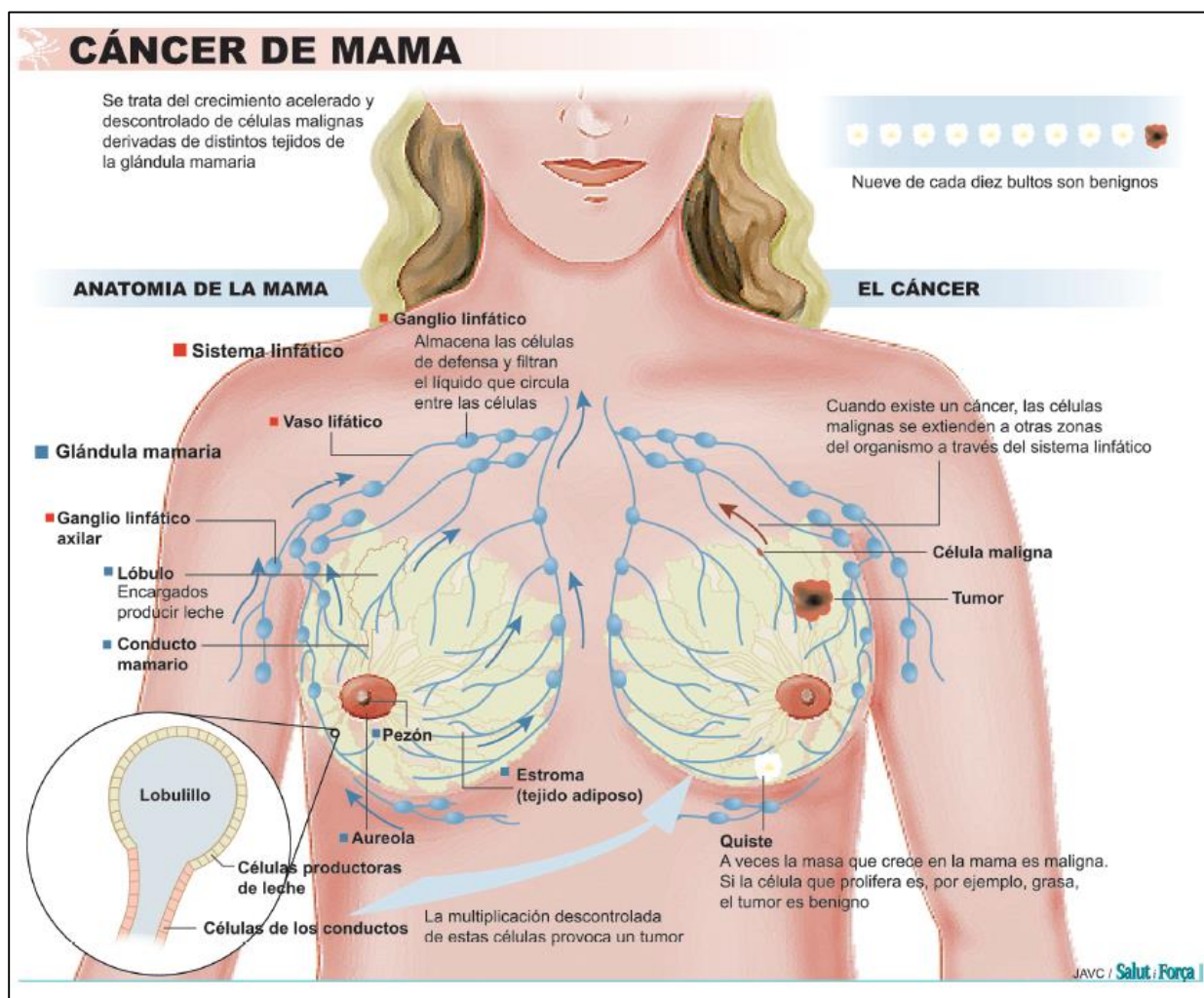
cuerpo. El cáncer de seno ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también lo pueden padecer. (ACS, 2017, párr. 1)

El cáncer de mama dentro de la sociedad se relaciona con el sexo femenino, aunque no es exclusivo de este, pues también puede afectar a los hombres. Para diagnosticar este tipo de tumor, debe existir una primera visita con el médico, enlazada a una excelente comunicación con el mismo, pues, a raíz de la aparición de esta enfermedad, surge una serie de situaciones y sentimientos, tales como la tristeza, muerte irrevocable, miedo, dolor, incapacidad, angustia y ansiedad. Una vez que se diagnostica el tumor, se procede con el tratamiento del mismo y sus síntomas (Afonso, 2017, pp. 9- 10).

Según Afonso (2017, p. 5), uno de los lugares que con mayor frecuencia es afectado por el cáncer de mama son los conductos mamarios, llamándose en este caso *carcinoma ductal*, aunque también puede desarrollarse en los lóbulos mamarios, denominándose *carcinoma lobulillar* (ver figura 2). Cuando el cáncer de mama es de tipo ductual, por lo general no es invasivo, no produce diseminaciones y se cura por extracción local, de lo contrario, si no es tratado a tiempo, sí puede evolucionar a un cáncer de seno invasivo con riesgo de aparición de metástasis.

Una vez que la neoplasia se diagnostica como invasiva, la misma progresa hacia la piel, músculos pectorales, a través de los conductos linfáticos avanza hacia los ganglios axilares, hasta llegar a los vasos sanguíneos locales, emitiendo “células metastásicas que producen metástasis a distancia en órganos distantes (pulmón, hígado, pleura, hueso)” (Afonso, 2017, p. 5). Aproximadamente, el 80 % de este tipo de cáncer viene acompañado de fibrosis, aprisionando los ligamentos de Cooper, lo que origina retracción, modificación de drenaje linfático, piel de naranja. Conforme avance el cáncer, el mismo va generando ulceraciones debido a la invasión de piel (Soto, 2015, p. 800).

Figura 2. Cáncer de mama



Fuente: Riera, (2016).

De este modo, cuando se hace referencia a las metástasis distantes que el cáncer de mama puede provocar, se habla de un 60 % de posibilidad de aparición, aun durante el tratamiento continuo por un periodo de 24 meses. Los sitios hacia donde ocurren estas diseminaciones son tejido óseo, pulmones, pleuras, tejidos blandos e hígado. También se debe dar un manejo clínico del paciente, donde se revisa y analiza su historia clínica, tanto ginecológica como familiar. Luego, se continúa con un examen físico con enfoque en las mamas, “en donde se valora aspecto, volumen, contorno, la piel, el pezón y todos los cuadrantes de tejido mamario; posteriormente se realiza examinación de los ganglios linfáticos en sus respectivos niveles” (Soto, 2015, p. 801).

En términos porcentuales, las incidencias en cuanto a la aparición de cáncer se distribuyen así: de mama (73 %), continuando con los de próstata (68 %), tiroides (42 %), pulmón (36 %) y, por último, cáncer de riñón (35 %). Aproximadamente un 80 % de los casos que presentan diseminación a hueso se deben a la elevada presencia de estas neoplasias (cáncer de mama, pulmón y próstata), donde la aparición de dichas metástasis prevalece a nivel de “esqueleto axial (columna, pelvis y costillas), húmero proximal y fémur” (Segura, 2015, p. 3).

La presencia de metástasis ganglionar mostró ser un predictor importante en la recurrencia y supervivencia en esta muestra de mujeres. Las metástasis ganglionares redujeron la supervivencia a cinco años en cerca de 40%, cuando se compara con pacientes que no tienen enfermedad ganglionar metastásica. El número de ganglios linfáticos con metástasis también tiene relevancia pronóstica y el conocimiento del estado ganglionar de las pacientes con tumores mayores de 1.0 cm puede cambiar el tipo de tratamiento indicado. (Flores et al., 2008, p.124)

Al referirse al tamaño y distribución que presenta la tumoración a nivel de ganglios axilares, se hace referencia al impacto que la misma va a tener sobre el paciente y su supervivencia. “La supervivencia varía de 45.5% en tumores iguales o mayores de 5 cm con ganglios linfáticos positivos a 96.3% en tumores menores de 2 cm, con o sin metástasis ganglionares” (Flores et al., 2008, p.124). Si la deformación cancerígena aumenta de tamaño y el número de ganglios afectados se eleva, es probable que se vea disminuida la supervivencia del paciente (Flores et al., 2008, p.124).

Incidencia del cáncer de mama

Uno de los cánceres que se diagnostica con mucha frecuencia es el cáncer de seno; en todo el mundo, surgen cerca de 1.7 millones de casos nuevos, donde el 25 % de estos son mujeres. “Un 53% de estos casos ocurren en países económicamente en desarrollo, los cuales representan cerca del 82% de la población mundial. Se estima que ocurrieron 521,900 muertes en 2012” (Soto, 2015, p. 799). El cáncer de mama dentro de la salud pública se considera un problema de salud bastante importante, “es la primera causa de incidencia y mortalidad por

cáncer en la mujer adulta en Latinoamérica y en el ámbito mundial” (Knaul et al., 2009, p.138). Algunos de los factores de riesgo que se relacionan con el cáncer de mama y favorecen su aparición son: embarazos en edad tardía, periodos de lactancia menor a lo recomendado, ausencia de ejercicio físico, dietas altas en carbohidratos, obesidad (Flores et al., 2008, p.120).

El cáncer de seno dejó de relacionarse con mujeres de alto rango económico o social, inclusive este cáncer desplazó al cáncer de cérvix, en algunas zonas de Latinoamérica, como la primera causa de muerte por tumores malignos femeninos. Este problema es de gran magnitud, pero es poco reconocido como tal en esta región, “cuyo impacto rebasa la salud de la mujer en lo individual, y afecta a la pareja, a la familia, a la sociedad y al sistema de salud”. (Knaul et al., 2009, p.138). Actualmente, ningún país ha logrado erradicar este mal ni tampoco ha logrado disminuir la aparición de nuevos casos, lo que lleva a pensar que los elementos de riesgo que identifican a este cáncer no han sido cambiados (Knaul et al., 2009, p.138).

A nivel de Latinoamérica y el Caribe, con respecto a nivel mundial, no se ha visto reflejada la disminución en cuanto al surgimiento de casos por cáncer y la manera de prevenirlo. Aunque otros países o regiones del mundo sí han conseguido reducir la cantidad de muertes por esta enfermedad. Elementos como la realización de una mamografía y el examen físico son instrumentos fundamentales e importantes en la detección temprana de este mal, “factores y barreras que explican por qué un porcentaje tan reducido de la población llega a la detección temprana son de la oferta y de la demanda. Destaca la falta de sensibilización de las mujeres ante este problema” (Knaul et al., 2009, p.139).

Los países Latinoamericanos enfrentan un gran reto en extender la detección temprana y reducir la proporción de casos detectados en fases tardías cuando la probabilidad de supervivencia es mucho más baja y los tratamientos requeridos son más caros e invasivos. Entre más tardío es el diagnóstico más costoso el tratamiento respectivo. (Knaul et al., 2009, p. 139)

A nivel mundial, existe un interés en común por la implementación de programas de tamizaje y tratamientos contra el cáncer de mama, todo esto para su detección oportuna, pero su

éxito va a depender de que el abordaje del mismo sea de manera multidisciplinaria y orientada en la modificación de las malas conductas de salud que perjudican a las personas, incentivando su detección desde la salud materna-infantil y reproductiva (Knaul et al., 2009, p.139). El rumbo integral que involucra los factores de causa y riesgo, prevención, detección y terapéutica médica es parte del abordaje que se le debe dar a esta enfermedad, “además del impacto en las mujeres y los hombres, las familias y las parejas que viven con la enfermedad” (Knaul et al., 2009, p.140).

Knaul et al. (2009, p.140) explican que el mensaje acerca de la prevención y erradicación de la enfermedad es indispensable, pues debe involucrar a todos y dentro de ellos a los hombres. “Los sistemas sociales, la familia, los sectores de salud y educación y las economías, tienen que aplicarse a la tarea de atenuar el impacto que el cáncer de mama pudiera tener a corto y largo plazo” (p.140). También se debe tener la certeza de que los beneficios que se busquen alcanzar están reflejando verdaderos resultados, donde se consideren “un trato más digno y servicios de salud de mayor calidad, sistemas de salud más eficaces y más equidad de género a nivel de la sociedad en su conjunto” (Knaul et al., 2009, p.140).

Datos internacionales indican que la incidencia de este tipo de neoplasia es de 30-39.9 casos por cada 100 000 habitantes en Costa Rica y en latinoamericanos, siendo mayor la incidencia con respecto a países de Norteamérica, Australia y Norte-oeste de Europa, donde la incidencia ronda 78-90 por cada 100 000 habitantes. Asimismo, una de las enfermedades que se considera como causa primaria y líder, en muertes de mujeres en países en vías de desarrollo, es el cáncer de mama, obteniendo el segundo lugar en países desarrollados (Soto, 2015, p. 799).

Dentro de la población costarricense el cáncer de mama es la causa más común de mortalidad en mujeres por neoplasia maligna, siendo este el 14.3% del total de muertes por cáncer en 2012; en varones tiene una mortalidad de 0.043%, con una relación de género 288:1. La provincia con mayor cantidad de defunciones es San José con 122 en 2012 respectivamente. A partir de la edad de 35 años la mortalidad en mujeres aumenta, ya que en menores a esta edad equivale al total en 2.08%, mientras que en mayores de 35 años es 97.9%. (Soto, 2015, p. 799)

Subtipos de cáncer de mama

“El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis inmunohistoquímico. Son necesarios factores pronósticos más precisos que ayuden en las decisiones terapéuticas” (Zepeda et al., 2008, p. 87). Los dos grupos principales en los que se clasifica el cáncer de mama obedecen a la presencia o ausencia del receptor de estrógeno RE (donde hay un RE+ y un RE-) y sus manifestaciones genéticas, pues el perfil de manifestación genética de estos tumores RE+ deja ver la existencia de dos subtipos y, al igual que los tumores RE-, presentan dos subtipos (Zepeda et al., 2008, p. 87).

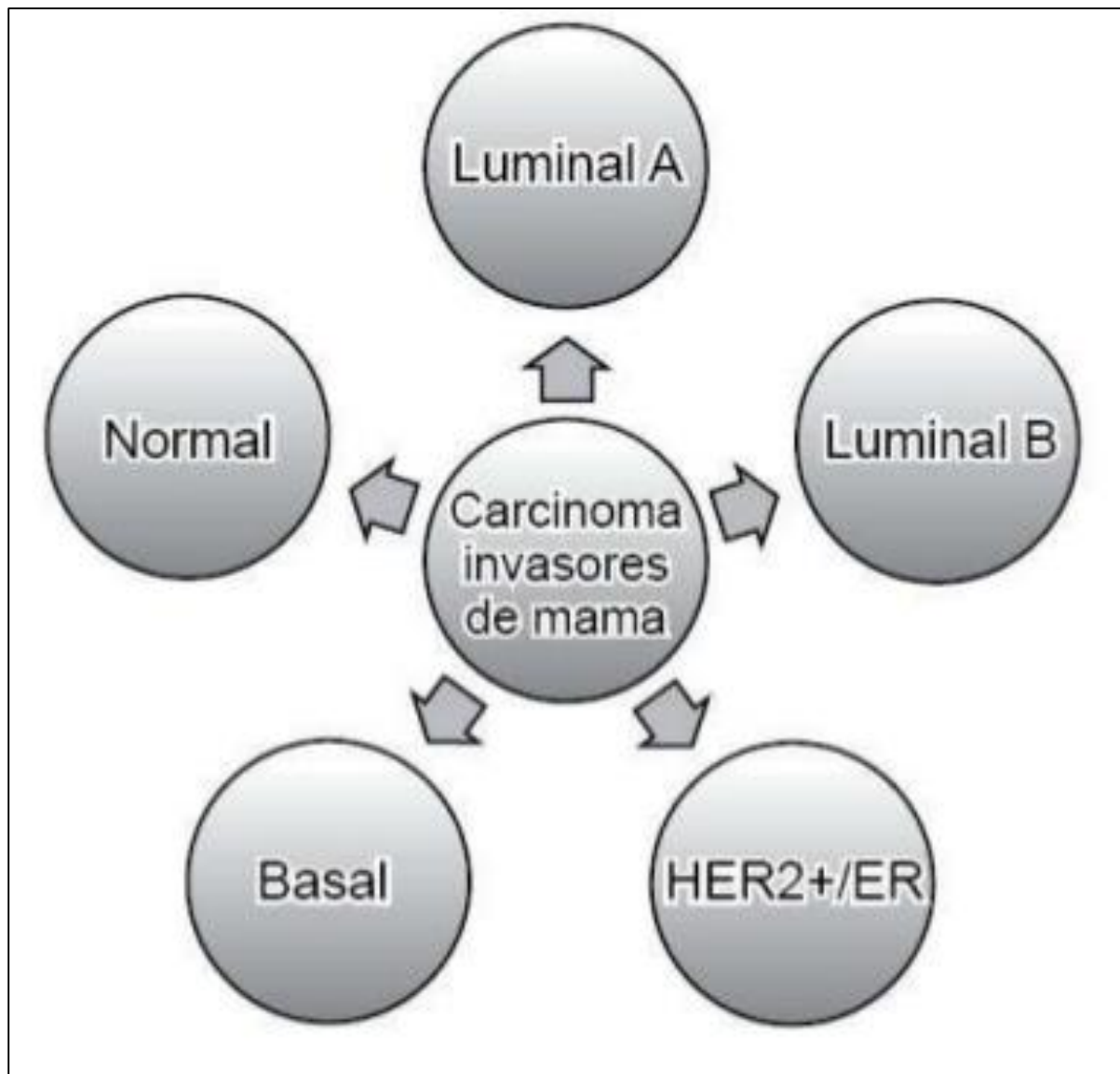
Dichos subtipos, tras la administración del tratamiento, presentan regresión de la enfermedad, aunque con un pronóstico poco prometedor. A través de esta categorización, se ha logrado observar “la relación entre los microarreglos de ADN y el comportamiento clínico de estos tumores, y se propone como una forma de identificar a los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades de adyuvancia” (Zepeda et al., 2008, p. 87).

Desde la perspectiva inmunohistoquímica, la neoplasia mamaria se ha analizado u clasificado de acuerdo con las cualidades que presenta el tumor y se divide en cuatro grupos importantes, donde se considera un elemento importante: la presencia o ausencia de receptores de estrógeno, fundamentales para poder establecer una categoría del cáncer y su correspondiente clasificación. Así, Uribe et al. (2010, p. 110) muestran la siguiente clasificación:

1. Tumores con receptores de estrógenos positivos: (Uribe et al 2010, p. 110).
 - a) LUMINAL A: receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos o negativos, c-erB-2 negativo. (Uribe et al 2010, p. 110).
 - b) LUMINAL B: receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos, c-erB-2 positivo. (Uribe et al 2010, p. 110).
2. Tumores con receptores de estrógeno negativos: (Uribe et al 2010, p. 110)
 - a) HER 2 NEU: receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos, c-erB-2 positivo. (Uribe et al 2010, p. 110)

- b) BASAL LIKE: receptores de estrógeno negativo, receptores de progesterona negativos, c-erB-2: negativo. (Uribe et al., 2010, p. 110)

Figura 3. Subtipos de carcinoma invasores de mama



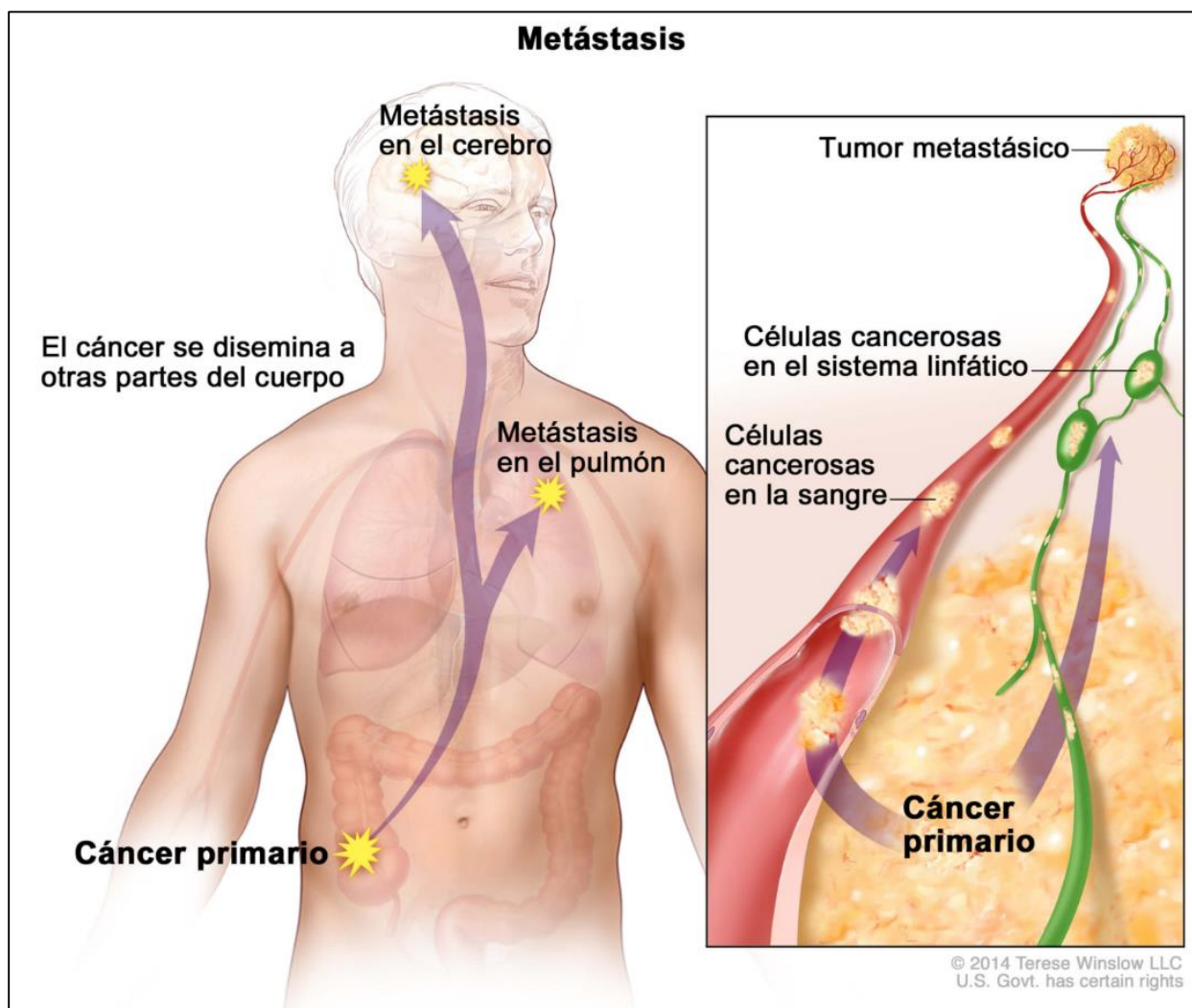
Fuente: Pérez (2014)

Metástasis

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI), en Estados Unidos, explica que, cuando se utiliza el término metástasis, se hace referencia a lo siguiente: “Las células cancerosas se separan del sitio donde se formaron inicialmente (cáncer primario), se desplazan por medio del sistema

vascular o linfático, y forman nuevos tumores (tumores metastásicos) en otras partes del cuerpo” (2015, párr.21- 22), mencionando también que “El cáncer metastásico tiene el mismo nombre y el mismo tipo de células cancerosas que el cáncer original o primario” (NCI, 2015, párr.21- 22); este fenómeno se ilustra de manera más gráfica en la figura 4 presentada a continuación:

Figura 4. Representación de una metástasis cancerosa a partir del tumor primario



Fuente: NCI, (2015).

Fisiopatología de las metástasis óseas

Se menciona que, el conocer acerca de “la fisiopatología básica de la enfermedad tumoral ósea, puede ayudar a entender la paliación de los síntomas ligados a los eventos adversos

secundarios a la reabsorción ósea” (García et al., 2014, citado por Segura, 2015, p. 4). Mediante la producción de las células proteolíticas, el tumor maligno primario va invadiendo el tejido celular normal adyacente, ofreciéndole a las células cancerígenas la oportunidad de acceder a la microcirculación y la neo vascularización de la zona (García et al., 2014, citado por Segura, 2015, p. 4).

Mediante la realización de experimentos, se ha logrado plantear un mecanismo diana, acerca de cómo la célula diana alcanza órganos concretos; donde, a nivel de pulmón y estromas de hueso, se libera una citoquina para que, de esta manera, las células cancerígenas de mama muestren un receptor específico. Para que estas células malignas puedan ser bloqueadas por medio de anticuerpos, deben presentar un receptor específico que cuente con la capacidad de detener la aparición de diseminaciones, lo que genera una ruta de investigación competente acerca del tema de las metástasis óseas (García et al., 2014, citado por Segura, 2015, p.4).

Un elemento importante para que se lleve a cabo la progresión de la diseminación ósea es la presencia de un microambiente, el cual se crea a partir de la reacción que se da entre las células cancerígenas y el hueso. Si se hace referencia al daño que se produce durante una diseminación de este tipo, se puede expresar que es habitualmente excesiva, en especial si la lesión se produce por activación de los osteoclastos. La hormona encargada de regular la actividad de los osteoclastos es la hormona paratiroidea, relacionada con el péptido PTHrP, la cual interviene en el proceso de la hipercalcemia (García et al., 2014, citado por Segura, 2015, p. 4).

Asimismo, se ha reconocido una serie de nuevas citoquinas, encargadas de regular la propagación y actividad de los osteoclastos, denominando a estas citoquinas sistemas RANKL. Lo que explica que, tras la invasión de células neoplásicas (TGF- β E IGFs), se ve aumentada la actividad osteolítica y la hipercalcemia (por lo general, se refiere a cáncer de mama y próstata) (García et al., 2014, citado por Segura, 2015, p. 4). Conocer todos estos procesos moleculares que intervienen en la producción de las diseminaciones óseas facilita el manejo terapéutico de estas y sus complicaciones. Dentro de los tratamientos que se proponen, se encuentra el de tipo médico, quirúrgico y radioterapéutico, para así “evitar la progresión de la enfermedad y/o

mejorar la calidad de vida del paciente” (Huisman, Van den Bosch, Wijlemans, Van Vulpen y Verkooijen, 2012, citados por Segura, 2015, p. 5).

Metástasis óseas y sus manifestaciones clínicas

Una de las diseminaciones que se pueden presentar al padecer cáncer de mama y a la que, de ahora en adelante, se hará referencia, son los casos de metástasis ósea, se abordará a través del estudio de la terapia farmacológica que se le puede dar u ofrecer a un paciente ante uno de los síntomas más difíciles y anteriormente mencionado: el dolor. Una de las terapias farmacológicas más utilizadas en pacientes con cáncer terminal ha sido el uso de los analgésicos opioides, pero con los años se han propuesto terapias nuevas, alternativas y eficaces, como el uso de los radiofármacos (Bader et al., 2010, pp. 1194,1232).

Exponen Centeno, Sanz, Vara y Bruera (2001, p. 100) que un tratamiento multidisciplinar es sumamente necesario en cuanto al abordaje de las manifestaciones clínicas de las metástasis óseas, debido a que una de las expresiones clínicas o síntoma con alta frecuencia de aparición ante las mismas es el dolor. Se propone que el manejo de este sea individualizado y de manera multidisciplinar y que el tratamiento terapéutico incluya, además, el uso de analgésicos, coadyuvantes, tratamientos oncológicos paliativos específicos (como, por ejemplo, la radioterapia paliativa contra el dolor) y bifosfonatos.

Dentro de las manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes con metástasis óseas, se pueden encontrar “dolor local, fracturas patológicas y aplastamientos vertebrales, con sus complicaciones mecánicas (síndrome de inestabilidad vertebral) o neurológicas (síndrome de compresión medular)” (Centeno et al., 2001, p. 101), así como anemia periférica. También se puede presentar, aunque no es tan común en esta condición de diseminación, la hipercalcemia tumoral (Centeno et al, 2001, p. 101).

Dentro de los cánceres que generan con mayor frecuencia diseminación hacia hueso, se encuentran los de mama, seguidos de los de próstata, tiroides, pulmón y riñón; dichas propagaciones se localizan preferentemente a nivel de columna vertebral, pelvis, fémur y

costillas. Su definición las describe como las diseminaciones celulares hematógicas y cancerígenas provenientes del tumor primario, aunque se desconoce el origen de los factores que hacen posible que estas células tengan preferencia por determinados órganos o tejidos (Centeno et al., 2001, p. 100-101).

Figura 5. Manifestaciones clínicas frecuentes en pacientes con metástasis óseas

<i>Síntoma o síndrome</i>
Dolor
Dolor óseo continuo
Dolor óseo con componente incidental
Dolor neuropático
Dolor mixto con componente neuropático
Disminución de movilidad
Fracturas patológicas
Aplastamientos vertebrales
Compresión de raíces nerviosas
Compresión de médula espinal
Deterioro global de estado general
Anemia por infiltración medular ósea
Hipercalcemia

Fuente: Centeno et al., (2001).

Tipos de metástasis óseas

Cuando se habla de metástasis óseas, estas pueden clasificarse en dos tipos: osteolíticas y osteoblásticas, donde las más frecuentes son las primeras (Ver figura 6). Según Vicent et al. (2006, p. 180), las metástasis osteolíticas son las más frecuentes y se han relacionado con factores provenientes de las células tumorales con acción directa sobre el microentorno celular o por medio de acción indirecta, impulsando la activación y liberación de agentes osteoclastogénicos.

En el caso de tratarse de un mieloma múltiple, se observa que las lesiones son estrictamente líticas, generadas por la actividad exagerada de los osteoclastos contiguos a las células cancerígenas, de manera que se inhibe completamente la formación de hueso. Pero, si se hace referencia a las metástasis osteoblásticas, estas son más frecuentes en el cáncer de próstata, aunque son detectadas de manera muy minoritaria en otros tipos de tumor. “La inducción de la formación de hueso ectópico y consiguiente osteoesclerosis constituye un fenómeno notable cuyos mecanismos son poco conocidos” (Vicent et al., 2006, p. 180).

Figura 6. Localización de las metástasis óseas

Foco primario	Tipo de lesión	Porcentaje de metástasis óseas
Mama	Lítica; también mixta; frecuentemente blástica	57-73%
Próstata	Generalmente blástica; en ocasiones lítica	57-84%
Pulmón	Lítica; también mixta; en ocasiones blástica	19-32%
Riñón	Invariablemente lítica	23-45%
Tiroides	Invariablemente lítica	19-50%
Cérvix uterino	Lítica o mixta; en ocasiones blástica	9-15%
Vejiga urinaria	Lítica; raramente blástica	13-26%
Recto	Lítica o mixta; raramente blástica	13%
Páncreas	Lítica o mixta; en ocasiones blástica	13%
Gástrico	Lítica o mixta; en ocasiones blástica	11%
Colon	Lítica o mixta; raramente blástica	9-11%
Ovario	Lítica; raramente blástica	9%

Fuente: Martínez et al., (2018, p. 914).

Terapia paliativa del dolor

Para entender bien qué es la terapia paliativa del dolor, sus características, importancia y demás acerca de las mismas, primeramente, se debe conocer el dolor como tal, las características de este síntoma y su fisiopatología.

¿Qué es el dolor?

Señalan Tabares et al. (2013, p. 41) que existen muchos síntomas cuando se presenta este tipo de enfermedad (cáncer de mama), pero uno de ellos es considerado el más angustiante y este es el dolor, por este motivo, se decide abordarlo de manera oportuna, precoz y efectiva,

implicando que se valoren con mucho cuidado y responsabilidad las decisiones terapéuticas que se vayan a administrar. En el primer simposio celebrado en 1973 por la Asociación Internacional sobre el Estudio del Dolor (IASP), en la ciudad de Washington, definen al dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión histórica presente o potencial, o descrita en términos de la misma” (Tabares et al., 2013, p.41).

Fisiopatología del dolor

El dolor se origina a partir de procesos que dañan o que, eventualmente, pueden generar daño en los tejidos, debido a la activación de estímulos nocivos, detectados por receptores específicos llamados nociceptores. Al referirse a la definición de nociceptor, esta indica que son aquellas fibras nerviosas celulares que se encuentran libres, “con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces posteriores, y terminan en las capas superficiales del asta posterior de la médula espinal. Los nociceptores se identifican como fibras C y A δ ” (Vanderah, 2007, p. 1).

A partir de la liberación de glutamato, sustancia P y el péptido del gen de calcitonina (CGRP) (todos los anteriores denominados neurotransmisores), se da mediante la neurotransmisión, por medio de la activación de la neurona de segundo orden, la activación que se lleva a cabo sobre su receptor específico. “La neurona de segundo orden cruza la médula espinal hacia el lado contralateral y asciende hacia el fascículo Espinotalámico hasta que llega al tálamo” (Vanderah, 2007, p. 1).

La neurona de segundo orden cruza la médula espinal hacia el lado contralateral y asciende hacia el fascículo Espinotalámico hasta que llega al tálamo. Desde aquí, se activa la neurona de tercer orden, viajando del tálamo a la corteza somatosensitiva, que permita la percepción del dolor. Debe mencionarse que, a nivel de la médula espinal, las neuronas de segundo orden producen una activación directa de las motoneuronas inferiores en la asta anterior de la médula espinal, provocando una retirada refleja del estímulo nocivo. De forma análoga, existen interneuronas a nivel de la médula espinal que modulan la información del dolor entrante. (Vanderah, 2007, p. 1)

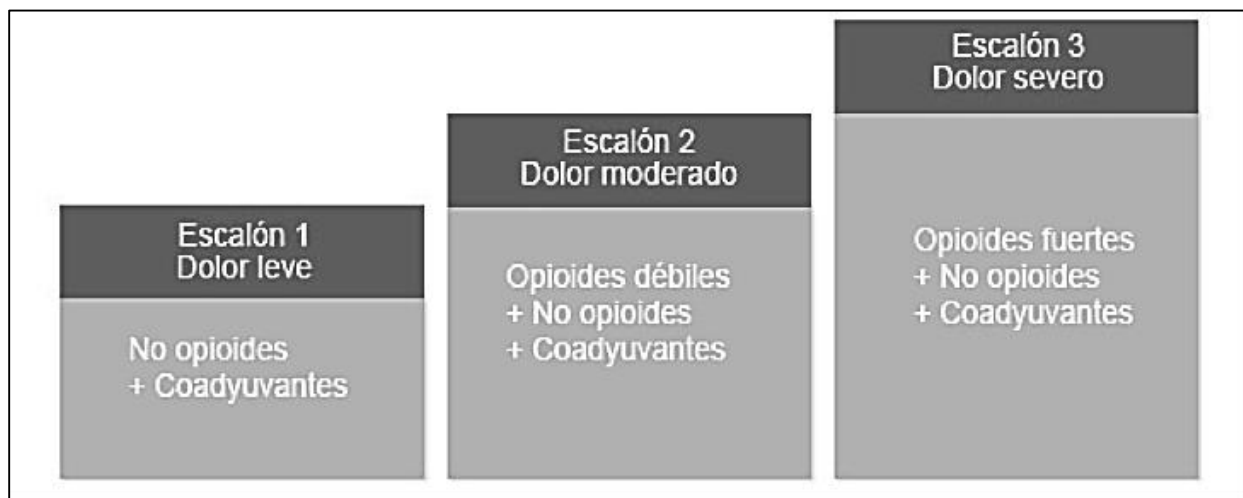
Escalera para el alivio del dolor

Una de las guías usualmente utilizadas para la clasificación con respecto al manejo del dolor en pacientes es la denominada *escalera para el alivio del dolor*. La Organización Mundial de la Salud (OMS) notifica que la clasificación de la intensidad del dolor se debe llevar a cabo por categorías según la gravedad, para así brindar la terapia analgésica más adecuada según su potencia. La escalera de evaluación para la intensidad del dolor que se utiliza es de tipo numérica (EVN) que va del 0 a 10. (NCI, 2017, párr. 9). “En esta escala, 0 indica ausencia de dolor, 1 a 3 indica dolor suave, 4 a 6 indica dolor moderado y 7 a 10 indica dolor intenso” (NCI, 2017, párr. 9).

El primer escalón propuesto por la OMS para tratamiento del dolor plantea que los analgésicos que se encuentran aquí como el acetaminofén, los AINE o algún analgésico coadyuvante, son para aliviar dolores de tipo suave; dentro del segundo escalón, se incluyen aquellos analgésicos (tramadol, acetaminofén con codeína, acetaminofén con hidrocodeína y acetaminofén con oxicodona) que sirvan para tratar el dolor leve o moderado y se administran en pacientes que ya han recibido los medicamentos del primer escalón. “En el escalón 3 se trata el dolor moderado a intenso con analgésicos fuertes. Los opioides del escalón 3 son morfina, hidromorfona, fentanilo, levorfanol, metadona, oximorfona y oxicodona” (NCI, 2017, párr. 10).

En un ensayo aleatorizado sin anonimato de una dosis baja de morfina versus opioides débiles para tratar el dolor moderado del cáncer, se indica que es aceptable eludir los opioides débiles y pasar directamente a los opioides fuertes (sustancias del escalón 3) para los pacientes con dolor de cáncer moderado, porque los pacientes asignados al azar al grupo de dosis bajas de morfina experimentaron una reducción más frecuente y mayor de la intensidad del dolor con una tolerancia buena similar y un efecto más rápido. (NCI, 2017, párr. 10)

Figura 7. Escalera analgésica de la OMS



Fuente: Diagnostrum. Vidal, (2016).

Cuidados paliativos

“El término “paliativo” deriva de pallium, palabra latina que significa “capa”, capote. Etimológicamente, significa proporcionar una capa para calentar a “los que pasan frío”, toda vez que no pueden más ser ayudados por la medicina curativa” (Pessini y Bertachini, 2006, p. 233). La esencia del concepto engloba alivio de síntomas, dolor y sufrimiento en los pacientes que sobrellevan las enfermedades de tipo crónico degenerativas o enfermedades en fase terminal. Los cuidados paliativos no dependen de la relación que el enfermo tenga con la institución de salud en donde se trata medicamente, estos cuidados van más allá, donde se trata al paciente en su casa, de ser necesario, o también en la unidad del centro de salud propuesta para dicho fin (Pessini y Bertachini, 2006, p.233).

El desarrollo que han presentado durante los últimos 10 años las unidades de cuidados paliativos en los sistemas de salud ha sido muy significativo, estos se pueden definir como el conjunto de pasos y actividades médico sociales, con el objetivo de garantizar calidad de vida a los pacientes y sus familias, durante el proceso de su enfermedad crónica avanzada y en estado terminal. Debido a esto, su mejoramiento ha sido de gran influencia, motivando a las instituciones de salud y servicios sociales a actuar en pro de un mejor final para el paciente (Tabares et al., 2013, p. 41).

Los pacientes que pertenecen a las unidades de cuidados paliativos son aquellos que necesitan de un tratamiento que aborde de manera diferenciada el dolor crónico, donde es de suma importancia conocer cómo y cuáles analgésicos se deben utilizar y, asimismo, identificar y aplicar la terapia preventiva correcta. Por todo lo anterior, nace la necesidad de valorar escrupulosamente la agresividad con respecto a las terapias farmacológicas utilizadas, aspecto indispensable para otorgar beneficios reales a las personas que los utilicen (Tabares et al., 2013, p. 41).

Importancia de los cuidados paliativos

En algún momento, cuando se hablaba de cuidados paliativos, se pensaba en que estos solo eran aplicables a personas que se encontraban en estado terminal de enfermedad, pero en la actualidad esto ha cambiado. Cuando un paciente es diagnosticado con una enfermedad progresiva, avanzada o incurable, es un candidato para ser partícipe desde el inicio de la misma, de los cuidados paliativos, por esta razón, la OMS da una definición de los mismos y define su objetivo primordial (Pessini y Bertachini, 2006, pp. 233, 234).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1990 estableció una definición para los cuidados paliativos, la cual describe a los cuidados paliativos como “el cuidado activo total de los pacientes cuya enfermedad no responde ya al tratamiento” (Pessini y Bertachini, 2006, p. 234)., considerada digna de admiración, ya que exige que el control de estos pacientes y su enfermedad tengan alta prioridad, brindándole la oportunidad al paciente de mejorar su calidad de vida y apoyar a su familia durante el proceso de la enfermedad (Pessini y Bertachini, 2006, p. 234).

El objetivo de la OMS al dar esta definición acerca de los cuidados paliativos era reconocer que el paciente es lo más importante, su calidad de vida, resaltando así “la naturaleza múltiple de la condición humana” (Pessini y Bertachini, 2006, p. 234). También, esta misma organización en 1998 se encargó de dar una definición a los cuidados paliativos enfocados en niños y familiares, aplicando estos elementos a otras enfermedades pediátricas crónicas. “Esta

misma organización internacional redefinió en 2002 el concepto acentuando la prevención del sufrimiento” (Pessini y Bertachini, 2006, p. 234).

Los autores Pessini y Bertachini (2006), dentro de los principios base de los cuidados paliativos, exponen los siguientes:

- Conseguir el control del dolor es uno de los objetivos más importantes, evaluar sigilosamente a cada paciente, su historia, brindando atención personalizada y el acceso inmediato a los servicios de salud y los medicamentos que necesiten, como lo son los analgésicos opioides (Pessini y Bertachini, 2006, p. 234).
- Facilitan y conciben el proceso de muerte como una situación normal, por lo que se enfocan en ayudar al paciente a sentirse capaz, apoyado y querido durante este proceso tan difícil, regalando calidad de vida hasta el día en que mueran. Asimismo, abarca los ámbitos, físico, psicológico y espiritual (Pessini y Bertachini, 2006, p.235).
- No buscan prolongar la vida de un paciente de manera no natural, ni obliga a los médicos o incluso al mismo paciente a terapias frívolas o extremadamente costosas, por cuanto un paciente puede rechazar un tratamiento. “Específicamente, la eutanasia y el suicidio asistido no se incluyen en ninguna definición de estos cuidados” (Pessini y Bertachini, 2006, p.235).
- Apoyan y orientan a los familiares del enfermo a lo largo del proceso de duelo, el cual inicia desde antes de la muerte del paciente. “La familia es una unidad de cuidados y, por eso, las dudas y dificultades de sus miembros deben ser identificadas y atendidas” (Pessini y Bertachini, 2006, p.235).
- Abordan al paciente de maneja multidisciplinar, cada unidad de cuidados paliativos debe demandar trabajo en equipo. “Aunque el equipo central consiste en un médico, una enfermera y un asistente social, es importante contar con un equipo más grande de profesionales del área médica: fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, entre otros” (Pessini y Bertachini, 2006, p.235).
- “Buscan mejorar la calidad de vida, concepto que sólo puede ser definido por la persona enferma y que se puede modificar perceptiblemente en el curso del tiempo” (Pessini y Bertachini, 2006, p.236).

- Se ofrece el servicio de cuidados paliativos a los pacientes desde el inicio de la enfermedad, encontrándose profundamente integrados a los servicios de salud que brindan los hospitales u otras instituciones de la comunidad.

Por todo lo anterior, se puede afirmar que los cuidados paliativos son de suma importancia para los pacientes y su entorno durante los momentos difíciles de la enfermedad, ya que, “este hecho implica la necesidad de valorar cuidadosamente la agresividad en las decisiones terapéuticas y el beneficio esperado, comprendiendo que unas horas de dolor en un paciente terminal suponen un gran sufrimiento, añadido a la propia situación de terminalidad” (Tabares et al., 2013, p. 41).

Beneficios de los cuidados paliativos

Dentro de los beneficios del cuidado paliativo expuestos por National Institute of Nursing Research (NINR) (2012), citado por Delgado (2017, p. 24) en su tesis, evidencia que:

Los diferentes beneficios de los cuidados paliativos en pacientes terminales demuestran que los pacientes que reciben este tipo de cuidados dicen tener una mejoría en aspectos como:

- El dolor y otros síntomas apremiantes, como las náuseas o problemas para respirar.
- La comunicación con sus proveedores de atención en salud y familiares.
- El apoyo emocional. (Delgado, 2017, p. 25)

Otros estudios también demuestran que los cuidados paliativos:

- Aseguran que la atención se concentre más con los deseos del paciente.
- Satisfacen las necesidades emocionales y espirituales de los pacientes. (Delgado, 2017, p. 25)

Rol del farmacéutico dentro de los cuidados paliativos: Atención farmacéutica en los pacientes oncológicos

El aporte que genera la presencia y conocimientos de un farmacéutico dentro de las diferentes unidades de salud es de suma importancia, ya que este profesional ayuda, apoya y orienta tanto al médico como a los enfermeros, pacientes y la familia del enfermo. Este profesional ofrece al paciente nuevos instrumentos de terapia farmacológica, divisando el proceso de medicación, prescripción y administración del tratamiento (Cariqueo, 2014, párr. 1). Por lo tanto, su importancia radica en la identificación de aquellos pacientes que presentan situaciones de enfermedades complejas, donde se presentan aspectos de polifarmacia, insuficiencia renal o hepática y hospitalizaciones prolongadas, entre otros, para así lograr la prevención y colaboración en el manejo de los problemas que puedan relacionarse con medicamentos (Cariqueo, 2014, párr. 5).

El cometido como tal de la carrera en Farmacia se enfoca en diferentes áreas, como la enseñanza, la investigación aportando en el campo de la actualización de estos profesionales, atención farmacéutica para con el paciente, teniendo como función la guía terapéutica en pacientes que se encuentran hospitalizados y en la comunidad. Cuba es uno de los países que, en cuanto a la incorporación de profesionales en farmacia, esta es escasa, estos profesionales no son tomados en cuenta en el trabajo de atención farmacéutica, “avalado por las escasas publicaciones relacionadas con el ejercicio de la atención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico” (Arbesú, 2017, párr. 1).

Está comprobado que la intervención farmacéutica y su relación directa con los pacientes favorecen la obtención de resultados positivos en cuanto a la salud, seguimiento y abordaje terapéutico, también se ve favorecida la disminución de efectos secundarios; elementos que suman calidad de vida, disminución de la morbilidad y mortalidad de las personas. Por lo tanto, la vigilancia farmacéutica instaurada en los servicios de salud “contribuye a mejorar la calidad asistencial y la relación coste/efectividad, razón por la cual los procesos en los servicios farmacéuticos orientados a los pacientes constituyen en estos momentos la principal misión de la profesión” (Arbesú, 2017, párr. 2).

A pesar de la importancia que tiene el actuar del farmacéutico dentro de la atención primaria de salud, no se debe olvidar que el responsable de la prescripción de medicamentos es el médico, “mientras que constituye una responsabilidad de la profesión farmacéutica el acto de dispensar al paciente los medicamentos, garantizando la efectividad y seguridad de la farmacoterapia prescrita” (Arbesú, 2017, párr. 3). No obstante, en Costa Rica el despacho de los fármacos prevalece por sobre la dispensación (Arbesú, 2017, párr. 3).

A mitad del siglo XX nace la atención farmacéutica, generándose una nueva perspectiva dentro del trabajo farmacéutico, estableciéndose como una responsabilidad más de la profesión dentro de los servicios de salud. “En esto se involucran una variedad de servicios y de funciones, algunos nuevos para la farmacia, tales como la atención personalizada a la problemática de salud relacionada con los medicamentos que tiene un paciente individual” (Arbesú, 2017, párr. 3). Por lo tanto, la atención farmacéutica abarca la responsabilidad estricta con el individuo. A nivel hospitalario, en países como Estados Unidos, Canadá y algunos de Europa, se promueve el trabajo en equipo y contiguo, entre las partes humanas que conforman estas áreas de salud, con el fin de dar solución a las necesidades de las personas en el ámbito de la farmacia (Arbesú, 2017, párr. 3).

La "atención farmacéutica basada en la población" utiliza datos demográficos y epidemiológicos para establecer formularios o listados de medicamentos, además de desarrollar y monitorear políticas farmacéuticas; desarrollar y gestionar redes farmacéuticas; preparar y analizar informes sobre utilización/coste de medicamentos; llevar a cabo revisiones sobre utilización de medicamentos y; enseña a los proveedores de políticas sobre medicamentos y de procedimientos. Por otro lado, la "atención farmacéutica a individuos atendidos en la comunidad y a nivel hospitalario" resulta un beneficio, partiendo desde la base misma del problema; de forma general, se puede brindar atención farmacéutica a todos los pacientes que visiten un servicio farmacéutico, además de grupos de poblaciones seleccionadas, tales como poblaciones de riesgo (tercera edad, niños, pacientes con VIH, pacientes oncológicos y otros). (Arbesú, 2017, párr. 4)

Además, se sabe que la aparición de cánceres en la población ocupa uno de los primeros lugares como responsables de muerte, presentándose cada día un aumento en el descubrimiento de nuevos casos; razón por la cual se vuelve importante que los farmacéuticos se incluyan en la parte asistencial de los cuidados del enfermo de cáncer, dentro “de las áreas de salud o que se atienden en las instituciones en las que prestan sus servicios” (Arbesú, 2017, párr. 6).

A nivel de farmacia comunitaria, el desempeño que tiene el farmacéutico le permite establecer una función importante, no solo en proveer y supervisar los medicamentos, sino con su participación activa durante el proceso de prescripción/dispensación/administración/paciente y su adherencia al tratamiento, integrándose activamente al equipo de oncología del área de salud, interviniendo, además, en el manejo de las complicaciones a los tratamientos oncológicos específicos (Arbesú, 2017, párr. 11).

En cambio, a nivel de atención primaria, el manejo que se les da a los pacientes es ambulatorio, “orienta en la prevención de los factores de riesgo del cáncer, mientras que durante el transcurso de su enfermedad oncológica se le atiende en los periodos entre tratamientos o cuando sean requeridos aplicar los cuidados paliativos” (Arbesú, 2017, párr. 10). Por todo lo anterior, el profesional en Farmacia se convierte en un experto de suma importancia dentro de los servicios de salud. Se necesita dar reconocimiento a la atención farmacéutica como un componente clave en el ejercicio de sus funciones, garantizando así una serie de beneficios, transformándose “en nuevas facetas de ayuda a los pacientes oncológicos y sus cuidadores, relacionadas con la utilización de medicamentos y como parte en la toma de decisiones clínicas” (Arbesú, 2017, párr. 12).

Puede ayudar a los pacientes informados —a través de bibliografía no siempre confiable— ofreciéndoles información relevante e imparcial basada en las pruebas y señalándoles las fuentes fiables, en el asesoramiento y la prevención de la enfermedad, y en los cambios y modificación del estilo de vida, además establecer los vínculos interdisciplinarios y fomentar la colaboración con otros profesionales de la asistencia sanitaria, para definir metas comunes e intervenciones sobre el paciente, ofreciendo orientación sobre cómo indicar y administrar los medicamentos, qué optimizará los

resultados y reducirá el número de acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos, disminuirá la cantidad de medicamentos desperdiciados y mejorará la adherencia al tratamiento médico. (Arbesú, 2017, párr. 12)

También se insta a los entes rectores de salud a apreciar, estimar y apoyar la labor tan importante que hay detrás de un profesional en Farmacia, recordando que estos son los especialistas en medicamentos, logrando que se efectúen los “cuatro principios básicos para la garantía de calidad en la asistencia sanitaria: centrarse en el cliente/paciente; los sistemas y procesos; las medidas y, el trabajo en equipo” (Arbesú, 2017, párr. 13). No obstante, se debe cambiar el pensamiento anterior sobre la atención farmacéutica para así dar paso a una atención que exija excelencia, calidad, constancia, ejemplo y orgullo dentro del sistema Nacional de Salud (Arbesú, 2017, párr. 13).

Medicina nuclear

Según Radiological Society of North America (RSNA) (2016, párr. 3), una de las subespecialidades en el ámbito de las imágenes médicas es la medicina nuclear. La medicina nuclear utiliza pequeñas cantidades de material radiactivo, con el fin de diagnosticar, identificar y tratar una enfermedad, dentro de las patologías que comúnmente se atienden en la sección de medicina nuclear, se encuentran los diferentes tipos de cánceres, así como “enfermedades cardíacas, gastrointestinales, endocrinas, desórdenes neurológicos, y otras anomalías dentro del cuerpo” (RSNA, 2016, párr. 3).

“Debido a que los procedimientos de medicina nuclear pueden detectar actividades moleculares dentro del cuerpo, ofrecen la posibilidad de identificar enfermedades en sus etapas tempranas, como así también las respuestas inmediatas de los pacientes a las intervenciones terapéuticas” (RSNA, 2016, párr. 3).

Radiosondas es el nombre que se le da a los materiales que se utilizan en medicina nuclear y estos se inyectan en pequeñas cantidades directamente en el torrente sanguíneo, aunque también pueden ser inhaladas o tragadas. La radiosonda, al viajar por el área explorada, va

emitiendo energía en forma de rayos gamma, los cuales se detectan a través de una cámara especial que se encuentra conectada a una computadora, la cual recrea las imágenes del interior del organismo. “La medicina nuclear proporciona información única que generalmente no se puede obtener utilizando otros procedimientos de toma de imágenes y ofrece la posibilidad de identificar enfermedades en sus etapas tempranas” (RSNA, 2016, párr. 1).

Beneficios de la medicina nuclear

Algunos de los beneficios de la medicina nuclear expuestos por la Radiological Society of North America (RSNA) (2016) son los siguientes:

- A través de los exámenes que se realizan gracias a la medicina nuclear, se permite analizar la situación de un paciente ante determinada enfermedad, debido a que brinda información tanto de la función como de la estructura anatómica del organismo, los cuales habitualmente son difíciles o imposibles de obtener al usar otros mecanismos de diagnóstico por imágenes. (RSNA, 2016, párr. 62)
- Se ve facilitada la obtención de datos importantes para realizar diagnósticos y así poder seleccionar el correcto y más adecuado abordaje terapéutico de una enfermedad. (RSNA, 2016, párr. 62)
- “Es menos costosa y puede rendir información más precisa que la cirugía exploratoria” (RSNA, 2016, párr. 62).
- Brinda la oportunidad de detectar en estadios tempranos de alguna enfermedad, incluso hasta antes de que surjan los síntomas o irregularidades, todo en comparación con otros métodos de diagnóstico. (RSNA, 2016, párr. 62)
- El uso de una biopsia quirúrgica se ve desplazada por la medicina nuclear, ya que consigue revelar con gran exactitud si una lesión es de origen benigno o maligno e indicar cuál es la mejor zona para realizar la biopsia. (RSNA, 2016, párr.62)
- “Las exploraciones por PET podrían proveer información adicional que se utiliza para el planeamiento de la radioterapia” (RSNA, 2016, párr.62).

Riesgos de la medicina nuclear

Algunos de los riesgos de la medicina nuclear expuestos por la Radiological Society of North America (RSNA) (2016) son los siguientes:

- Existe exposición del paciente a radiación emitida por el uso de radiosondas tras la utilización de la medicina nuclear con fin diagnóstico, aunque no producen daño al paciente, ya que se valora el factor beneficio/riesgo (RSNA, 2016, párr.63).
- Generan reacciones adversas, debido a la exposición, aunque sea en bajas dosis y se ha comprobado que todas se revierten rápidamente (RSNA, 2016, párr.63).
- Antes de iniciar cualquier terapia con medicina nuclear, se le notificará al paciente los posibles riesgos contra los beneficios que se obtienen o no tras el uso de estos tratamientos, el paciente puede aclarar en ese momento todas las dudas que le surjan (RSNA, 2016, párr.63).
- Con poca frecuencia se muestran alergias tras el primer uso de radiofármacos, en caso de presentar alguna, reportarla con el personal de medicina nuclear (RSNA, 2016, párr.63).
- Puede aparecer enrojecimiento de la zona o dolor leve tras inyección de la radiosonda (RSNA, 2016, párr.63).
- En caso de estar embarazada o en periodo de lactancia, comunicarlo justo antes de recibir el tratamiento (RSNA, 2016, párr.63).

Tratamiento con radiofármacos

En la última década, los avances y progresos con respecto al tema de los radionúcleos han ido en aumento, “para terapia como de moléculas carrier” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. 11).. Los radiofármacos terapéuticos se han utilizado en la terapia paliativa contra el dolor producido por las metástasis óseas; estas diseminaciones óseas presentan un desarrollo del 50 % en enfermos con cáncer de mama o de próstata y los resultados que se han obtenido en estos pacientes al utilizar la terapia con radiofármacos han sido exitosos, aliviando en un 40 % a 80 %, en ciclos que van de semanas a meses (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. 11).

Antes de hacer referencia a los tratamientos con radiofármacos, se debe entender qué es un radiofármaco y sus generalidades. Un radiofármaco es aquel que se define como “un compuesto radiactivo utilizado para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades” (Chain e Illanes, 2015, p. 7). En Argentina, cerca de un 5 % de los radiofármacos son utilizados para terapia y el restante 95 % son utilizados para el diagnóstico. Dependiendo de la utilización, así va a ser el resultado que se busca obtener, por ejemplo, en el caso de ser usado para terapia, se aprovechan todas las características exterminadoras que la radiación pueda producir sobre un tejido, pero, cuando el propósito es para el diagnóstico, se aprovechan todas las cualidades emisoras de los radioisótopos para detectarlos a distancia (Chain e Illanes, 2015, p. 7).

Todo medicamento que tenga como fin ser administrado a seres humanos debe contar con rigurosos controles de calidad, en el caso de los radiofármacos, estos deben contar con dichos controles. Estos deben ser estériles y libres de pirógenos, la producción de los mismos debe seguir las normativas expuestas por la Autoridad Regulatoria Nuclear (institución que fiscaliza y regulariza las actividades nucleares) y Farmacopea Argentina (Chain e Illanes, 2015, p. 7).

Según Chain e Illanes (2015, p. 7), los radiofármacos como tales no se consideran medicamentos que poseen efecto farmacológico que se pueda medir, pero, que sí pueden presentar interacciones farmacológicas con fármacos que esté recibiendo el paciente o vaya a recibir. En muchos de los casos, la actividad nuclear de un radiofármaco administrado se va a encontrar afectada de manera significativa por los tratamientos farmacológicos utilizados. “Dado que las metástasis están frecuentemente diseminadas, la radioterapia sistémica con radiofármacos es la mejor elección dado que provee alivio del dolor, duradero, y con mínimos efectos adversos; de igual forma, pueden presentarse alteraciones reversibles de la fórmula sanguínea” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. 11).

Dentro de los métodos que involucran radiaciones, la radioterapia externa ha demostrado efectividad en el alivio del dolor, pero su aplicación está limitada al tratamiento localizado cuando hay pocos sitios específicamente comprometidos con metástasis, dado que un tratamiento más extensivo produce efectos adversos tales como náuseas y vómitos. Por otra parte, su aplicación en tórax y abdomen debido a la presencia de órganos

altamente sensibles a las radiaciones que podrían afectarse, se encuentra limitada. (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. 11).

Radiofármacos usados en la terapia paliativa del dolor y sus características

Verdera y Gómez de Castiglia (2009, p. xviii) indican que dentro de las características que se deben tomar en cuenta a la hora de utilizar un radiofármaco en la terapia paliativa del dolor, se encuentran las siguientes:

1. Alta afinidad por el tejido óseo afectado y permanencia en el mismo (Verdera y Gomes de Castiglia, 2009, p. xviii, párr.4).
2. Emisor beta o emisor de electrones (Verdera y Gomes de Castiglia, 2009, p. xviii, párr.4).
3. Energía suficiente para llegar a las células responsables del dolor.
4. Período de semidesintegración suficientemente largo para producir una dosis de radiación que destruya o dañe irreversiblemente las células afectadas (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xviii).
5. El mecanismo de acción de estos radiofármacos terapéuticos está vinculado a su afinidad por el tejido óseo maduro (hidroxiapatita), con particular afinidad por regiones con actividad osteoblástica donde el fosfato de calcio amorfo está siendo depositado; como lo son las zonas circundantes a las metástasis. Estos sitios de captación pueden ser identificados y localizados por radiofármacos de diagnóstico óseo como el ^{99m}Tc -MDP y el ^{99m}Tc -HEDP lo que orienta el tratamiento (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xviii, párr. 5).

Tabla 1. Radiofármacos disponibles para la terapia paliativa del dolor óseo.

Radiofármacos	^{32}P -Fosfato de Sodio
	^{89}Sr -Cloruro de Estroncio
	^{186}Re -HEDP
	^{188}Re -HEDP
	^{153}Sm -EDTMP
	^{177}Lu -EDTMP
	$^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA

Fuente: Verdera y Gómez de Castiglia, (2009).

La elección del radiofármaco se basa en la vida media física deseada; la extensión de la enfermedad metastásica; el tamaño de las lesiones (en relación con el rango del radionucléido); la reserva medular y, la disponibilidad y el costo del radiofármaco. (IAEA, 2008, p. 44).

Mecanismo de acción y efectos secundarios de los radiofármacos usados en la paliación del dolor de las metástasis óseas

^{32}P -Fosfato de sodio.

Este radiofármaco se encuentra dentro de los primeros radiofármacos usados para la terapia antiálgica de las metástasis óseas. Su efectividad en cuanto al alivio del dolor se encuentra entre un 60 % y 90 %, aunque se ha discontinuado su uso, debido a que es uno de los radiofármacos que, por su mecanismo de acción, interviene en muchos procesos metabólicos,

dentro de los cuales se encuentra la alteración del proceso hematopoyético, causando mielosupresión significativa (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix).

Dentro de las características de este radiofármaco, según Verdera y Gómez de Castiglia (2009), se encuentran:

- La mielosupresión que se da al utilizarlo, es mayor en comparación que el ^{89}Sr -Cloruro de estroncio (Verdera y Gomes de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 1).
- Su aspecto es transparente e incoloro (Verdera y Gomes de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 1).
- Presenta unos valores de pH entre 5.0-6.0 (Verdera y Gomes de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 1).
- Su administración se puede realizar por vía parenteral y oral (Verdera y Gomes de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 1).
- El inicio de acción para el alivio del dolor se da entre 5 y 14 días posteriores a su administración (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 1).

^{89}Sr -Cloruro de estroncio (^{89}Sr - SrCl_2).

El mecanismo de acción de este radiofármaco es parecido al del calcio a nivel del sistema óseo, ya que se lleva a cabo en las zonas de actividad osteogénica; estos sitios se caracterizan por presencia de inestabilidad ósea, como en el caso de las metástasis óseas del cáncer de mama. Cerca del 70 % de este fármaco se almacena en hueso, eliminándose dos tercios de dosis a través de la orina y un tercio de la dosis por las heces (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 5).

Dentro de las características de este radiofármaco, Verdera y Gómez de Castiglia (2009) mencionan las siguientes:

- Es una solución estéril. (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 2).

- Se administra a través de infusión intravenosa continua durante 1 a 2 minutos en una dosis de 40 a 60 uCi/kg (1.48 a 2.22 MBq/kg) (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 2).
- Su concentración es de 1mCi/mL lo que equivale a 37MBq/mL (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 2).
- En caso de volver a administrar una nueva dosis, se debe esperar al menos 90 días y no menos (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 2).
- La analgesia aparece entre la primer y tercer semana luego de su administración (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 2).
- El efecto analgésico dura entre 4 a 6 meses (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 2).
- Los niveles de plaquetas deben ser de al menos 60000 o mayor y los leucocitos deben de ser mayores a 2400 (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 3).
- Se desaconseja el uso de este radiofármaco en enfermos que hayan sido expuestos de manera reciente a la quimioterapia, ya que puede inducir a una intoxicación (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 3).
- No hay caída de cabello, ni nauseas o vómitos (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 4).

El alivio del dolor está en un rango de 60 a 85% y el grado de alivio es independiente de la actividad (rango de 1 a 10mCi; 37 a 370MBq) por lo que no se evidencia una relación dosis-respuesta, según una revisión realizada por Serafini. En un bajo porcentaje de los pacientes se produce un incremento del dolor en los primeros días después del tratamiento, que se calma con analgésicos que no produzcan efectos sobre la coagulación. (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 4)

153Sm-Etilendiaminotetrametilenfosfonato (153Sm-EDTMP).

Algunas de las cualidades que caracterizan a este radiofármaco son, según Verdera y Gómez de Castiglia (2009):

- Es una solución acuosa inyectable, estéril, que no tiene color y si lo presenta es levemente ámbar (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).
- Su administración es por vía intravenosa (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx, párr. 7).
- El pH adecuado de esta solución se debe de encontrar en un rango entre 7.0 a 8.5 (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx, párr. 7).
- Debe de mantenerse bajo frío, ya que, su duración depende del mismo, en donde “su estabilidad es de 48 horas (congelado) o de 8 horas una vez descongelado” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx, párr. 7).
- Al ser emisor beta y gamma, este radiofármaco es de mucha utilidad, ya que no solo actúa como analgésico, sino que se puede seguir su ubicación dentro del organismo tras su administración (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx, párr. 7).
- Este radiofármaco se nomina como uno de los que produce una radiación intensa para paliar el dolor en un lapso corto de irradiación, sumándole que su ciclo de semidesintegración es de 46.3 horas, produciendo “un alivio más rápido del dolor y un menor daño a médula ósea” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx, párr. 7).
- Su eliminación luego de ser administrada inicia entre las 4 a 6 horas posteriores.
- Su función es desarrollada a nivel de superficie ósea y la mielotoxicidad que produce se compara con la del $^{89}\text{SrCl}_2$ (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xix, párr. 8).

^{177}Lu - Etilendiaminotetrametilenfosfonato (^{177}Lu - EDTMP).

Según Verdera y Gómez de Castiglia (2009), algunas características de este radiofármaco son:

- Emisor beta. (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).
- El lapso en el que se desintegra este radiofármaco es mayor al compararlo con el ^{153}Sm . (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).
- Aún se encuentra bajo investigación, con el objetivo de calificar y estudiar mejor su eficacia terapéutica en la paliación del dolor metastásico óseo. (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).

186Re-Hidroxi-etilendisodiofosfonato (186Re-HEDP) y 188Re-Hidroxi-etilendisodiofosfonato (188Re-HEDP).

Estos radiofármacos se consideran con mucho potencial, debido a una característica especial que poseen y es “la posibilidad de marcar con ellos diversos fosfonatos” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx). Asimismo, el 188Re presenta una característica añadida, la cual consiste en la obtención de 188Tungsteno/188Renio en un laboratorio, a partir del uso de un kit, “que permite la elución de soluciones de 188Reperrenato” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx). “Se han desarrollado kits para la preparación del radiofármaco, de marcación sencilla y con elevada pureza radioquímica, por lo que no se requiere purificación” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).

Tras la realización de un estudio clínico utilizando el radiofármaco 186Re-HEDP, se obtuvo como respuesta que “un 77% de respuesta después de una única dosis de 34mCi (1258 MBq) con una reducción del dolor del 60%” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx). El tiempo que tardan estos radiofármacos en desintegrarse es de 89 horas para el 186Re-HEDP y de 17 horas para el 188Re-HEDP, los cuales se consideran cortos, considerándose la posibilidad de administrar segundas o terceras dosis de estos (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).

No obstante, también se llevaron a cabo estudios clínicos con el 188Re-HEDP, pero en este caso se administraron dosis múltiples, con bajos y altos niveles de dosis (en orden respectivo 35 mCi y 60 mCi), para así evaluar la “seguridad y confiabilidad en el empleo de estos esquemas” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx), donde se obtuvo como resultado que, un 78 % aproximadamente de los sujetos en estudio, referenciaron una mengua del 60 % del síntoma doloroso. No se evidenciaron desigualdades significativas en cuanto al empleo de dosis únicas o múltiples en los enfermos, resaltando que las dosis administradas fueron bien asimiladas (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).

^{117m}Sn -Ácido Dietilentriaminopentaacético (^{117m}Sn -DTPA).

Este radiofármaco se encuentra en estudio, se ha verificado que posee alta captación y retención en hueso, pero, para poder determinar su papel exacto, se deben llevar a cabo estudios doble ciego para comprobar su papel dentro de la paliación del dolor en las diseminaciones óseas (Krishnamurthy et al., 2017). “El estudio comparativo de ^{117m}Sn -DTPA y ^{32}P -Fosfato en estudios en animales muestra una ventaja terapéutica de 8 a 1 a favor del primero” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).

La determinación de la energía interna que produce este radiofármaco permite apreciar la relación de la presencia de dosis a nivel de hueso y médula espinal, contribuyendo en la minimización de la mielosupresión. El mecanismo de acción de este radiofármaco consiste en una reacción de dispersión elástica neutrónica por transmisión isométrica sobre el ^{117}Sn con una energía de 159 keV (electronvoltios) (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).

Un estudio clínico que incluye cinco grupos de pacientes tratados con un amplio rango de actividades (71 a 286 uCi/kg; 2.63 a 10.58MBq/kg) muestra un alivio del dolor de 75% en 40 pacientes tratados. No parece haber una relación dosis-respuesta si bien se alcanza más rápidamente el alivio del dolor con las dosis mayores. (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009, p. xx).

Tabla 2. Efectividad de la terapia ósea con radiofármacos

Paliativo del dolor	Respuesta global	Respuesta completa	Tiempo que media hasta la respuesta	Duración de la respuesta
³² P-Fosfato de Sodio	50-87%	20%	5-14días	2 a 4 meses
⁸⁹ Sr-Cloruro de Estroncio	45-90%	10-22%	2 a 4 semanas	3 a 6 meses
¹⁸⁶ Re-HEDP	50-92%	20%	2 a 7 días	2 a 4 meses
¹⁸⁸ Re-HEDP	64-77%	22-26%	2 a 7 días	2 a 6 meses
¹⁵³ Sm-EDTMP	65-80%	No indica	2 a 7 días	2 a 4 meses
^{117m} Sn-DTPA	60-83%	30	2 a 4 semanas	No indica

Fuente: AIEA, (2008, p. 47).

Administración del agente y dosis recomendada

Se recomienda tomar en cuenta que, a la hora de administrar una dosis de radiofármaco, es importante no inyectar el mismo de forma directa en la vena, sino mediante una vía intravenosa continua, con el fin de evitar una extravasación o poder retirar y suspender el tratamiento en caso de una reacción adversa. “Las dosis recomendadas para el uso terapéutico de los distintos agentes con afinidad ósea son” (AIEA, 2008, p. 46):

- P-32-ortofosfato: 450 MBq; retratamiento no antes de 3 meses.
- Sr-89-cloruro: 148 MBq; retratamiento no antes de 3 meses.
- Re-186-HEDP: 1,4 GBq; retratamiento no antes de 2 meses.
- Re-188-HEDP: 2,5-3,3 GBq; no se ha determinado el intervalo de retratamiento.
- Sm-153-EDTMP: 37 MBq/kg; retratamiento no antes de 2 meses.

- Sn-117m-DTPA: 2-10 MBq/kg; retratamiento no antes de 2 meses. (AIEA, 2008, p. 46)

Uso de radiofármacos en Costa Rica

En Costa Rica, en uno de los hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS, Hospital México), se implementó como parte de un tratamiento novedoso, la terapia nuclear con radiofármacos para disminuir el dolor en pacientes con cáncer metastásico óseo. “Las metástasis óseas son una complicación frecuente en pacientes con cáncer y el dolor óseo además aumenta con los movimientos y a la presión, limitando la autonomía del enfermo y su calidad de vida” (Blanco, 2015, p. 1).

El doctor Erasmo Serrano Frago, especialista en Medicina Nuclear de este centro médico, explicó que la opción terapéutica consiste en administrar un radiofármaco que está marcado para la terapia ósea metabólica por cáncer metastásico en hueso. (Blanco, 2015, p. 1). Serrano Frago detalló que hace un año iniciaron con el proceso para aplicar este procedimiento en el país y tras la gestión de compra de los insumos en coordinación con Farmacoepidemiología de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), y la capacitación del personal, ya hoy lo aplican con éxito. (Blanco, 2015, p. 1)

Indica el doctor Serrano que dicha terapia resulta de gran ayuda, generando un cambio positivo en la vida de los pacientes que presentan este tipo de enfermedad neoplásica dolorosa. De igual manera, se genera un impacto importante en cuanto a la compra por la reducción del consumo de medicamentos contra el dolor (Blanco, 2015, p. 1). Explica que la terapia consiste en la administración de un radiofármaco, por vía intravenosa, con el objetivo de “llegar a cada sitio donde está alojada la metástasis ósea, es decir el tumor que migró hacia los huesos y que son muy dolorosos” (Blanco, 2015, p. 2).

A nivel del Hospital México, se realiza este tipo de tratamiento paliativo del dolor y el radiofármaco que se utiliza es el $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. “Este radiofármaco es un radioisótopo emisor de radiación beta de energía intermedia. Sus propiedades farmacodinámicas se caracterizan por

la afinidad para concentrarse en el tejido óseo, asociado íntimamente a la hidroxiapatita y en relación al flujo sanguíneo regional” (Blanco, 2015, p. 2). El médico Serrano comentó acerca de las etapas que se deben realizar para poder iniciar con el tratamiento, donde se recalca que no es cualquier paciente el que puede recibir esta terapia, sino que el mismo debe ser sometido a una serie de pruebas y criterios médicos, agotando todas las vías de tratamiento para el alivio del dolor y cáncer (Blanco, 2015, p. 2).

El paciente debe contar con una hidratación previa, debido a la eliminación renal que se da del radiofármaco, para evitarle cualquier compromiso renal por el uso del medicamento. Seguidamente, el enfermo es expuesto “a estudios complementarios con imágenes que permite comprobar la aplicación y evolución del radiofármaco en el cuerpo” (Blanco, 2015, p. 2). Transcurridos 30 minutos luego de la administración del ^{153}Sm , se logra visualizar por medio de gammagrafía ósea que el 90 % del radiofármaco se encuentra posicionado en el tejido óseo dañado; la mayor eliminación de este se da durante las primeras cuatro horas (Blanco, 2015, p. 2).

Habitualmente, la dosis que se le administra al paciente durante la sesión de tratamiento es solo una, repetida en un tiempo no mejor a los 90 días, la cual tiene un costo aproximado de \$4,500 por paciente, por sesión. Los materiales utilizados son en la actualidad traídos desde Francia, una vez que ingresan a Costa Rica los suministros, estos son preparados por profesionales en radiofarmacia para que, posteriormente, puedan ser administrados a los pacientes (Blanco, 2015, p. 2).

Costa Rica cuenta hoy día con dos especialistas radio-farmacéutas, los cuales desempeñan sus labores en el Hospital México, según el Acuerdo Regional de Cooperación para la Promoción de la Ciencia y Tecnología Nucleares en América Latina y el Caribe (ARCAL), ente encargado de facilitar la capacitación de estos profesionales en radiofármacos para la terapia selectiva contra el cáncer, dentro del marco del proyecto RLA 6074, llevada a cabo en Perú y Brasil durante el año 2014. “Estos proyectos son financiados con aportes del Organismo Internacional de Energía Atómica” (Blanco, 2015, p. 3).

Asimismo, Costa Rica en el año 2015 fue sede de una capacitación aprobada por la Comisión de Energía Atómica (CEA), con el fin de confeccionar guías protocolarias y rutas de trabajo que mejoren la utilización de los recursos humanos (en cuanto a intercambio de capacidades y conocimientos), el progreso estructural de instalaciones, instauración de redes y preparación de estos temas en el país (Blanco, 2015, p. 3).

Indicaciones y selección de pacientes

La principal indicación para el uso de este tipo de terapia ósea en un paciente son las metástasis esqueléticas dolorosas refractarias al tratamiento, de tipo blástica o mixta, provenientes de cánceres como el de próstata o cáncer de mama, “así como cualquier otro tumor, con una captación intensa alrededor de las metástasis dolorosas en el cintigrama óseo” (IAEA, 2008, p. 45). El éxito del tratamiento se ve garantizado por la apropiada escogencia de los pacientes, estos deben someterse a una cintigrafía ósea utilizando Tc-99m-metilén difosfonato (Tc-99m-MDP) poco antes de aplicar el tratamiento previsto (IAEA, 2008, p. 45).

Es de suma importancia corroborar, por medio de un barrido de imágenes óseas, los sitios donde se da la captación del radiofármaco en relación “con los puntos sintomáticos del paciente, para asegurarse de que el dolor es imputable a las metástasis óseas osteoblásticas” (IAEA, 2008, p. 45), esto debido a que, si no se presenta la diseminación ósea dolorosa, no va a ser efectiva la terapia antiálgica con radiofármacos. El punto clave para la obtención de una respuesta analgésica positiva tras el uso de un radiofármaco terapéutico se debe basar en que los lugares dolorosos concuerdan con los sitios de hipercaptación de Tc-99m-MDP (usado para el diagnóstico, para verificar) que eventualmente centralicen y “retengan radiofármacos con afinidad por el hueso” (IAEA, 2008, p. 45).

Cuando se hace referencia a pacientes con metástasis en hueso de tipo osteolíticas, no se describe con exactitud la respuesta al tratamiento paliativo que tengan estos pacientes, debido a que hay escasa captación y retención del radiofármacos en la zona afectada, por lo que, para este tipo de lesión, no se recomienda esta terapia paliativa con radiofármacos. Dentro de las

contraindicaciones de dicha terapia, se encuentran mielosupresión, disfunción renal, embarazo, compresión medular y las fracturas óseas (IAEA, 2008, p. 45).

Para que un paciente con metástasis ósea producida por cáncer sea candidato elegible para esta terapia paliativa del dolor, debe contar con los siguientes parámetros hematológicos dentro del rango establecido, tales como “hemoglobina >90 g/L, recuento leucocitario $>4 \times 10^9$ /L y plaquetario $>100 \times 10^9$ /L. Cabe evaluar la reserva hematopoyética mediante una correlación del recuento hemático completo en sangre periférica con la extensión del tumor en la cintigrafía ósea convencional” (IAEA, 2008, p. 45). En casos donde la médula espinal es sustituida con el cáncer, se habla de un tumor agresivo y de augurio desfavorable, donde la función del riñón se ve afectada y disminuida, exponiendo al paciente a una posible intoxicación (IAEA, 2008, p. 45).

Otro caso en el que un paciente no es candidato para recibir terapia con radiofármacos es cuando presenta una fractura ósea o compresión medular, ya que, en la primera, se está viendo comprometida la integridad del hueso y en la segunda hay inestabilidad espinal. Asimismo, los pacientes que presenten “incontinencia urinaria con lleva peligro de contaminación y debe tratarse mediante cateterización de la vejiga antes de la administración de radiofármacos” (IAEA, 2008, p. 45). De notarse que el paciente al ser atendido con este tratamiento ha obtenido resultados positivos, el mismo podrá ser expuesto nuevamente, en caso de existir recurrencia del dolor o ante la aparición de nuevos puntos metastásicos dolorosos, tomando siempre en cuenta todas las características referidas con anterioridad (IAEA, 2008, p. 45).

Personal calificado en radiofarmacia (Qp)

¿Cuál es el personal que se considera calificado en radiofarmacia? ¿Quiénes deben conformarlo? ¿Con qué requisitos debe contar esta persona calificada? A continuación, se responden todas estas interrogantes.

El Reglamento de Medicamentos para Uso Humano (Ensayos Clínicos) de 2004 entró en vigor el 1 de mayo de ese año, el mismo fue implementado por la Directiva Europea de Ensayos Clínicos en el Reino Unido. Estas regulaciones han tenido un profundo impacto en la realización

de todos los ensayos clínicos académicos en el Reino Unido, incluidos los que utilizan radiofármacos. Entre sus requisitos está que todos los medicamentos de investigación fabricados (IMP) se preparen de acuerdo con las buenas prácticas farmacéuticas de fabricación, que requieren de una autorización del fabricante (MIA (IMP)) y de una licencia otorgada por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), pero al final, el IMP fabricado para uso clínico requiere la aprobación y aceptabilidad de una *Persona Calificada* (QP) (Mather et al., 2010, p. 187).

En la práctica, la necesidad de cumplir con las buenas prácticas de fabricación farmacéutica ha tenido poco impacto, ya que todos los radiofármacos preparados en el Reino Unido han cumplido este requisito durante algún tiempo. Sin embargo, la introducción de la necesidad de una liberación de QP en los hospitales es nueva y tiene serias implicaciones para el avance de la medicina nuclear y, particularmente, la introducción de nuevos radiotrazadores (y terapias de radionúclidos específicos) en la práctica clínica (Mather et al., 2010, p. 187).

Un QP es un individuo que cumple con ciertos requisitos definidos originalmente en la Directiva Europea de Ensayos Clínicos; esto requiere que la persona posea un título en Química, Farmacia, Medicina, Veterinaria, Química farmacéutica y tecnología o Biología, y haya adquirido el "cuerpo de conocimiento" que se considera necesario para una QP, así como experiencia trabajando bajo una licencia de fabricación farmacéutica durante un período de uno o dos años. También deben someterse con éxito a un examen en vivo, aplicado por un panel de asesores que decidirá si un candidato puede recibir el estatus de elegibilidad para QP. La decisión final de aprobar que un individuo actúe como QP recae en la MHRA. El QP se nombra en el registro del MIA (IMP) (Mather et al., 2010, p. 187).

La mayoría de los QP trabajan en la industria farmacéutica, en la que para la liberación de medicamentos preparados bajo una licencia de fabricante completa, se requiere que este brinde su aprobación y esto ha sido un requisito durante muchos años. Sin embargo, como antes no existía esa necesidad en los hospitales, hay pocos QP trabajando en el Servicio Nacional de Salud (NHS) y la academia. Una encuesta informal reciente realizada por el Grupo de

Radiofarmacia del Reino Unido en agosto de 2008, descubrió que había 24 personas originalmente nominadas como QP (IMP) en los hospitales del Reino Unido.

Sin embargo, cinco de estas personas ya se habían jubilado en el momento de la encuesta y se esperaba que otras cinco se retiraran en los próximos años. La mayoría de estas personas lograron su estatus de QP como resultado de acuerdos transitorios, luego de la introducción de las nuevas regulaciones y, como consecuencia, existen restricciones en su capacidad para transferir su condición de QP a otros hospitales si cambian de empleo. Por lo tanto, se puede esperar una disminución adicional en el número de QP del NHS, debido a la movilidad laboral en años futuros (Mather et al., 2010, p. 187).

A menos que se tomen medidas para ampliar el número de QP que trabajan en el NHS y la academia en el futuro inmediato, esta escasez probablemente imponga una limitación grave a la capacidad para realizar ensayos clínicos de radiofármacos (y otros agentes novedosos), en el Reino Unido en un plazo medio. Para explorar los medios por los cuales esta expansión puede ser facilitada, el Grupo de Radiofarmacia del Reino Unido inició recientemente una serie de reuniones con muchas de las partes interesadas, incluida la representación de la Royal Pharmaceutical Society (Sociedad Farmacéutica Real), la MHRA, el Departamento de Salud, la Sociedad Británica de Medicina Nuclear y los Colegios (Mather et al., 2010, p. 187).

El problema, como se delineó para el grupo, fue la escasez de QP que trabajan en el NHS y los principales obstáculos (al menos percibidos) que restringen la nominación de nuevas personas para aumentar este número. Se identificaron dos obstáculos en particular: (i) identificación de cursos de capacitación adecuados para que las personas puedan adquirir del plan de estudios los conocimientos teóricos necesarios y (ii) el requisito de que ganen hasta 2 años de experiencia trabajando en un establecimiento con una licencia completa de fabricación o IMP (Mather et al., 2010, p. 187).

Con respecto a la formación teórica, se dejó en claro que los organismos profesionales conjuntos no respaldan ningún curso de capacitación de QP en particular y no existe un requisito formal para que las personas realicen módulos de capacitación particulares. Por lo tanto, un

individuo puede adquirir este conocimiento de muchas maneras diferentes, incluidos cursos de posgrado, programas especializados, talleres y lecturas privadas, etc. Se podría aceptar, por lo tanto, que se trata de un obstáculo percibido y no real para convertirse en QP. Sin embargo, el período de experiencia práctica laboral sigue siendo un verdadero obstáculo (Mather et al., 2010, p.188).

A diferencia de la industria farmacéutica, muy pocos hospitales poseen licencias de fabricación completas y muy pocos empleados de NHS podrán, por lo tanto, obtener esta experiencia en dicha institución. Durante las discusiones, se planteó la cuestión de si la experiencia adquirida mientras se trabaja en un departamento con una licencia de "especialidades" podría contribuir a este período. Sin embargo, el asesoramiento de la MHRA fue que, dado que las licencias especiales son exclusivas del Reino Unido, la interpretación de la directiva europea era que dicha experiencia no podía contarse (Mather et al., 2010, p.188).

En efecto, esto significa que el único tipo de instalación del NHS en el que se puede obtener esta experiencia es un hospital con una licencia MIA (IMP) existente. Por lo tanto, un hospital que desee adquirir su primera licencia de ese tipo se enfrenta a una dificultad real al contratar un QP para ser nombrado en la licencia o al capacitar a un empleado existente para cumplir este rol. La guía de estudio elaborada por los organismos conjuntos mixtos (Edición de marzo de 2008) proporciona una descripción detallada de los conocimientos y la experiencia práctica necesarios para desempeñar esta función; esta guía está dirigida, principalmente, a quienes trabajan en la industria farmacéutica. Para alentar a más empleados de NHS a buscar el estatus de QP, el grupo consideró que sería útil resumir los requisitos y el procedimiento para lograrlo (Mather et al., 2010, p.188).

El período mínimo de experiencia práctica requerida es actualmente de un año para los farmacéuticos y de dos años para otros científicos. Esta experiencia debe adquirirse en una institución con una licencia de fabricación completa o una licencia de fabricación IMP. Es posible cumplir este requisito, ya sea mediante un empleo a tiempo completo en el departamento correspondiente o mediante una comisión de servicio a tiempo parcial con la adjudicación de un contrato honorario (Mather et al., 2010, p.188).

La experiencia real que debe adquirirse durante este período no está realmente especificada y el Grupo de Radiofarmacia del Reino Unido, en colaboración con otros grupos de farmacéuticos técnicos del NHS, tiene la intención de definir una serie de competencias que deberían adquirirse. Aunque la experiencia adquirida trabajando bajo una licencia especial no puede contar para este período obligatorio de uno o dos años, dicha experiencia contribuye claramente a la capacitación y al desarrollo profesional, ya que muchas de las prácticas son similares y sería posible adquirir muchas de las mismas competencias mientras trabajan bajo tal licencia (Mather et al., 2010, p.188).

Uno o más patrocinadores (supervisores o mentores que ya son QP) deben admitir la solicitud para el estado de QP y respaldar su idoneidad para este rol. Un sistema apropiado haría que estos mentores certifiquen que el solicitante ha adquirido toda la gama de competencias definidas. El cuerpo de conocimiento teórico requerido puede adquirirse por cualquier medio preferido, pero el solicitante deberá describir cuándo y cómo se ha llevado a cabo (Mather et al., 2010, p.188).

Además de la educación recibida durante los primeros grados, hay una serie de cursos de capacitación dedicados a los QP. Entre estos, recientemente se presentó un curso dirigido específicamente a empleados de NHS como un módulo opcional sobre el curso de Tecnología Farmacéutica y Aseguramiento de Calidad organizado por la Universidad de Leeds. Los organismos profesionales conjuntos enumeran los puntos de contacto de varios de estos programas en el sitio web, pero en realidad no respaldan ni acreditan ninguno de los cursos (Mather et al., 2010, p.188).

Los solicitantes que pertenecen a uno de los tres organismos profesionales pertinentes (la Real Sociedad Farmacéutica, la Real Sociedad de Química y el Instituto de Biología) deben enviar un formulario de solicitud (descargable desde el sitio web de arriba) a su sociedad. La Royal Pharmaceutical Society (Real Sociedad Farmacéutica) dividió sus funciones reguladoras y profesionales duales en 2010 y se espera que su papel en la evaluación de QP resida en el nuevo cuerpo profesional (Mather et al., 2010, p.188).

Además de la información personal y un registro de su educación y empleo anteriores, el formulario solicita a los solicitantes que describan su experiencia profesional, incluidas las responsabilidades clave y la medida en que pueden satisfacer la base de conocimientos teóricos necesarios. La presentación incurre en una tarifa, actualmente 550 euros, que se paga a su cuerpo profesional. Los solicitantes que no sean miembros de uno de estos organismos y no deseen inscribirse como postulantes en la MHRA, deben seguir un procedimiento ligeramente diferente que incurra en una tarifa significativamente más alta (Mather et al., 2010, p.188).

En una discusión con el RPSGB y reconociendo la posición única de los QP de radiofarmacia, Nigel Hodges (presidente del Panel de Evaluadores) ha ofrecido que dichos solicitantes puedan enviarle un borrador inicial de su formulario completo, para recibir asesoramiento sobre su contenido antes de la presentación final y bajo tales circunstancias se excluirán del panel de evaluación (Mather et al., 2010, p.188).

Finalmente, se requerirá que el solicitante asista a una entrevista con un Panel de Evaluadores. Esta entrevista toma alrededor de una hora y alrededor del 75 % de este tiempo es tomado para discusiones de escenarios en los que se pide al candidato que diga lo que podría hacer (y por qué) bajo ciertas circunstancias hipotéticas que podrían surgir durante la producción de los diversos tipos de productos en los que tienen experiencia. El restante 25 % del tiempo está dedicado a preguntas sobre los requisitos de conocimiento teórico. Alrededor del 70 % de los solicitantes aprueban este proceso de evaluación (Mather et al., 2010, p.189).

El candidato seleccionado se incluirá en el registro de aquellos elegibles para ser QP. Una vez que hayan obtenido este estado de elegibilidad, pueden solicitar que MHRA los nombre como QP en un MIA en particular (IMP). La MHRA volverá a evaluar la idoneidad del candidato, en particular en relación con su conocimiento y experiencia del tipo (s) de productos que se fabrican con la licencia. Por ejemplo, un candidato que tiene un estado de elegibilidad, pero que no tiene conocimiento y experiencia en la preparación de radiofármacos y control de calidad, puede no ser aceptado para un MIA (IMP) para radiofármacos. En tales circunstancias, se le aconsejará al solicitante que obtenga más experiencia pertinente en el campo y vuelva a presentar la solicitud a su debido tiempo (Mather et al., 2010, p.189).

Este resultado es un paso muy positivo hacia la consecución de un método basado en competencias para la formación y la evaluación de futuros QP. La capacitación podría llevarse a cabo tanto en el NHS como en entornos industriales con patrocinadores conjuntos de cada una de esas instituciones, para garantizar una amplia capacitación y lo que es más importante, para los empleados del NHS, un medio de obtener esta capacitación sin períodos prolongados fuera de su rutina laboral. Se está considerando el desarrollo profesional continuo de los empleados y la base de conocimiento que se puede obtener de más títulos en lugar de solo su primer grado. Esto presenta una buena oportunidad para alentar a más radioquímicos/farmacéuticos a que consideren asumir el papel esencial del QP (Mather et al., 2010, p.189).

Analgésicos opioides

Generalidades de los fármacos opioides

Los opioides se caracterizan por ser medicamentos usados para el alivio del dolor, lo que significa que son fármacos analgésicos. Estos “reducen la intensidad de las señales de dolor que llegan al cerebro y afectan las áreas del cerebro que controlan las emociones, lo que disminuye los efectos de un estímulo doloroso” (Volkow, 2012, p. 2). No obstante, se debe aclarar lo siguiente, que los términos *opioide* y *opiáceo* representan significados diferentes, en donde “el término opioide se incluye a cualquier sustancia endógena o exógena que presenta afinidad por los receptores opioides, es decir, que se une a ellos de forma específica. El término opiáceo se refiere a las sustancias obtenidas del opio” (Álvarez y Farré, 2005, p. 23).

En 1973, los grupos de investigación liderados por Snyder (Baltimore), Terenius (Uppsala) y Simón (Nueva York) descubrieron casi simultáneamente la existencia de receptores opioides. Rápidamente se describieron los diferentes tipos. En 1975, Hughes y Kosterlitz (Aberdeen) descubrieron la existencia de los péptidos opioides endógenos. Los opioides endógenos y exógenos se unen de forma específica a los receptores opioides que, se encuentran en el cerebro, especialmente en áreas como la materia gris periacueductal y a lo largo de la médula espinal y, en la periferia, por ejemplo, en los plexos mientéricos digestivos y articulaciones. (Álvarez y Farré, 2005, p. 24)

La farmacología de los opioides ha ido creciendo, lo que ha generado un aporte importante en el conocimiento de los mismos, existen cuatro tipos de receptores a los cuales esos opioides (ya sea endógenos y exógenos) pueden presentar unión, perteneciendo también a la familia de receptores de membrana que se acoplan a la proteína G. La clasificación de los opioides va a depender de la afinidad y eficacia de cada uno, estos se clasifican en agonistas puros, agonistas-antagonistas, agonistas parciales y antagonistas. Dentro de las reacciones adversas (también llamados efectos secundarios), que sufre el paciente tras la administración de un opioide se encuentran “sedación, euforia, analgesia, náusea y vómito, miosis, supresión de la tos, depresión respiratoria, rigidez, estreñimiento, enrojecimiento facial y prurito, retención urinaria y la posibilidad de dependencia (ya sea tolerancia y abstinencia)” (Álvarez y Farré, 2005, p. 21).

Dentro de los receptores opioides, se han distinguido cuatro subtipos de estos en seres humanos y son los siguientes: mu, delta, kappa y nociceptina. “En la actualidad, no se considera al receptor sigma como opioide; aunque todos ellos presentan una gran similitud estructural, son receptores de membrana acoplados a proteína G, poseen distintos ligandos endógenos y producen algunas acciones similares y otras distintas” (Ver figura 8) (Álvarez y Farré, 2005, p. 24).

Dentro de las acciones que pueden tener los opioides, se encuentran funciones agonistas, agonistas parciales o antagonistas, acciones que se llevan a cabo sobre uno o más receptores. También es importante recalcar que una cualidad que identifica a los opioides exógenos es su dualismo farmacológico, lo que significa que dos fármacos opioides diferentes puedan actuar sobre receptores diferentes, generando una respuesta farmacológica distinta (Álvarez y Farré, 2005, p. 25).

Figura 8. Acción de distintos fármacos opioides sobre los receptores opioides

Ag = agonista; An = antagonista; AP = agonista parcial; + / +++ = magnitud de la acción; - = acción débil o nula			
Fármaco/ Receptor	Mu	Delta	Kappa
Morfina	Ag +++	Ag +	Ag +
Petidina	Ag ++	Ag +	Ag +
Metadona	Ag +++	Ag+	-
Fentanilo	Ag +++	Ag +	-
Pentazocina	An+	Ag +	Ag ++
Butorfanol	An+	Ag+	Ag ++
Buprenorfina	AP+++	-	Ag ++
Naloxona	An+++	An+	An++
Naltrexona	An+++	An+	An+++

Fuente: Álvarez y Farré, (2005, p. 25).

“El sistema opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso), también la modulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas, autonómicas, el aprendizaje y la memoria” (Álvarez y Farré, 2005, p. 25). Tienen un papel de suma importancia en el circuito cerebral de recompensa y la adicción.

Figura 9. Características de los opioides

(+/+++ = magnitud de la acción; - = no posee acción)				
Nomenclatura	Mu (μ , OP3, MOR)	Delta (δ , OP1, DOR)	Kappa (κ , OP2, KOR)	Nociceptina (N/OFO, OP4, NOR)
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	β -endorfina, endomorfina	Encefalinas (met y leu-encefalina)	Dinorfina A	Nociceptina/ orfanina FQ
Precursor	POMC (ACTH, MSH, β -lipotropina)	Proencefalina	Prodinorfina/	Pronociceptina/ orfanina FQ
Analgesia:				
Supraespinal	+++	—	-/hiperalgesia	hiperalgesia
Espinal	++	++	+	+
Periférica	++	—	++	
Depr. respiratoria	+++	++	—	
Miosis	++	—	+	
Reduc. motilidad digestiva	++	++	+	
Sedación	++	—	++	
Euforia	+++	—	—	
Disforia	—	—	+++	
Dependencia	+++	—	+	
Agonista	Morfina	Morfina	Pentazocina	Ro 64-6198
Antagonista	Naloxona	Naloxona	Naloxona	
POMC = proopiomelanocortina; ACTH = corticotropina; MSH = melanotropina				

Fuente: Álvarez y Farré, (2005, p. 24).

Clasificación de los fármacos opioides

Los opioides exógenos se pueden clasificar de tres maneras, según su procedencia (natural, semisintético y sintética) (Ver figura 6), su estructura química y su afinidad- eficacia, todo esto sobre los receptores opioides, donde la afinidad-eficacia va a estar dividida según el

tipo de unión que presente el opioide sobre el receptor y se puede llevar a cabo de cuatro distintas formas, surgiendo la siguiente clasificación según Álvarez y Farré (2005):

- **Agonistas puros:** opioides agonistas, fundamentalmente del receptor μ , con elevada eficacia (actividad intrínseca). Pertenecen a este grupo la morfina, la heroína, la petidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados (Álvarez y Farré, 2005, p. 26).
Agonistas-antagonistas mixtos: actúan como agonistas en un receptor (κ) y como agonistas parciales o incluso antagonistas en otro (μ). Cuando se administran junto a un agonista μ puro pueden antagonizar sus efectos y pueden reducir o suprimir su efecto analgésico. En sujetos dependientes de opioides agonistas (heroína) provocan síndrome de abstinencia. Son la pentazocina, el butorfanol o la nalorfina (Álvarez y Farré, 2005, p. 26).
- **Agonistas parciales:** actúan sobre receptores μ con eficacia inferior a la de los agonistas puros. Son analgésicos cuando se administran solos, pero antagonizan los efectos de un agonista puro. El fármaco más característico es la buprenorfina (Álvarez y Farré, 2005, p. 27).
- **Antagonistas puros:** poseen afinidad por los receptores, pero no presentan eficacia. Impiden o revierten la acción de los agonistas y carecen de efectos analgésicos. Son la naloxona y naltrexona (Álvarez y Farré, 2005, p. 27).

Figura 10. Clasificación de los fármacos opioides según su origen

Clasificación	Derivados de:	Medicamentos
Naturales	Fenantreno	Morfina, codeína
	Benzillisoquinolínicos	Papaverina, tebaína
Semisintéticos	Morfina	Oxymorfona, hidromorfona, heroína
Sintéticos	Morfinan	Levorfamol, nalbulfina naloxona, natreloxona
	Benzomorfan	Pentazocina
	Fenilheptilamina	Metadona, propoxifeno
	Fenilpepidedina	Mepiridina, fentanil, alfentanil, remifentanil

Basado en clasificaciones tomadas de: Reisine T, Pasternat G. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Hardman JG, Limbird Le, eds. Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, DF: Mc Graw Hill; 2003. p. 557-92.
Cátedra extraordinaria del dolor. Fundación Grunenthal. Manejo de opioides en el dolor osteoarticular. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2003.

Fuente: Quintana, (2012, p. 513).

Clasificación de los opioides según su potencia o fuerza analgésica

También se puede clasificar de la siguiente manera a los fármacos opioides por su potencia o el grado de analgesia que estos pueden producir; de acuerdo con lo anterior, estas categorías serían las siguientes:

Analgésicos opioides débiles.

El conjunto de analgésicos opioides débiles está conformado por cuatro compuestos que “son la codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol. Estos fármacos se encuentran en diferentes presentaciones” (Gómez, 2008, p.46):

- Preparados de formulación única y simple. (Gómez, 2008, p.46)

- Preparados de liberación retardada o controlada. (Gómez, 2008, p.46)
- En combinación fija con analgésicos antipiréticos o analgésicos AINE. (Gómez, 2008, p.46)

Codeína.

La vía de administración puede ser oral o rectal. Se propone una dosis inicial de 30 mg en intervalos de cuatro a seis horas entre cada nueva dosis. Su dosis máxima son 60 mg cada cuatro horas. Su potencia analgésica se puede comparar con el ácido acetilsalicílico en una proporción de 30 mg de codeína, son equivalentes a 650 mg de ácido acetyl salicílico, administrándose con cuidado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Puede producir mareo, náuseas y estreñimiento (Gómez, 2008, p.46).

Dihidrocodeína.

“Se emplea en dosis comprendidas entre 60 y 120 mg cada 12 h. Sus efectos son similares a los de la codeína, aunque se formula en presentaciones de liberación retardada” (Gómez, 2008, p.46).

Tramadol.

Su vía de administración puede ser: oral, rectal, subcutánea, intramuscular e intravenosa. Se propone una dosis de inicio igual a 50mg administrada cada 6 a 8 horas. Su dosis máxima son 400mg por día repartidos cada 6 a 8 horas. Está contraindicado en pacientes que sufran epilepsia o predisposición a sufrir ataque de este tipo. Pueden producir náuseas, vómito, mareo y sedación. (Gómez, 2008, p.46)

Dextropropoxifeno.

Es un análogo de la metadona. Su acción analgésica moderada dura unas cuatro horas y la dosis recomendada es de 50- 100 mg por vía oral cada cuatro o seis horas (Gómez, 2008, p.46).

Analgésicos opioides potentes.

Según observaciones y experiencias de uso, dentro de este grupo de analgésicos opioides potentes, el que más destaca es la morfina. “La razón de esta preferencia está basada no sólo en su eficacia analgésica, sino también en su amplia experiencia clínica, flexibilidad de dosis, múltiples formulaciones y vías de administración, unidos a un coste relativamente bajo” (Gómez, 2008, p.46). Los opioides que pertenecen a esta categoría de analgésicos potentes corresponden, dentro de la escalera de analgesia del dolor propuesta por la OMS, al tercer escalón, los cuales se caracterizan por no tener techo analgésico, lo que significa que, a mayor administración de dosis, mayor efectividad analgésica.

La dosis máxima se encuentra determinada por la aparición de reacciones adversas en el paciente (Gómez, 2008, p.46). Los analgésicos pertenecientes a esta categoría son los siguientes: morfina, metadona, fentanilo, oxicodona y buprenorfina.

Morfina.

La morfina es el alcaloide natural de mayor proporción encontrado en el jugo de la planta *Papaver somniferum*, convirtiendo a este alcaloide en un prototipo de analgésico opioide, debido a que “su eficacia analgésica une su hidrosolubilidad, lo que permite su utilización en solución por todas las vías de administración; al mismo tiempo posee una buena biodisponibilidad para poder ser administrada por vía oral” (Gómez, 2008, p.46). Debido a todo lo anterior, la morfina se convierte en el opioide de mayor uso con respecto a la terapia farmacológica con el dolor intenso, agudo o crónico. “Todas estas razones convierten a la morfina en el opioide más utilizado en el tratamiento del dolor intenso, agudo y crónico, aunque conviene no olvidar las siguientes puntualizaciones” (Gómez, 2008, p.46):

- A pesar de que los opioides son los analgésicos más eficaces, hay algunos dolores que no remiten con ellos y responden mejor a otra farmacoterapia analgésica (Gómez, 2008, p.46).

- Algunos enfermos que requieren opioides para el alivio de su dolor toleran mal la morfina y, sin embargo, responden mejor a otros fármacos opioides (Gómez, 2008, p.46).

El manejo clínico de la morfina es relativamente sencillo, aunque para la instauración del tratamiento, deben tenerse en cuenta las dosis previas de opioides de segundo escalón. Hay diferentes presentaciones farmacéuticas de esta (Gómez, 2008, p.46):

- Morfina de acción rápida, que se presenta en forma de comprimidos de 10 y 20 mg que pueden fraccionarse o pulverizarse. También existe la solución oral en monodosis con concentraciones de 2, 6 y 20 mg/ml, y la solución oral en frasco con una concentración de 20 mg/ml (Gómez, 2008, p.46).
- Morfina de liberación retardada, que se presenta en forma de comprimidos que, obviamente, deben tragarse enteros (Gómez, 2008, p.46).

No se presenta ninguna diferencia con respecto a la potencia entre las dos presentaciones farmacéuticas de la morfina, sin embargo, al inicio de la terapia con este fármaco, se recomienda utilizar la vía oral, debido a que es más fácil y más rápido ajustar la dosis (Gómez, 2008, p.46). “Al inicio del tratamiento, si el paciente no ha sido tratado previamente con opioides, la dosis inicial será de 5- 10 mg cada 4 h. Pasadas 24 h desde que se inicia el tratamiento, pueden darse 2 situaciones” (Gómez, 2008, p.46):

- Que el enfermo no tenga dolor, en cuyo caso se mantienen las mismas dosis cada 4 h. (Gómez, 2008, p.46).
- Que el enfermo continúe con dolor, situación por la que se aumentará la dosis diaria total en un 50% y así cada 24 h, hasta obtener un alivio adecuado del dolor (Gómez, 2008, p.46).

Una vez que se consigue mantener bajo control el dolor con la morfina rápida, se procede a hacer el cambio a morfina de liberación retardada, manteniendo la misma dosis, administrándola cada 12 horas (Gómez, 2008, p.46). Los pacientes a los que les resulte dificultosa la administración oral, se les puede sustituir por la vía subcutánea, donde la dosis que

se va a administrar es una tercera parte de la dosis diaria que se administraría por vía oral (Gómez, 2008, pp. 46-47). “Si el dolor es controlado con terapia antitumoral, el paciente necesitará menor cantidad de morfina o incluso ésta podrá ser suspendida” (Gómez, 2008, p. 47).

Metadona.

Opioide de tipo sintético, sus características le permiten sustituir sin ningún inconveniente a la morfina, en aquellos pacientes que no toleren esta última, esto comprobado a través de estudios clínicos. Su mecanismo de acción le permite ser tan eficaz como la morfina, en el tratamiento de cuadros dolorosos que no ceden al síntoma y que hayan desarrollado tolerancia ante esta última. Se debe tener cuidado al administrar una dosis de metadona, ya que su efecto en cuanto a potencia es superior a la morfina, esto en el caso de que tenga que ser administrada de manera crónica (Gómez, 2008, p. 47).

La administración de la metadona debe llevarse a cabo con cuidado, ya que su inicio de acción es lento, lo que significa que su concentración va aumentando lentamente en sangre, hasta que esta produzca su efecto farmacológico, “lo que puede dar lugar a que los efectos adversos aparezcan con retraso, y si se administran nuevas dosis a intervalos fijos y cortos, se puede originar una importante acumulación” (Gómez, 2008, p. 47).

Fentanilo.

Al igual que la metadona, es un opioide de tipo sintético, que tiene como función más importante a la analgesia. Su elevada potencia y excelente liposolubilidad hacen que sea uno de los opioides más usados en las unidades de anestesia y en cuidados intensivos, utilizándose como analgésico preoperatorio, aunque se desaconseja su uso en pacientes con dolor postoperatorio, debido a que puede provocar depresión respiratoria. Además, su administración puede ser vía transcutánea y vía oral, esta última es muy efectiva en circunstancias de rescate en un cuadro doloroso (Gómez, 2008, p. 47).

A pesar de las ventajas mencionadas con anterioridad, el manejo clínico que se le da al fentanilo es a través de parches, siendo este más complejo en comparación con los demás opioides. Estos parches pueden liberar durante 72 horas continuas el opioide, en dosis de 25 mg/h por cm², su inicio de acción es entre 12 a 14 horas posterior a su colocación y, una vez que el parche es retirado de la zona, continúa con el efecto analgésico hasta por 16 a 24 horas. La cantidad de medicamento que se libera desde el parche (forma farmacéutica) presenta inconstancia entre cada uno de los pacientes, debido a factores como (Gómez, 2008, p. 47):

- La permeabilidad de la piel (Gómez, 2008, p. 47).
- La zona del cuerpo donde se coloque el parche (Gómez, 2008, p. 47).
- El estado de la piel (hidratación, irritación, irradiación previa, vello, higiene) (Gómez, 2008, p. 47).
- La eliminación corporal del fármaco (Gómez, 2008, p. 47).

Además, los parches como forma farmacéutica son de gran ayuda en pacientes que presentan situaciones como las siguientes (Gómez, 2008, p. 47):

- Pacientes con dificultad o imposibilidad para tragar (Gómez, 2008, p. 47).
- Intolerancia a los efectos adversos de otros opioides (Gómez, 2008, p. 47).
- Pacientes con obstrucción intestinal parcial (Gómez, 2008, p. 47).
- Pacientes con obstrucción del conducto biliar (Gómez, 2008, p. 47).
- Pacientes con insuficiencia renal (Gómez, 2008, p. 47).

En pacientes que nunca hayan sido tratados con opioides potentes, se recomienda utilizar parches que liberen una dosis de “12 o 25 mg/h de fentanilo junto con morfina oral de liberación rápida (5-10 mg) o subcutánea (5 mg), esta dosis podrá repetirse cada 2 o 4 h si el paciente continúa con dolor” (Gómez, 2008, p. 47). También se recomienda administrar de manera cuidadosa este medicamento en pacientes ancianos caquéticos o febriles. Los parches de fentanilo deberán cambiarse cada tres días, aunque un 25 % de los enfermos que utilizan este medicamento necesitan que el parche sea cambiado cada 48 horas, en caso de que se presenten

agudizaciones del dolor, se le administrará al paciente por vía oral una dosis de morfina rápida, repitiéndose la dosis cada dos a cuatro horas, solo en caso de ser necesario (Gómez, 2008, p. 47).

Aparte del parche de fentanilo, existe otra forma farmacéutica de este y es la denominada *pastilla para chupar*, compuesta de citrato de fentanilo oral transmucoso, esta cuenta con “una acción más rápida y menos duradera en comparación con la vía transdérmica” (Gómez, 2008, p. 47). Se recomienda la utilización de esta pastilla en caso de exacerbaciones del dolor crónico oncológico tratado con opioides y, en caso de presencia de mucositis, el paciente no deberá utilizar el fentanilo (Gómez, 2008, p. 47).

Oxicodona.

Su presentación es en forma de comprimidos que se liberan de manera prolongada, las presentaciones existentes son de 10, 20, 40 y 80 mg que se administran cada 12 horas, indicados en dolor causado por cáncer. Se recomienda una dosis inicial de 10 mg en intervalos de 12 horas, en aquellos pacientes que lo utilicen por primera vez. En caso de tener que realizar un aumento de la dosis, “esto se hará aumentando un 50% la dosis diaria total que se repartirá cada 12 horas; los incrementos se espaciarán 48 horas” (Gómez, 2008, p. 47). No debe utilizarse en pacientes con daño hepático o renal y si se utiliza hacerlo con precaución.

Buprenorfina.

Este opioide presenta el fenómeno dualismo farmacológico, situación que condiciona su uso en la analgesia, también posee con techo analgésico y se considera un opioide potente de segunda opción, se utiliza en dolores de tipo moderado a intenso. En pacientes que lo utilicen por primera vez, se recomienda el uso de parches con dosis de 35 mg/h, en conjunto con una dosis del mismo opioide administrado vía sublingual (Gómez, 2008, p. 47). “Los parches de buprenorfina transdérmica se cambian cada 3 días. Si se produce una agudización del dolor, el paciente puede recibir un comprimido de buprenorfina sublingual (0,2 mg), toma que puede repetir a las 12 horas” (Gómez, 2008, p. 48), en pacientes con daño renal o hepático se debe administrar con precaución, al igual que en pacientes caquéticos o con fiebre.

Mecanismo de acción

Como se ha comentado anteriormente, los receptores opioides están acoplados a proteínas G ($G_{\alpha i/\alpha o}$). Tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclasa, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o PKA, lo que resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas. Se produce además una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, por lo que se reduce la liberación de neurotransmisor, así como, la apertura de canales de potasio (GIRK) de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias. (Álvarez y Farré, 2005, p. 26)

Efectos secundarios

Algunos de los efectos secundarios producidos por los fármacos opioides son los siguientes:

Alteraciones psicomiméticas.

Disforia causada por activación de receptores κ (Lorenzo, 2012, p. 105), somnolencia, la cual disminuye la interacción del paciente con el medio que le rodea (Lorenzo, 2012, p. 106).

Alteraciones respiratorias.

“La depresión respiratoria es el efecto adverso más temido cuando se utilizan opioides en el tratamiento del dolor. Como se ha indicado antes, tiene componentes centrales y periféricos, y afecta a todos los parámetros de la función respiratoria” (Lorenzo, 2012, p. 106).

Alteraciones gastrointestinales.

Dentro de estas alteraciones, se encuentran el estreñimiento, caracterizado por ser persistente y duradero, náuseas y vómitos generalmente al inicio del tratamiento, se desarrolla tolerancia ante estos efectos secundarios (Lorenzo, 2012, p. 106).

Alteraciones cardiovasculares.

Al inhibirse los reflejos vasopresores, puede producir hipotensión postural, asimismo, a nivel epidérmico puede aparecer prurito y urticaria, secundario a la liberación de histamina (Lorenzo, 2012, p. 106).

Otras alteraciones.

Se contraindican en pacientes con dolores de tipo uretral, debido a que aumentan el tono de estas vías. También con el uso prolongado de estos medicamentos puede aparecer inmunodepresión, casi indetectable en pacientes con dolor (Lorenzo, 2012, p. 106).

Toxicidad aguda.

En caso de existir intoxicación, el síntoma más notorio e importante es la depresión nerviosa central, llevando al paciente a un coma secundario a la hipoxia, apareciendo “la miosis bilateral y simétrica, muy acentuada (pupila puntiforme), que permite diferenciar el coma causado por consumo de opioides de otros tipos de depresión respiratoria”. “Si la hipoxia se prolonga, la miosis cede y aparece midriasis” (Lorenzo, 2012, p. 106). De este modo, la falta de tono muscular, la cianosis, la anuria e incluso las convulsiones (esta última presenten niños) pueden ser producidas por una intoxicación con estos fármacos (Lorenzo, 2012, p. 106).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

La presente investigación se centra en realizar un estudio que compare cuál de los dos grupos farmacológicos, entre analgésicos opioides y radiofármacos, es más efectivo en cuanto al tratamiento paliativo del dolor producido por las metástasis óseas en el cáncer de mama, con el fin de que pueda brindar a los médicos nuevas y mejores opciones terapéuticas y a los pacientes una mejor calidad de vida.

Todo esto se pretende lograr a través de una revisión bibliográfica, tomando información pertinente de las diferentes bases de datos y universidades que cuentan con información científica, veraz y confiable, tanto a nivel internacional como nacional. En el siguiente apartado, se hablará de la metodología por utilizar.

Enfoque

La presente investigación busca analizar la efectividad del uso de radiofármacos versus analgésicos opioides, en la terapia paliativa del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama, con el fin de mejorar las terapias existentes, por lo que cuenta con un enfoque cualitativo, ya que los antecedentes utilizados para su desarrollo son datos cualitativos y se definen como “descripciones detalladas de situaciones, eventos, personas, interacciones, conductas observadas y sus manifestaciones” (Patton, 2011, citado por Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p. 9).

Diseño

Este trabajo se realizó a partir de una revisión bibliográfica intensiva de tipo descriptivo, ya que 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” (Hernández et al., 2014, p.92), siguiendo un diseño fenomenológico, el cual se caracteriza porque: “busca entender las experiencias de personas sobre un fenómeno o múltiples perspectivas de éste” (Hernández et al., 2014, p.471). Además, se incluyeron todos aquellos artículos relevantes y con una alta relación con la temática alrededor de los analgésicos opioides,

radiofármacos, sus características y su efectividad en el tratamiento del dolor causado por metástasis ósea en el cáncer de mama.

Fuentes de información

Se utilizarán fuentes de información tales como artículos científicos, tomados de diferentes bases de datos confiables como Redalyc, Binnass, Elsevier, Dialnet, Ars Médica, SIBDI, KÍMUK, KÉRWÁ, IAEA, INIS, así como la utilización de tesis de universidades como la Universidad Estatal a Distancia (UNED), Universidad de Costa Rica (UCR) y estudios científicos.

Criterios de inclusión y exclusión

A continuación, se presentan los criterios de inclusión y exclusión tomados en cuenta para dicha investigación.

Criterios de inclusión

De todos los antecedentes internacionales y nacionales expuestos con anterioridad, se considerarán todos aquellos que tengan 10 años o menos de haber sido actualizados, realizados o publicados, que tomen en cuenta únicamente el cáncer en personas adultas del sexo femenino, con especial énfasis en la medicina nuclear; en la parte que se refiera a la rama de la radiofarmacia utilizada en la terapia paliativa del dolor en las metástasis óseas del cáncer de mama, así como beneficios, efectos secundarios, entre otras características de los mismos, tomando en cuenta la analgesia con opioides utilizada en la terapia paliativa del cáncer.

Criterio de exclusión

De todos los antecedentes internacionales y nacionales expuestos con anterioridad, serán excluidos aquellos que tengan más de 10 años de haber sido actualizados, realizados o publicados y que hablen de cáncer en niños, cáncer de mama en personas del género masculino,

así como cáncer de próstata. También se excluyen todos aquellos artículos que hablen de otros radiofármacos que no sean utilizados en la paliación del dolor en las metástasis óseas del cáncer de mama, así como el uso de analgésico de opioides en otras patologías que no sean del cáncer.

Categorías de análisis

Las siguientes son las categorías de análisis bajo las cuales se desarrolló el presente trabajo:

Categoría	Definición conceptual
Efectividad	“Este es un concepto que involucra la eficiencia y la eficacia, es decir, el logro de los resultados programados en el tiempo y con los costos más razonables posibles. Supone hacer lo correcto con gran exactitud y sin ningún desperdicio de tiempo o dinero” (Mejía, 1998, p. 2).
Radiofármaco	“Un radiofármaco es un compuesto radiactivo utilizado para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades” (Chain y Illanes, 2015, p.5).
Analgésico opioide	“Cualquier sustancia endógena o exógena que presenta afinidad por los receptores opioides, es decir, que se une a ellos de forma específica” (Álvarez y Farré, 2005, p. 23).
Terapia paliativa	Los cuidados paliativos forman parte de un tratamiento integral para el cuidado de las molestias, los síntomas y el estrés de toda enfermedad grave. No reemplazan el tratamiento primario, sino que contribuyen al tratamiento primario que recibe. Su meta es prevenir y aliviar el sufrimiento y mejorar su calidad de vida. (Delgado, 2017, p.15)
Cáncer de mama	“El cáncer de seno (o cáncer de mama) es cuando las células del seno comienzan a crecer en forma descontrolada” (ACS, 2017, párr.1).

	<p>Metástasis ósea</p> <p>Se define como “la diseminación hematológica de células neoplásicas desde el tumor primario” (Centeno et al., 2001, pp. 100-101).</p> <p>Dolor</p> <p>Se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión física presente o potencial, o descrita en términos de la misma” (Tabares et al., 2013, p.41).</p>
--	--

Fuente: realización propia, con base en las fuentes consultadas (2017).

Procedimiento de recolección y análisis de datos

A continuación, se mencionan las fases de recolección y análisis de los datos.

Fase I

Se realizó la búsqueda de los artículos científicos necesarios, los cuales han sido tomados de diferentes bases de datos como Redalyc, Binnass, Elsevier, Dialnet, Ars Medica, SIBDI, KÍMUK, KÉRWÁ, IAEA INIS, así como la utilización de tesis de universidades como la Universidad Estatal a Distancia (UNED), Universidad de Costa Rica (UCR) y estudios científicos.

Fase II

Se realizó una clasificación de los artículos científicos recopilados entre criterios de inclusión y exclusión.

Fase III

Se analizaron los resultados obtenidos en dicha investigación, a partir de los objetivos propuestos.

Fase IV

A partir de la triangulación de la información y con la teoría correspondiente, se entienden los diferentes conceptos, planteando distintos objetivos, con los cuales se procedió a analizar la información medular encontrada.

Fase V

Se realizaron los gráficos y tablas correspondientes, para exponer la información obtenida y así facilitar la interpretación de la misma.

Fase VI

A partir de la información obtenida, se presentan las conclusiones de la investigación, donde se expone el uso de las terapias propuestas y si realmente su uso es efectivo en la paliación del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo, se van a analizar los resultados obtenidos a partir de los artículos recopilados de las distintas bases de datos, con respecto a las categorías y objetivos planteados para la presente investigación.

Efectividad

Tabla 3. Resumen de los estudio referente a la efectividad de las terapias analgésicas para la paliación del dolor.

Autor	Guerra et al (2007)	Nunes, Batista dos Santos y Kimiko (2013)
Título de estudio	Eficacia del radiofármaco ¹⁵³ Sm-EDTMP en dolor y metástasis ósea	Morfina como primer medicamento para el tratamiento del dolor de cáncer
Estudio	Radiofármacos	Analgésicos Opioides
Tipo de estudio	Estadístico	Estadístico
Lugar	Centro de investigación y desarrollo de radiofarmacos CEIDRAF- Facultad de Farmacia. Venezuela	Universidad Federal de São Paulo, Brasil
Población	15 pacientes	60 pacientes (Divididos en dos grupos de 30 pacientes cada uno)
Edad	Entre 59 y 85 años	Mayores de 18 años
Observaciones del Estudio	Se toman en cuenta varios indicadores, además de efectos secundarios que pueden dar una idea de mejora en la Calidad de Vida	Solamente se toma en cuenta el Bienestar relacionado al dolor y efectos secundarios para valorar la Calidad de Vida del paciente

Resultados	Los pacientes experimentaban un 100 % de dolor, tras la administración de la primera dosis hubo reducción del dolor de 70% y tres meses después se redujo el dolor a un 90%. Además hay una mejora del 55% en su Calidad de Vida	Los pacientes experimentaban un 100 % de dolor, tras la administración de la primera dosis hubo reducción del dolor de 60%. No hubo aumento, sino una ligera disminución en la Calidad de Vida.
Principal conclusión	"La aplicación del protocolo clínico, diseñado para la evaluación del radiofármaco ¹⁵³ Sm- EDTMP en la terapia de la enfermedad metastásica ósea ha permitido confirmar su eficacia en estos casos clínicos" (pág.116), disminuyéndose así el uso de los analgésicos para aliviar el dolor.	No hay mejoras en la Calidad de vida a pesar de la disminución del dolor (muchos más efectos secundarios que generan malestares en los pacientes).

Fuente: Elaboración propia, información recopilada de Guerra et al (2007) y Verdera y Gómez de Castiglia (2013).

Tabla 4. Resumen de los artículos analizados con respecto a la categoría de efectividad

Radiofarmacos			
Autor	Título	Lugar	Observaciones del artículo
Blanco (2015)	Terapia nuclear reduce dolor en pacientes con cáncer	Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital México	<ul style="list-style-type: none"> En esta institución pública de Costa Rica se está implementando desde el año 2015 una novedosa terapia de tratamiento paliativo del dolor con radiofarmacos en pacientes con cáncer metastásico en hueso, ofreciendo disminución del dolor y ofreciendo mayor calidad de

			<p>vida.</p> <ul style="list-style-type: none"> • También comenta que la hidratación previa del paciente es de suma importancia
Segura (2015)	<p>Perfil epidemiológico de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el servicio de radioterapia del hospital San Juan de Dios durante el año 2014</p>	<p>Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indica que el éxito de una terapia radica en el seguimiento farmacológico y el correcto abordaje terapéutico del paciente, dando a conocer que a nivel hospitalario el personal no siempre anota en los expedientes datos importantes tras la administración de las diferentes terapias antiálgicas en los pacientes con cáncer que presentan metástasis ósea. • También menciona que la morfina es considerada un opioide elección ante el tratamiento del dolor, " la literatura es clara y menciona que el paciente oncológico muchas veces no recibe el tratamiento analgésico adecuado". Segura (2015, p. 78). • Asimismo Farré y Estorch citados por Segura (2015) indican que el alivio del dolor va de un 50 a 80%, donde un 50% de los pacientes presentan alivio del dolor por hasta 6 meses.

Verdera y Gómez de Castiglia (2007)	Radiofármacos terapéuticos	Asociación Latinoamericana de sociedades de biología y medicina nuclear	<ul style="list-style-type: none"> • Hace referencia a los radiofármacos que son utilizados para la terapia paliativa del dolor en la metástasis ósea del cáncer de mama, proponiendo seis radiofármacos. También se señala que el alivio tras el uso de esta terapia es de un 40 a 80% de alivio del dolor durante semanas a meses • Se señala que el 50% de los pacientes que presenta metástasis óseas es secundario a un cáncer de mama o próstata. • Plantean que la radioterapia es la mejor elección debido a que provee alivio del dolor metastásico óseo, duradero y con mínimo de efectos adversos.
Redín (2012)	Estudio de los factores clínicos, histológicos y terapéuticos relacionados con las metástasis óseas del cáncer de mama	Valencia España, Universidad Católica de Valencia	<ul style="list-style-type: none"> • Hace referencia a que uno de los tratamientos de la enfermedad metastásica ósea en cuanto al alivio del dolor es la radioterapia metabólica, haciendo referencia a que el alivio del dolor se encuentra entre un 70 al 75% de los pacientes, durante un periodo de 2 a 3 meses, basado en la literatura.

			<ul style="list-style-type: none"> • Pero indica que a la hora de comprobar estadísticamente cómo funcionan las terapias analgésicas a las que son expuestos los pacientes no se cuentan con datos dentro de los expedientes clínicos, por lo que se desconocen datos como intensidad del dolor o analgesia tras una administración de dosis, ya sea del radiofármaco o del analgésico opioide. El autor busca comparar las terapias y el alivio del dolor que obtienen los pacientes.
IAEA (2008)	<p>Criterios para el tratamiento paliativo de la metástasis ósea – Aplicaciones clínicas</p>	<p>Sección de Medicina Nuclear Organismo Internacional de Energía Atómica, Viena</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Señala que para que una terapia con radiofarmacos sea exitosa dependerá de la concentración selectiva de estos fármacos en el sitio de la lesión. • La selectividad es buena y la toxicidad es mínima, resultando idóneo en la paliación del dolor del paciente con metástasis osea.
Bader et al. (2009)	<p>Guía clínica sobre el tratamiento del dolor</p>	<p>Asociación Europea de Urología.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indica que alrededor de un 10% de los pacientes puede presentar exacerbación del dolor tras la primera administración de dosis de radiofármaco

Opioides			
Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013)	El dolor y su manejo en los cuidados paliativos	Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre y Centro de Investigaciones sobre Longevidad Envejecimiento y Salud (CITED)	<ul style="list-style-type: none"> • Recalca que el uso de los medicamentos opioides en la analgesia del dolor, se considera un instrumento elemental, importante y efectivo.
Gómez (2008)	Farmacoterapia del dolor oncológico, Analgésicos y coadyuvantes	No indica	<ul style="list-style-type: none"> • Existe temor por parte del enfermo a la hora de que experimenta dolor. • La OMS sugiere que la morfina es un indicador analgésico efectivo, pero que a pesar de los avances, el uso de este opioide se encuentra por debajo del promedio. • Recomienda hacer una correcta evaluación del dolor y verificar el mecanismo que realmente lo está produciendo. • Menciona que existen barreras legales para la dispensación de estos medicamentos. • Y considera que la falta de conocimiento sobre la adecuada

			<p>valoración del dolor y uso de los fármacos opioides justifican los pobres resultados de la terapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La morfina se caracteriza por buena hidrosolubilidad y excelente biodisponibilidad. • También señala que aunque la morfina se proponga como un analgésico indicador, no todos los pacientes lo van a poder utilizar. • La metadona se considera un sustituto ideal de la morfina, aunque se debe de tener cuidado a la hora de administrar una dosis.
--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia, información recopilada de Blanco (2015), Verdera y Gómez de Castiglia (2009), Segura (2015), Redín (2012), IAEA (2008), Bader et al (2009), Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013), Gómez (2008).

En relación con la efectividad de los radiofármacos, Blanco (2015, p. 1) asegura que, en Costa Rica, a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) en el Hospital México, se implementa “una novedosa terapia de medicina nuclear con radiofármacos, en pacientes con cáncer metastásico en hueso, que busca disminuir el dolor causado por esta enfermedad y brindar mayor calidad de vida a las personas que lo padecen” (Blanco, 2015, p. 1); también indica que dicha terapia se está aplicando con éxito y que desde hace un año inició con la implementación de la misma en el país. El doctor Erasmo Serrano Frago, médico del Hospital México, indica que la terapia ha impactado de forma positiva a los pacientes aquejados por el cáncer, debido a que no solo les ha reducido el dolor producido por la enfermedad, sino que también reduce el número de fármacos que toman regularmente, disminuyéndose así el costo en medicamentos para la institución.

Explicó el doctor Erasmo Serrano que, para poder llevar a cabo la terapia antiálgica al paciente, se deben atravesar varias etapas; el primer paso es la selección del paciente, pues este debe cumplir una serie de requerimientos, tales como la opinión del especialista en oncología y de cuidados paliativos, con el objetivo de saber que el paciente ya agotó las líneas de tratamiento frecuentes para aliviar el dolor y tratar el cáncer. Seguidamente, el paciente es preparado y previamente hidratado, para así proceder con la administración del fármaco por vía intravenosa, una vez finalizada la administración, se realiza una serie de estudios con imágenes por contraste, para así comprobar la presencia del radiofármaco en el sitio esperado (en hueso) (Blanco, 2015).

Para llevar a cabo esta terapia, se utiliza el radiofármaco llamado $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, esto debido a que sus propiedades farmacodinámicas se caracterizan por la afinidad para concentrarse en el tejido óseo asociado íntimamente a la hidroxiapatita y con relación al flujo sanguíneo regional. Posterior a la administración del medicamento, se observa que la concentración es mayor en el tejido óseo dañado con respecto al tejido sano, así, media hora después de la inyección intravenosa, se obtiene que el 90 % del $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ se ha fijado al hueso; es importante conocer que en las primeras cuatro horas se da la mayor eliminación del fármaco por vía renal (Blanco, 2015).

Verdera y Gómez de Castiglia (2007) exponen diferentes usos de los radiofármacos, dentro de los cuales se encuentra la implementación terapéutica de estos en la paliación del dolor, producido por metástasis óseas en el cáncer de mama. Indican que los pacientes con cáncer de mama han resultado beneficiados con el uso de esta terapia y que, en cuanto a su efectividad contra el dolor, generan un alivio del mismo en un 40 % a 80%, en periodos que van de semanas a meses.

“El desarrollo de las diseminaciones óseas se desenvuelve en aproximadamente el 50 % de los pacientes con cáncer de mama o de próstata y el tratamiento de las mismas con radiofármacos ha sido beneficioso para muchos pacientes” (Verdera y Gómez de Castiglia, 2009). La radioterapia sistémica con radiofármacos es la mejor elección, dado que provee alivio del dolor metastásico óseo, duradero, y con mínimos efectos adversos; es importante considerar que pueden presentarse alteraciones reversibles de la fórmula sanguínea. Por otra parte, su aplicación

en tórax y abdomen, debido a la presencia de órganos altamente sensibles a las radiaciones que podrían afectarse, se encuentra limitada. Afirma Segura (2015) que el éxito en la terapia y seguimiento farmacológico, en la mayoría de los casos, es garantizado por el correcto abordaje terapéutico.

Según Redín (2012, p. 80), en pacientes con buena respuesta clínica es posible repetir el procedimiento con radiofarmacos. Los resultados clínicos han sido probados en estudios durante los últimos 10-15 años y existe un beneficio significativo en el control del dolor tras el tratamiento con radiofármacos frente a tratamiento con placebo. Está contraindicada en el momento agudo de una fractura patológica o de una compresión medular, pero una vez resuelto el tratamiento urgente, puede administrarse.

Segura (2015) también evidencia que a nivel de los hospitales en este caso en el Hospital San Juan de Dios, muchas veces no se sigue ni se respetan pasos importantes ante la atención de un paciente, ya que mediante su investigación pretendía evidenciar cuál de las dos terapias era más efectiva para paliar el dolor producido por las metástasis óseas en pacientes oncológicos, pero no se logró evidenciar ya que a la hora de revisar los expedientes de los pacientes, no se habían anotado datos tan importantes como la incidencia del dolor, si tras una u otra terapia (ya fuera tras administración de un radiofármaco o de un analgésico opioide) el paciente presentaba alivio, simplemente los datos nunca fueron anotados o registrados. También se indica que muchos de estos pacientes con cáncer, son tratados terapéuticamente mal, ya que no reciben el tratamiento antiálgico adecuado, generando un compromiso de la calidad de vida de los mismos.

La Organización Internacional de Energía Atómica (IAEA, 2008) expresa que los factores que conforman una terapia con radiofármacos satisfactoria van a depender de la concentración selectiva y apropiada de estos fármacos, así como del grado de retención prolongada de los mismos en el lugar del tumor. Señalan también, que la efectividad y toxicidad mínima que produce este tratamiento radiofarmacéutico hace que sea idóneo en la paliación del dolor en los pacientes con cáncer.

Redín (2012), Verdera y Gómez de Castiglia (2009), IAEA (2008) y Farré y Estorch citados por Segura (2015) comparten que la radioterapia con radiofármacos presenta un efecto contra el alivio del dolor en las metástasis óseas significativamente alto. Señalan Farré y Estorch citados por Segura (2015) que este alivio se encuentra entre un 50 % y 80 % de los pacientes a los que se les emplea esta terapia y que la desaparición del dolor está representada por un tercio de los pacientes, de los cuales un 50 % presenta el efecto antiálgico por alrededor de seis meses.

Pero Bader et al. (2009), indican que puede presentarse un fenómeno de exacerbación del dolor en aproximadamente el 10 % de los pacientes que hayan recibido terapia paliativa antiálgica con radiofármacos, ya que es poco probable que en la primera semana se produzca una reducción del dolor, por lo que no se puede descartar el uso de los analgésicos opioides y han de seguirse recetando a los pacientes hasta que mejore el dolor óseo. Por otra parte, refieren Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013) que los medicamentos opioides, dentro de la terapéutica farmacológica, son considerados como un instrumento importante, efectivo y elemental en el manejo del dolor de tipo leve a moderado y que el objetivo primordial de esta terapia analgésica debe ser el control del síntoma o su alivio; se ha demostrado su efectividad analgésica y su alto perfil de seguridad.

Alrededor de un 35 % de los pacientes con cáncer que son sometidos a las terapias farmacológicas indican presencia de dolor y este síntoma ha generado temor entre los enfermos. La Organización Mundial de la Salud sugiere que el uso de la morfina es un indicador analgésico efectivo ante esta enfermedad, pero que, a pesar de los avances de los últimos años, el uso de este opioide se encuentra por debajo del promedio de los países del entorno (Gómez, 2008).

Indica el autor que realizar una correcta evaluación del dolor en un paciente con cáncer es fundamental, ya que el síntoma se produce de manera sincronizada por diferentes mecanismos. Otro aspecto importante es identificar el tipo o los tipos de dolor desde la representación fisiopatológica (neuropático, somático, visceral), intensidad del dolor, irradiación o exacerbaciones (Gómez, 2008).

Factores como falta de conocimiento sobre una adecuada valoración del dolor y uso de fármacos opioides, persistencia de mitos entre los profesionales (y pacientes) sobre el uso de morfina, barreras legales para la dispensación de estos fármacos y mala coordinación entre los distintos niveles asistenciales son algunas de las razones que justifican estos pobres resultados. (Gómez, 2008, p. 44)

Asimismo, señala Gómez (2008) que la morfina, al ser un alcaloide natural, tiene la facilidad de ser administrado por múltiples vías, ya que su efectividad analgésica se encuentra dada por la hidrosolubilidad que posee, sin dejar de lado su excelente biodisponibilidad. Debido a las razones mencionadas anteriormente, la morfina se encuentra dentro de los analgésicos opioides de preferencia en el tratamiento antiálgico del dolor intenso, agudo o crónico.

También se rescatan dos puntos muy importantes por considerar con el uso de este opioide: el primero consiste en que, aunque la morfina sea uno de los analgésicos más efectivos, no en todos los pacientes va a generar el mismo grado de alivio o ausencia del alivio, por lo que se utiliza otro tipo de farmacoterapia analgésica y el otro punto sería que hay enfermos que no toleran bien a la misma, pero sí toleran otros opioides analgésicos (Gómez, 2008).

Un sustituto que se considera tan efectivo como la morfina es la metadona, en el caso de aquellos pacientes que no toleren bien a la primera o también, en los enfermos que han desarrollado tolerancia a la morfina. Se debe considerar un ajuste de dosis ante el uso de la metadona, cuando esta se administra de manera crónica, debido a que el uso crónico presenta una mayor potencia con respecto a la morfina (Gómez, 2008).

Radiofármacos

Tabla 5. Resumen de los artículos analizados dentro de la categoría de radiofármacos.

Autor	Titulo	Lugar	Observaciones del articulo
IAEA (2008)	<p style="text-align: center;">Criterios para el tratamiento paliativo de la metástasis ósea –Aplicaciones clínicas</p>	<p>Sección de Medicina Nuclear Organismo Internacional de Energía Atómica, Viena</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Menciona que se deben contemplar características como: vida media física, extensión de la diseminación osea, tamaño de la lesión, la disponibilidad y el costo del radiofármaco • Menciona la existencia de estudios con radiofármacos que presentan afinidad por el tejido óseo, pero que debido a diferencias entre los pacientes hay gran variación en las tasas de respuesta.
Duatti y Bhonley (2013)	<p style="text-align: center;">Fortalecimiento de la práctica de la radiofarmacia en Estados miembros de la Agencia Internacional de Energía Atómica</p>	<p>Viena, Austria</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se refiere a los radiofármacos como medicamentos, que sus usos son en las aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas • Se pueden administrar por cualquier vía, pero la de preferencia es la vía parenteral. • Debe prevalecer antes del interés sobre la ciencia y la sociedad, la seguridad del paciente y su protección.

<p>Hernández, Marrero y Ledea (2012)</p>	<p>Empleo de la medicina nuclear y las técnicas en las afecciones del sistema óseo</p>	<p>Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba. II Complejo Científico Ortopédico Internacional "Frank País". La Habana, Cuba.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indica que los radiofármacos usados para la paliación del dolor son ^{32}P-Fosfato de Sodio, ^{89}Sr-Cloruro de Estroncio, ^{186}Re-HEDP, ^{188}Re-HEDP, ^{153}Sm-EDTMP, ^{177}Lu-EDTMP, $^{117\text{m}}\text{Sn}$-DTPA.
<p>Verdera y Gómez de Castiglia (2007)</p>	<p>Radiofarmacos terapéuticos</p>	<p>Asociación Latinoamericana de sociedades de biología y medicina nuclear</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indica que los radiofármacos usados para la paliación del dolor son ^{32}P-Fosfato de Sodio, ^{89}Sr-Cloruro de Estroncio, ^{186}Re-HEDP, ^{188}Re-HEDP, ^{153}Sm-EDTMP, ^{177}Lu-EDTMP, $^{117\text{m}}\text{Sn}$-DTPA.

<p>Guerra et al. (2007)</p>	<p>Eficacia del radiofármaco ¹⁵³sm-edtmp en dolor y metástasis ósea</p>	<p>Ver tabla 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indica que los radiofármacos usados para la paliación del dolor son ³²P-Fosfato de Sodio, ⁸⁹Sr-Cloruro de Estroncio, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP, ¹⁷⁷Lu-EDTMP, ^{117m}Sn-DTPA. • Señala que el ¹⁵³ Sm-EDTMP, tras la primera administración de dosis presentó un alivio del dolor de entre 65 a 80%, disminuyéndose así a administración de analgésicos. • Denomina a la terapia analgésica con radiofarmacos, radioterapia metabólica. • Indica que este radiofármaco se elimina con rapidez de la sangre a través de la orina. • Indica que el ¹⁵³ Sm y el ⁸⁹ Sr son radiofarmacos que emiten energía de radiación gamma y beta, con uniones prolongadas y selectivas en el hueso • Señala con que el ¹⁵³ Sm-EDTMP es el radiofármaco menos radiotóxico, constituyendo un tratamiento terapéutico seguro y efectivo en la paliación del dolor oncológico con metástasis osea.
--	--	---------------------	--

			<ul style="list-style-type: none"> • Compra entre los radiofarmacos cuáles son los que producen menor mielosupresión, ordenándolos de la siguiente manera: ^{32}P-fosfato de sodio produce menos mielosupresión que ^{89}Sr-cloruro de estroncio; este anterior es más mielotóxico que el ^{186}Re y, en último lugar, se encuentra el ^{153}Sm-EDTMP.
Chiacchio et al. (2010)	Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis óseas y su posible integración con la quimioterapia	Centro regional de medicina nuclear, Universidad de Piza, Italia	<ul style="list-style-type: none"> • Indica que los radiofármacos usados para la paliación del dolor son ^{32}P-Fosfato de Sodio, ^{89}Sr-Cloruro de Estroncio, ^{186}Re-HEDP, ^{188}Re-HEDP, ^{153}Sm-EDTMP, ^{177}Lu-EDTMP, $^{117\text{m}}\text{Sn}$-DTPA. • Menciona la importancia de la previa hidratación del paciente antes de iniciar con la terapia paliativa con radiofármacos.
Cruz (2014)	La producción de radioisótopos	Cuba	<ul style="list-style-type: none"> • Indica que los radiofármacos usados para la paliación del dolor son ^{32}P-Fosfato de Sodio, ^{89}Sr-

	en el Centro de Isótopos		Cloruro de Estroncio, ^{186}Re -HEDP, ^{188}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP, ^{177}Lu -EDTMP, $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA.
Bader et al (2009)	Guía clínica sobre el tratamiento del dolor	Asociación Europea de Urología	<ul style="list-style-type: none"> • El paciente que sea candidato al uso de esta terapia con radiofármacos deberá pasar por una serie de pruebas físicas y de laboratorio que comprueben la existencia real de metástasis osea producida por cáncer. • Menciona la importancia de la previa hidratación del paciente antes de iniciar con la terapia paliativa con radiofármacos. • Señala que: “hemoglobina >90 g/L, recuento leucocitario $>4 \times 10^9/\text{L}$ y plaquetario $>100 \times 10^9/\text{L}$, así como la evaluación de la reserva hematopoyética, conocer la extensión del tumor en el cintigrama óseo. • También indica que los parámetros recomendados de función renal deben de ser: urea <12 mmol/L y creatinina <200 mmol/L • No usar radiofármacos en pacientes con fractura ósea y/o compresión medular.

			<ul style="list-style-type: none"> • Una vez que se administra una dosis inicial de radiofarmacos debe transcurrir un tiempo prudente para volver a administrar una nueva dosis de radiofármaco, ya que se corre el riesgo de radiotoxicidad.
--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia, información recopilada de IAEA (2008), Duatti y Bhonley (2013), Hernández, Marrero y Ledea (2012), Verdera y Gómez de Castiglia (2007), Guerra et al. (2007), Chiacchio et al. (2010), Cruz (2014) y Bader et al. (2009).

Dentro de los aspectos para llevar a cabo la elección del radiofármaco, explica IAEA (2008, p. 44), se toman en cuenta “la vida media física, la extensión de la diseminación ósea, el tamaño de las lesiones, la reserva medular, la disponibilidad y el costo del radiofármaco”; también comenta que se han realizado gran cantidad de estudios con radiofármacos que presentan afinidad por el tejido óseo. Como los parámetros de respuesta apropiados no siempre han sido idénticos entre pacientes, se advierte de una gran variación en las tasas de respuesta observadas. (IAEA, 2008, p. 44)

Duatti y Bhonley (2013) recalcan que los radiofármacos se consideran medicamentos y se utilizan para aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas. Pueden diseñarse y formularse para cualquier vía de administración, sin embargo, las rutas parenterales suelen ser óptimas, preferidas y, por lo tanto, más utilizadas. Todas las drogas y, particularmente los medicamentos parenterales, deben ser seguras para la administración a sujetos humanos. La protección y seguridad de los pacientes son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre el interés de la ciencia y la sociedad.

Los autores Hernández, Marrero y Ledea (2012), Verdera y Gómez de Castiglia (2007), Guerra et al. (2007), Chiacchio et al. (2010) y Cruz (2014) coinciden con que los radiofármacos que se pueden utilizar para la paliación del dolor en metástasis óseas producidas por el cáncer de

mama son los siguientes: ^{32}P -Fosfato de Sodio, ^{89}Sr -Cloruro de Estroncio, ^{186}Re -HEDP, ^{188}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP, ^{177}Lu -EDTMP, $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA.

Guerra et al. (2007) evaluaron la eficacia del radiofármaco ^{153}Sm -EDTMP en dolor y metástasis ósea y los resultados obtenidos demostraron que, tras cada administración de dosis de este radiofármaco, el sujeto en estudio obtuvo un alivio importante del dolor, disminuyéndose el uso de analgésicos para proporcionar una mejor calidad de vida. Además, afirmaron que la efectividad del ^{153}Sm -EDTMP ante la paliación del dolor, como manifestación clínica de este tipo de diseminación, se encuentra entre un 65 % y 80 %.

En caso de existir metástasis ósea cercana a un órgano de suma importancia, como hígado o pulmón, es importante que se pueda contar con otra modalidad de tratamiento radioterapéutico, como lo es la radioterapia metabólica, que consiste en la utilización de fuentes abiertas de radiación donde se usan radiofármacos portadores de radionucléidos emisores de radiación beta. Este tipo de radiación, al tener un alcance corto, actúa solamente en la zona donde se ubica el radiofármaco, pero que, después de su aplicación, no va a causar daño en el tejido que rodea la lesión (Guerra et al., 2007). Guerra et al (2007) y Azofeifa y Flores (2007) comparten el criterio de que para que el radiofármaco se considere terapéutico debe emitir radiación beta.

Se realizó dentro del mismo estudio un diagnóstico por imágenes, donde se observó que el ^{153}Sm -EDTMP presentaba alta afinidad por el tejido óseo y que este no se acumula en sitios fuera del esqueleto, demostrándose la distribución selectiva del radiofármaco en presencia de metástasis de tipo óseo. Ahonem y Serafín (1993) citado por Guerra et al (2007) realizaron el mismo estudio con ^{153}Sm -EDTMP utilizando diferentes dosis, administrada por vía intravenosa, a 35 pacientes diferentes con metástasis dolorosas. Manifestaron que el ^{153}Sm -EDTMP se elimina con rapidez desde la sangre y que, además, el radiofármaco no se almacena en lugares externos del esqueleto y se centraliza específicamente en las lesiones del hueso. (Guerra et al 2007)

También menciona el autor que, dentro de los radiofármacos que se han desarrollado a lo largo de los últimos años, se encuentran el ^{89}Sr , ^{153}Sm -EDTMP; las características en común

que tienen estos radiofármacos los convierten en idóneos para la paliación del dolor metastásico óseo, estos son emisores de partículas β o α , tienen una distribución selectiva en hueso y se unen de manera prolongada a las metástasis óseas en comparación con su unión en hueso sano (Guerra et al., 2007). Hernández, Marrero y Ledea (2012), Verdera y Gómez de Castiglia (2007), Guerra et al. (2007), Chiacchio et al. (2010) y Cruz (2014) coinciden con que el $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ es el radiofármaco menos radiotóxico, presenta alta selectividad por el tejido óseo y constituye un tratamiento terapéutico seguro y efectivo en la paliación del dolor oncológico con metástasis óseas.

Según Bader et al. (2009), para poder llevar a cabo la administración con radiofármacos en un paciente, este sujeto debe atravesar por una serie de estudios clínicos de laboratorio y pruebas físicas, como imágenes por gammagrafía o cintigrama óseo, que evidencien la presencia real de metástasis óseas dolorosas. Una vez que se obtiene evidencia de la presencia de la diseminación ósea blástica en el paciente, se analizan los exámenes de laboratorio, donde se indique que los niveles de hemoglobina sean “hemoglobina >90 g/L, recuento leucocitario $>4 \times 10^9/\text{L}$ y plaquetario $>100 \times 10^9/\text{L}$, así como la evaluación de la reserva hematopoyética, mediante una correlación del recuento hemático completo en sangre periférica con la extensión del tumor en la cintigrafía ósea convencional”.(Bader et al, 2009)

Otro de los parámetros clínicos que se debe estudiar antes de la administración de radiofármacos es la función renal, ya que la eliminación de la mayoría de los radiofármacos se lleva a cabo a través del aclaramiento renal, corriendo el riesgo para el paciente de sufrir radiotoxicidad. “Los parámetros recomendados de función renal son: urea <12 mmol/L y creatinina <200 mmol/L”. (Bader et al, 2009). Una contraindicación, que debe considerarse para no utilizar radiofármacos en un paciente, debe ser que esté presente riesgo de fractura o compresión medular aguda, donde el tratamiento adecuado sería la intervención quirúrgica (Bader et al., 2009).

Bader et al. (2009) recalcan un aspecto importante y de cuidado, y es que también se debe tomar en cuenta la previa hidratación del paciente, una vez que este se considera candidato para iniciar la terapia con radiofármacos, ya que la mayoría de los radiofármacos se van a excretar

principalmente por vía renal. También Guerra et al. (2007) hacen hincapié en que hidratarse es una previsión para reducir la irradiación de la vejiga y de las gónadas, debido a que más del 60 % de la actividad administrada se excreta por la orina, las primeras cinco horas después de la inyección.

Según estudios controlados, entre el 20 % y 50 % de los pacientes obtiene un alivio del dolor con la terapia paliativa usando radiofármacos y entre un 50 % al 80% consigue un alivio parcial del síntoma. En caso de que el paciente haya iniciado con la radioterapia y refiera no sentir alivio del dolor, está contraindicado que a este se le vuelva a administrar más radiofármaco, ya que el inicio de acción es lento y, al colocar más fármaco, este puede producir radiotoxicidad (Bader et al., 2009).

Guerra et al. (2007) realizan una comparación en cuanto a cuál de los radiofármacos producen menor mielosupresión, ordenándolos de la siguiente manera: ^{32}P -fosfato de sodio produce menos mielosupresión que ^{89}Sr -cloruro de estroncio; este anterior es más mielotóxico que el ^{186}Re y, en último lugar, se encuentra el ^{153}Sm -EDTMP.

Analgésico opioide

Resumen de los artículos analizados dentro de la categoría de analgésico opioide

Autor	Título	Lugar	Observaciones del artículo
Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013)	El dolor y su manejo en los cuidados paliativos	Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre y Centro de Investigaciones sobre Longevidad Envejecimiento y Salud (CITED)	<ul style="list-style-type: none"> • Señala a los opioides como un arma terapéutica analgésica fundamental • Indica que es una de las terapias antiálgicas más usadas • Se deben siempre evaluar la aspereza del dolor y nunca dar una terapia por ofrecer expectativas de vida al enfermo

			<ul style="list-style-type: none"> • No mezclar los diferentes opioides entre si • Clasifican a los opioides en dos escalas basándose en la escalera analgésica de la OMS. • Establece diferencias entre algunos opioides.
Gómez (2008)	Farmacoterapia del dolor oncológico, Analgésicos y coadyuvantes	No indica	<ul style="list-style-type: none"> • Señala que está contraindicado el uso de codeína y fentanilo en pacientes con insuficiencia renal. • Clasifican a los opioides en dos escalas basándose en la escalera analgésica de la OMS. • Se refiere a otros analgésicos opioides de los cuales Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013) no hacen mención y son tales como la metadona, oxicodona, buprenorfina; señalando que la metadona, se utiliza en aquellos pacientes donde la tolerancia por la morfina es mala
Bader et al. (2009)	Guía clínica sobre el tratamiento del dolor	Asociación Europea de Urología	<ul style="list-style-type: none"> • Se toma en cuenta que los pacientes que vayan a recibir terapia analgésica con opioides sean aquellos que tienen enfermedad oncológica terminal o con metástasis ósea dolorosa. • Sugiere que en caso de dolor severo se le administre desde el

			inicio un opioide potente, en caso de dolor moderado recomienda, codeína, oxycodona o propoxifeno, más un coadyuvante para potenciar el efecto analgésico.
Nunes, Batista dos Santos y Kimiko (2013)	Morfina como primer medicamento para el tratamiento del dolor de cáncer	Ver tabla 3. Radiofarmacos	Ver tabla 3. Radiofarmacos
Chiacchio et al. (2010)	Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis óseas y su posible integración con la quimioterapia	Centro regional de medicina nuclear, Universidad de Piza, Italia	<ul style="list-style-type: none"> • Resalta que el uso frecuente de analgésicos opioides disminuye la calidad de vida debido a la cantidad de efectos secundarios que aparecen tras su uso. • Añade que es importante el enfoque multidisciplinario a la hora de controlar el dolor en estos pacientes.

Fuente: Elaboración propia, información recopilada de Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013), Gómez (2008), Bader et al. (2009), Nunes, Batista dos Santos y Kimiko (2013), Chiacchio et al. (2010).

Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013) comentan acerca de los analgésicos opioides, representados como un arma terapéutica fundamental en el manejo del dolor moderado-severo. Los autores también hacen referencia al tipo de abordaje terapéutico que se le debe dar a estos pacientes que presentan un dolor tan abrumador y que, dentro de las terapias antiálgicas más utilizadas, está el uso de analgésicos opioides. Señalan que, para el uso de los medicamentos, se debe valorar siempre la aspereza del dolor y nunca ofrecer una terapia solamente por la expectativa de vida del enfermo, además de no mezclar los diferentes opioides entre sí, aunque escenarios de estos acontecen con frecuencia.

Asimismo, Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013), así como Gómez (2008) clasifican a los opioides en dos escalas, guiados por la escalera analgésica de la OMS, donde en el segundo escalón incluyen a la codeína, dihidrocodeína, tramadol, dextropropoxifeno y en el tercer escalón mencionan a la morfina y fentanilo. Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013) establecen diferencias entre cada uno de los opioides, señalando que el tramadol y la dihidrocodeína son más potentes que la codeína y que esta última es más efectiva cuando la administración es por vía oral, además, que el opioide de mayor cuidado en cuanto a su uso es el dextropropoxifeno, aunque tiene limitada analgesia en el dolor oncológico. Gómez (2008) explica que una contraindicación absoluta para el uso de la codeína en un paciente, es la insuficiencia hepática o renal.

Gómez (2008) se refiere a otros opioides de los cual Tabares, Rodríguez y Jiménez (2013) no hacen mención, tales como la metadona, oxycodona, buprenorfina; señalando que la metadona, se utiliza en aquellos pacientes donde la tolerancia por la morfina es mala, este es un opioide sintético y su inicio de acción analgésico es lento, por lo que, tras su administración, debe darse un tiempo prudente para que se refleje el efecto antiálgico, debido a que este medicamento va aumentando su concentración sanguínea lentamente y así evitar una intoxicación. La oxycodona alivia el dolor oncológico intenso y está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o renal, al igual que el fentanilo. Por último, la buprenorfina es considerada como un opioide potente de segunda línea, para tratar dolores de moderados a intensos según la escala de la OMS.

Bader et al. (2009) expresan que en este caso, para la selección de los pacientes que van a recibir terapia analgésica con opioides, se toma en consideración el hecho de que presenten enfermedad oncológica acompañada de dolor. A estos pacientes, en caso de dolor intenso, se les debe administrar un opioide potente desde el inicio; si el dolor es moderado, se les recomienda un opioide como la codeína, oxicodona o propoxifeno, más algún coadyuvante como el paracetamol o aspirina, con el objetivo de potenciar el efecto analgésico.

Nunes, Batista dos Santos y Kimiko (2013) se plantearon como objetivo “evaluar el uso de la morfina, como fármaco de primera elección ante el tratamiento del dolor producido por el cáncer, en pacientes con enfermedad avanzada o metástasis dolorosas, como alternativa a las recomendaciones de la escala analgésica propuesta por la OMS”. En este estudio, se vio reflejado que el uso de los opioides potentes, como el caso de la morfina, presenta mayor analgesia desde el inicio, aunque una mayor incidencia en cuanto a la aparición de efectos secundarios, mientras que en aquellos pacientes del grupo que no recibieron el opioide desde el principio, la analgesia no fue tan buena al seguir la escala antiálgica de la OMS, aunque sí se reportaron menos cantidad de efectos secundarios (Nunes, Batista dos Santos y Kimiko, 2013).

Sin embargo, Nunes, Batista dos Santos y Kimiko (2013) relatan que en la segunda y tercera visita que se les realizó a los pacientes del grupo que recibieron analgésicos opioides, no se percibió ningún compromiso de la calidad de vida, aunque resaltan Chiacchio et al. (2010), que el uso frecuente de los opioides puede reducir la calidad de vida a causa de varios efectos secundarios no deseados, por lo tanto, es importante un enfoque multidisciplinario para controlar el dolor en estos pacientes.

Terapia paliativa

Azofeifa y Flores (2007), señalan que entre el 2005 y 2006, dentro del hospital México, la radiofarmacia no contaba con el recurso humano suficiente, ni las instalaciones, ni el equipo necesario para llevar a cabo estas terapias paliativas con éxito, hoy en día Blanco (2015) relata que se cuentan con dos radiofarmaceutas, que la terapia paliativa con radiofarmacos brinda resultados efectivos ante la paliación del dolor de la metástasis osea. Por otro lado, Centeno et al.

(2001) comentan que una de las expresiones clínicas y muy características de las diseminaciones óseas es la presencia del dolor. El manejo individualizado y multidisciplinar del dolor de tipo óseo es de suma importancia para la paliación del mismo, donde se incluyan en consideración tratamientos con analgésicos y coanalgésicos, tratamientos oncológicos paliativos específicos como la radiofarmacia y los bifosfonatos.

El uso de radiofármacos en la terapia paliativa del dolor, producido por las metástasis óseas, es bien tolerado; estudios demuestran que a largo plazo la terapia con radiofármacos representa un menor riesgo en la aparición de leucemia y de segundos cánceres, en comparación con quimioterapia y la radioterapia externa. Pequeñas fracciones de radioterapia pueden generar un alivio completo del dolor, pero solo en caso de ser una afectación localizada, si ya se trata de afectaciones múltiples, se utilizan isótopos radiactivos como Sr89 o técnicas alternativas de irradiación externa (Centeno et al., 2001).

Guerra et al. (2007), en su estudio clínico, se refieren a que, a partir de la preparación del $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, se constituye una opción válida y factible, en cuanto a disponibilidad y acceso, para el tratamiento terapéutico de la paliación del dolor producido por las metástasis óseas, ya que, a partir de los casos clínicos que ellos estudiaron, confirmaron su efectividad terapéutica contra este tipo de dolor. Resaltan que, en caso de existir una diseminación de tipo solitaria cercana a órganos de alta sensibilidad a la radiación, como el hígado y pulmón, no se debe aplicar radioterapia antiálgica, ya que puede provocar radiotoxicidad o mielosupresión de variada severidad.

Un factor importante en cuanto a la terapia paliativa, que resaltan Guerra et al. (2007), es que, al ubicarse de manera selectiva el radiofármaco ($^{153}\text{Sm-EDTMP}$) en la región que presenta dicha metástasis, el tratamiento necesita ser administrado en una dosis única que deba ser repetida cada tres a cuatro meses, aumentándose la respuesta terapéutica y disminuyéndose la radiotoxicidad. Actualmente, no se han realizado estudios que indiquen diferencias existentes en cuanto a cuál de los radiofármacos indicados para la paliación del dolor tenga mayor capacidad para la disminución del mismo, pero sí se han establecido divergencias en cuanto a ventajas y desventajas entre estos definidas a partir de su uso.

Segura (2015) describe que la irradiación o radiofarmacia paliativa en sus diferentes módulos es realmente una terapia analgésica eficiente, en cuanto al abordaje de la metástasis ósea, brindando un buen control del dolor en más del 75 % de los pacientes. El éxito en la terapia y seguimiento farmacológico en la mayoría de los casos es garantizado por el correcto abordaje terapéutico. Debido a la capacidad selectiva que presentan los radiofármacos para unirse a todas las estructuras óseas, se les denomina también como tratamiento metabólico del dolor, esto debido a su capacidad de unión por dicho tejido, permaneciendo de forma prolongada, con una efectividad terapéutica alta y mínima toxicidad.

Se considera a la radioterapia como un cimiento de gran importancia en el abordaje terapéutico de las diseminaciones óseas, ya sea en el manejo contra el dolor o como un método de profilaxis en lesiones con peligro de fractura. Expresa también el autor que las metástasis más radiosensibles son aquellas producidas por mieloma, linfoma, mama y próstata; aquellos que se consideran más radioresistentes o que requieren de dosis mayores son las diseminaciones por patologías renales y de sarcomas, así como las que presentan una radiosensibilidad de respuesta intermedia ante esta terapia son las de origen pulmonar, tiroides y melanoma (Segura, 2015).

También cabe resaltar un dato importante acerca del paciente, ya que, para que este sea un candidato elegible, debe cumplir con ciertas características, tales como tener estudios de gammagrafía ósea, en los cuales se evidencie la metástasis ósea; tener dolor óseo por este tipo de diseminación; no presentar mielosupresión y contar con una esperanza de vida mayor a los dos meses (Segura, 2015). Lo mismo indica IAEA (2008), donde la garantía de un tratamiento exitoso depende de la correcta selección de los pacientes y que, antes del tratamiento, los mismos deben someterse a la prueba de cintigrafía ósea.

Bader et al. (2009) relatan que se desconoce cuál de los radiofármacos usados en este tipo de terapia es el mejor en la paliación del dolor por metástasis ósea, ya que no se encuentran establecidas estas diferencias y que, de lo que sí existe evidencia, es de las diferencias del inicio de acción, la duración de la respuesta y toxicidad de cada uno. También resalta que en muchos países europeos ya no se utiliza ^{186}Re , aunque el autor no deja clara la razón por la cual ya no se

utiliza. Este autor comparte criterios con Segura (2015), pues reitera que el uso de la radioterapia en la paliación de las metástasis óseas sintomáticas está irrefutablemente establecido, aplacando el dolor óseo metastásico de manera efectiva, en la mayoría de los casos y, resulta sustancialmente ventajoso para tratar el dolor óseo metastásico.

Refieren Azofeifa y Flores (2007) que, dentro de la terapéutica, la medicina nuclear tiene sus primordiales atenciones en el cáncer y en el tratamiento paliativo del dolor procedente de metástasis óseas, originado por algunos cánceres, lo que respalda lo dicho por todos los autores expuestos con anterioridad (Centeno et al. 2001; Guerra et al., 2007; Segura, 2015; Bader et al. 2009), en relación con el uso de la terapia antiálgica con radiofármacos.

En cuanto a la terapia con analgésicos opioides se establece que estos son un instrumento importante, efectivo y elemental para paliar el dolor oncológico (Tabares, Rodríguez y Jiménez, (2013)), también se indica Gómez (2008) que se considere a la morfina como un opioide indicador de terapia analgésica.

Figura 11. Resultados obtenidos tras la utilización de las terapias con radiofármacos y terapias con analgésicos opioides.

Terapia con radiofármacos					
Tiempo	% Bienestar Rel.Dolor	% Incremento de la movilidad	% Reducción de Analgésicos	% Calidad de Vida	
Mes 0	0	0	0	0	Inicial
Mes 1	65	38	47	50	
Mes 4	70	45	50	55	Final
				55	
Indicadores importantes para tomar en cuenta para analizar la calidad de vida en éste caso de estudio (Bienestar Relacionado al Dolor, Incremento en la Movilidad y Reducción de Analgésicos).					

Terapia con analgésicos opioides					
Tiempo	% Bienestar Rel.Dolor			% Calidad de Vida	
Mes 0	0			92	Inicial
Mes 1	16			88	
Mes 4	60			91	Final
				-1	

Fuente: Realización propia, información recopilada de Guerra eta al (2007) y Nunes, Batista dos Santos y Kimiko (2013).

Cáncer de mama

Uribe (2009) se refiere a los tratamientos terapéuticos sistémicos empleados según los diferentes estadios del cáncer de mama, donde, en caso de presentarse metástasis ósea, se pueden emplear bifosfonatos y radioterapia en los lugares óseos con dolor; además, recomienda la utilización del tratamiento más efectivo y de menor toxicidad para el paciente, recalando también que radioterapia está indicada en recaídas locorregionales y en caso de metástasis óseas dolorosas (como manejo paliativo antiálgico).

Nunes, Batista dos Santos y Kimiko (2013) señalan en su investigación que la presencia del cáncer en las personas va en crecimiento, afirmando que habrá un aumento de los individuos con dolor causado por la enfermedad y por los tratamientos, expresan que, para el año 2020, existirán alrededor de 17 millones de nuevos casos. Un 32 % de los pacientes expresaron que era mejor morir que seguir con un dolor físico tan abrumador como el generado por el cáncer. Muchos pacientes con dolor moderado a intenso no reciben analgésicos y solamente el 24 % de los que tienen dolor intenso reciben algún opiáceo potente.

También señalan que pocos estudios indicaron que la escalera analgésica propuesta por la OMS se debe considerar como una opción. En una revisión, los autores sugieren que el protocolo de la OMS no usa las recomendaciones con base en evidencias. Asimismo, Nunes, Batista dos Santos y Kimiko (2013) critican la restricción de opiáceos potentes para la tercera etapa. Una mejor calidad de vida para estos pacientes, donde se les ofrezca un mejor control de su dolor, podría alcanzarse usando opioides potentes como medicamento de primera elección.

Bader et al. (2009, p.1236), comentan que la “radioterapia, quimioterapia y tratamiento hormonal son todas las técnicas de interés para aliviar el dolor oncológico y quienes tienen que ver con la asistencia de los pacientes con cáncer deben tener ciertos conocimientos del potencial de todos estos tratamientos”. Para que un paciente logre tener alivio del dolor, no solamente va a depender del uso de una terapia antiálgica, sino de la colaboración interdisciplinaria entre profesionales de la salud. Los efectos secundarios causados por el uso incorrecto de los tratamientos antineoplásicos pueden ser muy molestos y, en todos los casos, los inconvenientes de un tratamiento deben sopesarse frente a los beneficios paliativos. (Bader et al, 2009)

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo, se exponen conclusiones puntuales derivadas del análisis exhaustivo de la información suministrada por los diversos autores mencionados a lo largo de la investigación. Asimismo, se exponen recomendaciones medulares, aplicables y dirigidas a diferentes instituciones, profesionales de salud y estudiantes, que busquen ampliar sus conocimientos en el área tratada. Ambos aspectos, conclusiones y recomendaciones, fueron elaborados bajo el foco de los objetivos planteados en este trabajo, con el fin de brindar una respuesta apropiada a la pregunta de investigación.

Conclusiones

En la presente investigación se concluye lo siguiente.

El ^{153}Sm -EDTMP es el radiofármaco más usado en la terapia paliativa del dolor, debido a sus propiedades farmacodinámicas, como lo es su gran afinidad por el tejido óseo dañado, lo que significa que hay mayor acumulación en hueso. Asimismo, representa una menor producción de mielotoxicidad para el paciente y su eliminación del organismo a través de la orina es rápida, por lo que se recomienda hidratar al paciente. También se concluyó que este radiofármaco es el más utilizado en dichas terapias, debido a que puede emitir dos tipos de energía radioactiva: la beta y la gamma.

No cualquier radiofármaco podrá utilizarse en la terapia paliativa del dolor; este debe contar con una serie de características, tales como selectividad por el tejido óseo, la vida media física, disponibilidad y costo; también se debe valorar la extensión de la diseminación ósea y el tamaño de las lesiones, debido a que, si las lesiones son muy grandes o de mucha extensión, se va a ver aumentada la toxicidad por el uso del radiofármaco.

Por sus características y estudios a lo largo del tiempo, los radiofármacos utilizados para paliar el dolor por metástasis óseas son ^{32}P - Fosfato de sodio, ^{89}Sr -Cloruro de estroncio, ^{186}Re -HEDP, ^{188}Re - HEDP, ^{153}Sm -EDTMP, ^{177}Lu -EDTMP, ^{117}Sn - DTPA, aunque de todos ellos,

los más utilizados son ^{153}Sm -EDTMP y ^{89}Sr -Cloruro de Estroncio, además de que también son los que producen menos mielotoxicidad.

Entre todos los radiofármacos que se utilizan para paliar el dolor, no se pueden establecer diferencias en cuanto a cuál de ellos produce el mejor efecto analgésico ante el síntoma doloroso producido por las metástasis, pero sí se pueden establecer diferencias entre uno y otro en cuanto a la aparición de la mielosupresión y su gravedad, donde el más tóxico a nivel de médula es el ^{32}P -fosfato de sodio (porque interviene en muchos procesos metabólicos) y el menos tóxico es el ^{153}Sm -EDTMP.

No se especifica realmente cuál es el mecanismo de acción en concreto de los radiofármacos usados en la terapia analgésica, pero sí cuáles funcionan para paliar el dolor producido por las metástasis óseas y de los cánceres que presentan estas diseminaciones; asimismo, especifican que es debido al tipo de energía beta que emiten que son especiales en estos tratamientos.

Dentro de los beneficios que se obtienen con el uso de la terapia paliativa del dolor de las metástasis del cáncer de mama con radiofármacos, se encuentran: el alivio del dolor que se obtiene es de un 60 % a un 90 %, el tiempo que dura la analgesia tras una primera administración de dosis única es de dos hasta seis meses; produce menos efectos secundarios, siendo la mielosupresión el más importante, pero que presenta reversión del cuadro; es un tratamiento bien tolerado por el paciente, no hay caída del cabello, son tratamientos específicos para la terapia ósea.

Aunque los radiofármacos demuestran tener una respuesta eficaz ante el dolor metastásico óseo, un 10 % de los pacientes presentan exacerbación del dolor en la primera semana tras su administración, por lo que no se debe descartar el uso de los analgésicos opioides y evaluar de manera correcta con cuál de los opioides se debe tratar al paciente y si se debe de tomar en cuenta la escala analgésica propuesta por la OMS.

La radiofarmacia es también llamada radioterapia paliativa, provee alivio del dolor metastásico óseo, duradero y con mínimos efectos adversos; el efecto adverso más importante reportado ha sido la mielosupresión, pero es una reacción reversible, donde el éxito de la terapia, en la mayoría de los casos, va a depender del correcto abordaje terapéutico.

La utilización de los radiofármacos en la terapia paliativa del dolor de las metástasis óseas se encuentra limitada o restringida en casos en donde la diseminación se presenta en tórax y cerca del abdomen (como costillas), ya que en esas zonas se encuentran órganos de suma importancia, sensibles a las radiaciones; asimismo, no se recomienda utilizarla en pacientes que presenten fracturas o compresión medular.

No cualquier paciente que presente metástasis ósea dolorosa producida por el cáncer de mama se considera un candidato para la utilización de la radiofarmacia terapéutica con radiofármacos; estos pacientes deben someterse a una serie de análisis y pruebas de laboratorio para así ser candidatos.

Una contraindicación absoluta y de suma importancia, que evita que se puedan utilizar los radiofármacos en un paciente, es la insuficiencia renal, debido a que los radiofármacos se eliminan por vía renal en mayor proporción. Se contraindica su uso no solo porque puede contribuir a deteriorar más el órgano, sino porque, al no eliminarse el fármaco del organismo, este aumenta en sangre y puede generar una intoxicación al paciente. Por lo tanto, todos aquellos pacientes, tras la selección para ser tratados con radiofármacos y que sean sometidos a la terapia paliativa del dolor con los mismos, deben ser previamente hidratados, debido a que estos medicamentos se eliminan por vía renal y así se busca evitar daño al riñón.

Dentro de los perjuicios que se obtienen tras el uso de los analgésicos opioides, se distinguen, el deterioro de la calidad de vida del paciente tras la aparición de los efectos secundarios, tales como náuseas, vómitos, somnolencia, depresión respiratoria, euforia, sedación, estreñimiento; además, se debe tomar en cuenta que no todos los pacientes deben utilizar analgésicos opioides (como en el caso de pacientes con insuficiencia hepática y renal), considerando que el límite de dosis viene dado por la presencia de efectos secundarios

intolerables. Asimismo, se debe evaluar siempre el factor riesgo/beneficio de un tratamiento, tomando en cuenta que, en el caso de los analgésicos opioides, estos basan su mayor beneficio en la paliación del síntoma doloroso de las metástasis óseas del cáncer de mama.

La morfina, al no poseer techo analgésico, se convierte en el opioide potente más utilizado, donde la administración de dosis se va a ver restringida según la aparición de efectos secundarios que comprometan la calidad de vida del paciente, así como la intolerancia o alergias que presente el paciente hacia esta. La morfina puede ser sustituida por la metadona, aunque se debe tener especial cuidado al hacer el cambio y administrar una dosis, ya que la metadona comienza a actuar lentamente hasta producir el efecto analgésico, y se podría provocar al paciente una intoxicación por acumulación del fármaco en el organismo.

El fentanilo es otro de los opioides potentes de excelencia en el tratamiento del dolor, dentro de sus beneficios, se puede resaltar el uso de este en cuadro de rescate del dolor usado por vía oral, también se encuentra en forma de parche, lo cual facilita la administración en pacientes con dificultad de tratamiento como insuficiencia renal, obstrucción intestinal y del conducto biliar, intolerancia a otros opioides o problemas para deglutir. También, otro de los beneficios de este medicamento es que alivia el dolor por hasta 72 horas y tras la retirada del parche, el efecto analgésico continúa por otras 16 a 24 horas más, aunque la desventaja es que no se puede utilizar para tratar el dolor postoperatorio, ya que produce depresión respiratoria.

En el caso de la oxycodona y la buprenorfina, no se consideran opioides de primera elección, debido a que la primera está contraindicada en pacientes con daño renal y hepático, ya que puede contribuir a empeorar estas insuficiencias y la segunda, es el único opioide potente identificado con techo analgésico y que presenta dualismo farmacológico, por lo que en ambos casos su uso es de última elección.

A la hora de comparar la efectividad de los radiofármacos versus analgésicos opioides, como terapia de tratamiento contra el dolor en las metástasis óseas del cáncer de mama, se determinó que el uso de los radiofármacos es efectivo para aliviar el síntoma doloroso, pero no en mayor proporción que el uso de los analgésicos opioides para el mismo fin. Lo que marca la

diferencia entre una terapia y otra es el inicio de acción de cada uno de los grupos de fármacos y la prolongación o el efecto sostenido analgésico a través del tiempo, donde los radiofármacos duran al menos dos a cuatro meses ejerciendo el efecto antiálgico y su inicio de acción va de uno a cuatro semanas, en comparación con los analgésicos opioides, los cuales cuentan con un inicio de acción más rápido (de horas a días) y, aunque no poseen techo analgésico, sí deben realizarse administraciones de dosis muy repetidas en periodos de tiempo continuos, deteriorando la calidad de vida del paciente.

El uso de los radiofármacos debería prevalecer sobre el uso de los analgésicos opioides, en cuanto a la paliación del dolor producido por las metástasis óseas del cáncer de mama, ya que estudios respaldan que, tras el uso de los radiofármacos, el paciente se expone a menos efectos secundarios en comparación con el uso de los analgésicos opioides, debido a que estos últimos disminuyen la calidad de vida del paciente, por la necesidad de administraciones de dosis tan seguidas a lo largo del día y más cuando se trata de un síntoma prácticamente crónico, debido a que se habla de una diseminación en hueso y en pacientes donde no hay regresión de la enfermedad.

La efectividad que se obtiene tras el uso de una terapia farmacológica y paliativa, definitivamente, va a depender del correcto abordaje y manejo en los pacientes con dolor metastásico óseo, desarrollándose de manera multidisciplinar. Son importantes las distintas terapias, no solo para paliar el dolor, sino para brindar mayor y mejor calidad de vida al paciente y apoyar a su familia durante este proceso tan doloroso, ya que a las pacientes que presentan este tipo de cáncer metastásico se les da una sobrevida de dos años, después de iniciado el seguimiento terapéutico.

La calidad de vida del paciente tras el uso crónico de analgésicos opioides se ve disminuida en mayor proporción, con respecto al uso de los radiofármacos para tratar el dolor por metástasis ósea, debido a que los opioides se deben administrar con mayor frecuencia que los radiofármacos, para poder obtener la paliación del síntoma. Asimismo, se aconseja su uso preferiblemente en pacientes con enfermedad oncológica acompañada de dolor, ya que existe el

riesgo de que se genere adicción o hasta un síndrome de abstinencia tras su retirada, deteriorando la calidad de vida de los pacientes no oncológicos.

Asimismo, es de suma importancia corroborar que realmente el paciente presenta metástasis ósea dolorosa, esto mediante un barrido de imágenes óseas, porque, de lo contrario, de no seguirse estas indicaciones, no se va a producir analgesia, o sea la efectividad analgésica de los radiofármacos va a ser nula.

Aunque se mencione que durante 10 a 15 años se han llevado a cabo estudios en cuanto a las diferentes terapias analgésicas para el paciente oncológico, estos no han sido revelados públicamente o son de muy difícil acceso, lo que complica aún más la obtención de información a la hora de investigar y poder tratar de manera adecuada a los pacientes con cáncer, y todavía más si presenta metástasis osea, ya que la fisiopatología de las mismas es muy compleja, lo que hace difícil el tratamiento farmacológico.

También se concluye que definitivamente el éxito de cualquier terapia, va a depender del trabajo multidisciplinario entre los diferentes profesionales en salud, asimismo se nota la falta de compromiso por parte de algunos funcionarios para hacer de su labor algo excelente, ya que la falta de información estadística en cuanto a efectividad de una terapia se puede ver afectada por una acción tan simple con anotar datos en un expediente clínico de un paciente.

Recomendaciones

Universidad Internacional de las Américas

La universidad debe propiciar la investigación científica, no solamente como un requisito de graduación para sus estudiantes, sino como requisito en todas las materias, incorporándolo a través de los planes de estudio, para que así el estudiante mejore sus capacidades investigativas y se vea enriquecido tras su realización. Se les recomienda a los profesores de Farmacia, abarcar temas novedosos como el de la paliación del dolor y el uso de los radiofármacos como terapia analgésica del dolor producido por metástasis osea.

Estudiantes de Farmacia

Se les invita a los estudiantes a estar constantemente en contacto con la investigación, leyendo acerca de los temas que se realizan en las diferentes tesis e investigaciones de la carrera de Farmacia disponibles en la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, dándole especial énfasis a las temáticas sobre cuidados paliativos en pacientes oncológicos que presentan metástasis ósea y el uso de tratamientos tan novedosos y efectivos como lo es el uso de los radiofármacos en la analgesia, ya que cada día el porcentaje de personas enfermas con cáncer de mama va en aumento y así podrán guiar al paciente y a su familiares durante este proceso tan difícil. Lo anterior se plantea debido al desconocimiento de estas terapias por parte de los estudiantes y la ausencia de temas como estos en los planes de estudio de la carrera.

Farmacéuticos

Se les recomienda la realización de proyectos investigativos en cuanto a los cuidados paliativos, relacionados con la efectividad que tienen los radiofármacos en la terapia paliativa del dolor, en pacientes con cáncer de mama que presentan metástasis ósea. Asimismo, como el experto en los medicamentos es el farmacéutico, debería cooperar, motivar e incentivar a los médicos a usar este tipo de terapia y aprender más acerca de ellos, para así poder dar un mejor abordaje terapéutico al paciente y apoyo a sus familiares.

Colegio de farmacéuticos

Se recomienda promover la investigación en los colegiados, tras su incorporación al colegio profesional, para así garantizar el conocimiento de los farmacéuticos en muchos campos innovadores de la ciencia y la farmacología. Así como fortalecer el conocimiento de estos profesionales en el campo de los cuidados paliativos, promoviendo la capacitación en los mismos, para poder brindar la ayuda científica y farmacológica necesaria a los pacientes y sus familiares, en cuanto a la existencia de tratamientos tan novedosos y efectivos como lo es el uso de las terapias con radiofármacos paliativos.

Clínicas del dolor

Se recomienda dar charlas a los familiares de los pacientes con metástasis óseas producidas por el cáncer de mama, que necesiten y puedan optar por este tipo de tratamiento con radiofármacos, para poder así mejorar su calidad de vida, teniendo en mente que el trabajo por desarrollar sea multidisciplinario. Además, incluir de manera activa y asistencial al farmacéutico en la labor de los cuidados paliativos.

Otros profesionales

A los médicos, se les recomienda unir sus conocimientos con los demás profesionales en salud, para poder atender de manera multidisciplinar a estos pacientes en la paliación del dolor, incluyendo al personal de enfermería y motivándolo para atender de manera amable a los pacientes y en conjunto con el farmacéutico, intercambiando conceptos e ideas de los conocimientos técnicos y clínicos de su profesión.

Figura 12. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	PERIODO 2017-2018																						
	III CUATRIMESTRE												I CUATRIMESTRE										
	OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE				ENERO		FEBRERO		MARZO		ABRIL				
	SEMANAS				SEMANAS				SEMANAS				SEMANAS		SEMANAS		SEMANAS		SEMANAS				
1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
CAPITULO I: INTRODUCCION																							
Planteamiento del problema																							
Objetivos																							
Justificacion																							
Antecedentes																							
CAPITULO II: MARCO DE REFERENCIA																							
CAPITULO III: MARCO METODOLOGICO																							
Enfoque																							
Diseño																							
Fuentes de informacion																							
Criterios de inclusion y exclusion																							
Criterios de inclusion																							
Criterios de exclusion																							
Categorías de analisis																							
Procedimiento recoleccion de la informacion																							
Fase I																							
Fase II																							
Fase III																							
Fase IV																							
Fase V																							
CAPITULO IV: ANALISIS E INTERPRETACION DE DATOS																							
CAPITULO V: CONCLUSIONES																							
PRESENTACION DEL TRABAJO																							

Fuente: realización propia, (2017-2018).

REFERENCIAS

- Afonso, G. (2017). Cáncer de mama y Calidad de Vida: una revisión bibliográfica. (Trabajo de grado) (PDF). Recuperado de <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/5881/Cancer%20de%20mama%20y%20Calidad%20de%20Vida%20una%20revisio%20bibliografica.pdf?sequence=1>
- Alvarado, R. y Bejarano, A. (2015). Perfil del voluntariado de Fundacáncer para un servicio de acompañamiento en promoción de la salud en mujeres con cáncer de mama, Hospital Calderón Guardia. (Tesis doctoral). Universidad de Costa Rica, Costa Rica. Recuperado de <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/2843>
- Álvarez, Y., y Farré, M. (2005). Farmacología de los opioides (PDF). Revista Adicciones, Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías. 17(2)21-40., Palma de Mallorca, España. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/2891/289122022016/>
- American Cancer Society [ACS]. (2017). ¿Qué es el cáncer de seno?, Conceptos básicos sobre el cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
- Arbesú, M. (2017). La atención farmacéutica en pacientes oncológicos [Comenta acerca del rol de un farmacéutico en el ámbito de la salud y la importancia de la profesión]. Instituto de oncología y Radiobiología. Recuperado de http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol47_3_13/far01313.htm
- Astudillo, V. y Paredes, G. (2015). Reflexiones sobre el uso terapéutico de $^{223}\text{RaCl}_2$ para metástasis ósea derivada de cáncer de próstata resistente a la castración. Recuperado de [http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/47/020/47020878.pdf?=-](http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/47/020/47020878.pdf?=)

- Azofeifa, A. y Flores, M. (2013). Rendimiento de los radiofármacos en el servicio de medicina nuclear del Hospital México, durante el periodo, de junio del 2005 a diciembre del 2006. (Tesis de maestría). Universidad Estatal a Distancia (UNED), Costa Rica.
- Bader, P., Echtele, D., Fonteyne, V., Livadas, K., De Meerleer, G., Páez, A. y Vranken, J. (2009). Guía clínica sobre el tratamiento del dolor. European Asociación de Urología, 1179-1288 (PDF). Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Valerie_Fonteyne/publication/266449465_Guia_clinica_sobre_el_tratamiento_del_dolor/links/5507e9c00cf2d7a28126ab5b/Guia-clinica-sobre-el-tratamiento-del-dolor.pdf
- Balter, H. (diciembre, 2007). Radiofármacos para terapia paliativa del dolor en metástasis óseas. Radiofármacos Terapéuticos. Recuperado de http://alasdimm.net/comites/rf/material/radiofarmacos_terapeuticos.pdf#page=18
- Blanco, C. (julio, 2015). Terapia nuclear reduce dolor en pacientes con cáncer, (PDF). Blog de la CCSS Recuperado de www.ccss.sa.cr/noticia?terapia-nuclear-reduce-dolor-en-pacientes-con-cancer
- Bland, K. y Copeland, E. (2007). La mama: manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Buitrago, C., Rodríguez, C., Ibarra, A., Velásquez, F. y Molina, B. (2014). Analgésicos Opioides en pacientes hospitalizados (PDF). Artículo de investigación científica y tecnológica. Repertorio de Medicina y Cirugía, 23(4), p. 277. Recuperado de <http://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/201701/ANALGE%CC%81SICOS%20OPIOIDES.pdf>
- Cambronero, V. y Fonseca, G. (2016). Propuesta de guía para el manejo, control de calidad y disposición final de fuentes radioactivas selladas empleadas en el control de calidad en los servicios de Medicina Nuclear del Hospital San Juan de Dios y Hospital Clínica

Bíblica en el segundo semestre de 2015. (Tesis doctoral). Universidad de Costa Rica, 2016.

Cariqueo, M. (2014). El rol de los Químicos farmacéuticos en la unidad de Pacientes Críticos [comenta acerca de la importante labor que ejerce un farmacéutico en las unidades de pacientes críticos]. 3M, Salud. Clínica Alemana de Santiago, Chile. Recuperado de <http://www.3msalud.cl/enfermeria/la-opinion-de-los-expertos/el-rol-de-los-quimicos-farmaceuticos-en-una-unidad-de-pacientes-criticos/>

Centeno, C., Sanz, A., Vara, F. y Bruera, E. (2001). Metástasis óseas: manifestaciones clínicas y complicaciones. Un tratamiento multidisciplinar (PDF). 8(2), 100-108. Medicina Paliativa. Recuperado de https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/41258822/Metstasis_seas_manifestaciones_clnicas_y20160115-9174-mpgvfx.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1510700278&Signature=xuzfIJpuMmkeBiAAoNdV0KYE%2Ff4%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DMetastasis_oseas_manifestaciones_clinica.pdf

Chain, Y. e Illanes, L. (2015). Radiofármacos en Medicina Nuclear. 1ª ed. Editorial de la Universidad de Plata. Recuperado de http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento_completo.pdf?sequence=1

Chaverri, J., Zavaleta, E., Díaz, J., Ortiz, A., Álvarez, H. y Zúñiga, H. (abril-setiembre, 2015). Comparación de las estrategias analgésicas más utilizadas en el manejo del dolor postoperatorio en el Hospital Clínica Bíblica (PDF). Revista Médica Universidad de Costa Rica. 9(1), Artículo 8. DOI: <https://doi.org/10.15517/rmu.v9i1.19647>

Chiacchio, S., Borso, E., AlSharif, A., Boni, G. y Mariani, G. (octubre, 2010). Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis óseas y su posible

- integración con la quimioterapia (PDF). *Alasbimn Journal*, p.p. 1-5. Recuperado de <http://www.alasbimnjournal.net/alasbimn/pdf/50/aj50-1.pdf>
- Cruz, J. (julio- diciembre, 2014). La producción de radioisótopos en el Centro de Isótopos (PDF). *Revista de Panorama Nuclear. Scielo, Nucleus (56) 27-30*. La Habana, Cuba. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-084X2014000200004&script=sci_arttext&tlng=en
- Delgado, J. (2017). Cuidados paliativos para pacientes oncológicos con calidad de vida un reto para el profesional de enfermería (PDF). (Tesis de Licenciatura). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A. Colombia.
- Duatti, A. y Bhonsle, U. (2013). *Strengthening Radiopharmacy Practice in IAEA*, (PDF). (43)188-194. Elsevier. Viena, Austria. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2012.11.009>.
- Flores, L., Salazar, E., Duarte, R. M., Torres, G., Alonso, P. y Lazcano, E. (marzo-abril, 2008). Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama (PDF). *Salud Pública. Scielo, México, 50(2), 119-125*. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342008000200005&script=sci_arttext&tlng=en
- Fernández, E. (2002). Opioides, Mecanismo de Acción (PDF). *Farmacóloga Especialista de Primer y Segundo Grado. Foro de Investigación y Tratamiento del Dolor para la Comunidad Médica. Universidad de la Habana, Cuba*, pp. 21-24. Recuperado de <http://132.248.9.34/hevila/DolorclinicayterapiaRevistamexicanadealgologia/2002-03/vol1/no10/5.pdf>
- García, E., Cruz, A. y Morín, J. (2012). Radiofármacos en el tratamiento del dolor por metástasis ósea (PDF). *Revista de ciencias nucleares, Scielo, (52), 50-53*. La Habana, Cuba.

Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-084X2012000200010

Gómez, A. (2008). Farmacoterapia del dolor oncológico, Analgésicos y coadyuvantes (PDF). Revista de Farmacia Profesional. Elsevier, España. 22(1)44-49. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacoterapia-del-dolor-oncologico-analgesicos-13114984>

Guerra, D., Longo, C., Arrechdera, L., Sánchez, N. y Contreras, I. (abril-junio, 2007). Eficacia del radiofármaco ¹⁵³Sm-EDTMP en dolor y metástasis ósea (PDF): Revista Venezolana de Oncología. Sociedad Venezolana de Oncología 19(2) ,105-117. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/3756/375635126003/>.

Hernández, D., Marrero, L. y Ledea, O. (setiembre-diciembre, 2012). Empleo de la medicina nuclear y las técnicas en las afecciones del sistema óseo (PDF). Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología. Scielo. 26(2)190-212. La Habana, Cuba. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2012000200010

Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, M. (2014). Metodología de la investigación. México D.F. McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.

Instituto Nacional del Cáncer [NCI]. (Marzo, 2010). Cuidados Paliativos durante el cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/cancer-avanzado/opciones-de-cuidado/hoja-informativa-cuidados-paliativos>

Instituto Nacional del Cáncer [NCI]. (Febrero, 2015). Página principal, El cáncer, Naturaleza de cáncer. ¿Qué es el cáncer?, ¿Qué es el cáncer de seno? Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>. Estados Unidos.

Instituto Nacional del Cáncer [NCI]. (Septiembre, 2017). El dolor y el cáncer. Versión para profesionales de salud. Recuperado de

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/dolor/dolor-pro-pdq/>

Instituto Nacional del Cáncer [NIH]. (2018). Características anatómicas, anatomía de la mama femenina. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>

Knaul, F., López, L., Lazcano, E., Gómez, H., Romieu, I. y Torres, G. (enero, 2009). Cáncer de mama: un reto para la sociedad y los sistemas de salud (PDF). 51(2), pp. s138-s140. Salud pública, Cuernavaca, México. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v51s2/v51s2a02.pdf>

Krishnamurthy, G., Swailem, F., Srivastara, S., Atkins, H., Simpson, L., Walsh, T., Ahmann, F. y Shah, J. (2017). Tin-117m(4+)DTPA: pharmacokinetics and imaging characteristics in patients with metastatic bone pain. Tucson, Arizona. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9025743>.

Lcrudo, J., Gil, C., Faintuch, B., Rey, A., Ferro, G., Zayas, F., Vereda, S., Ceraso, V., Zubilaga, M. y Barbosa, M. (noviembre, 2009) Avances en Radiofarmacia. Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear. Colombia. Recuperado de <http://www.alasbimn.net/comites/rf/material/radiofarmacia.pdf>.

Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, JC., Lizasoain, I., Moro, MA., Portolés, A., Caballero, R., Cogolludo, A., Hurtado, O., Gutiérrez, M., Martín de los Santos, E. y Muñoz, JL. (2012). Velázquez, Manual de Farmacología Básica y Clínica. Madrid: Médica Panamericana.

Martínez, A., Valls, E., Feced, C., Fernández, M., Alegre, J., Ybáñez, D., Robustillo, M. y De la Morena, I. (2018). Metástasis óseas (PDF). Capítulo 44, 913-919. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. Recuperado de <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2013/10/Cap-44-Metastasis-oseas.pdf>

- Mather, S., Maltby, P., Ellis, B., O'Docherty, M., Lewington, V., Nunan, T., Khan, S. y Hodges, N. (marzo, 2010). The qualified person in radiopharmacy (PDF). Nuclear Medicine Communications Article. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328334be8c
- Mejía, C. (1998). Indicadores de efectividad y eficacia. Recuperado de <http://www.planning.com.co/bd/archivos/Octubre1998>, (PDF).
- Medina, A., Sanabria, K. y Avalos, D. (2015). Revista Clínica de la Escuela de Medicina Universidad de Costa Rica – Hospital San Juan de Dios: "Servicios brindados a los usuarios mayores de 18 años con enfermedad oncológica terminal en el Centro Nacional del Control del Dolor y Cuidados Paliativos de Costa Rica, desde su ingreso hasta su fallecimiento, 2010-2012". (PDF). DOI: https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v5i2.18887.
- Nunes, B., Batista dos Santos, J. y Kimiko, R. (2013). Morfina como primer medicamento para el tratamiento del dolor de cáncer (PDF). Revista Brasileira de Anestesiología. Elsevier, Universidad federada de Sao Paulo, Brasil. 64(4), 236-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjanes.2013.06.018>
- Organización Internacional de Energía Atómica [IAEA]. (febrero, 2008). Criterios para el tratamiento paliativo de la metástasis ósea –Aplicaciones clínicas. Sección de Medicina Nuclear. (PDF). IAEA-TECDOC-1549. Viena, Austria. Recuperado de http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/TE_1549_s_web.pdf
- Pastrana, T., De Lima, L., Wenk, R., Elsenchias, J., Monti, C. y Centeno, C. (2012). Atlas de Cuidados Paliativos en Latinoamérica ALCP (PDF). 1ª Edición. Houston: IAHP Press.
- Pérez, G. (2014). Subtipos de cáncer de mama. Recuperado de https://www.google.com/search?biw=1680&bih=895&tbm=isch&sa=1&ei=3qBvWpSaLeGQggfQ56SACg&q=SUBTPOS+DE+CACNER+DE+MAMA&oq=SUBTPOS+DE+CACNER+DE+MAMA&gs_l=psy-

ab.3...330317.340074.0.340970.41.33.7.0.0.0.336.3886.0j20j2j1.23.0...0...1c.1.64.psy-ab..12.20.1930...0j0i67k1j0i13k1j0i13i5i30k1j0i13i30k1.0.DR1mFCucjXE#imgrc=tuE_Wo6N5anjnM:

Pessini, L. y Bertachini, L. (2006). Nuevas perspectivas en cuidados paliativos. *Revista médica, Acta bioética*, 12(2), 231-242. Scielo, Santiago, Chile. DOI <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2006000200012>

Quintana, B. (2012). Envejecimiento humano y farmacología de los opioides: Un tema para reflexionar (PDF). *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos*. (10)6, 511-518. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000600007

Quirós, J., Arce, I. y Ramírez, B. (2010). *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. Cáncer de mama en mujeres jóvenes, características clínicas y patológicas. 4(2) DOI: <https://doi.org/10.15517/rmu.v4i2.7881>

Radiological Society of North America [RSNA]. (marzo, 2016). *Medicina nuclear general*. RadiologyInfo.org. Recuperado de <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=gennuclear>

Redín, J. (2012). Estudio de los factores clínicos, histológicos y terapéuticos relacionados con las metástasis óseas del cáncer de mama, PDF. (Tesis doctoral). Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, España. Recuperado de <https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=40129>.

Riera, J. (octubre, 2016). Cáncer de mama: cuestión de cogerlo a tiempo como clave para sobrevivir. Salud Ediciones. Recuperado de <http://www.saludediciones.com/2016/10/31/cancerde-mama-cuestion-de-cogerlo-a-tiempo-como-clave-para-sobrevivir/>

- Segura, P. (2015). Perfil epidemiológico de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el servicio de radioterapia paliativa en el servicio de radioterapia del hospital San Juan de Dios durante el año 2014. (Tesis doctoral para la Especialidad en Medicina Paliativa). Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, UCR. Costa Rica.
- Soto, W. (2015). Cáncer de mama. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI*. (617) 799-802, (PDF). Recuperado de <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=67203>
- Tabares, V., Rodríguez, J. y Jiménez, E. (mayo- agosto, 2013). El dolor y su manejo en los cuidados paliativos (PDF). *Panorama Cuba y Salud*, 8(2), 41-48. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2013/pcs132g.pdf>
- Uribe, A. (2009). Cáncer de mama: *Revista de Obstetricia y Ginecología. Hospital Santiago Oriente* (PDF). Volumen 11, N°2(2016). Recuperado de <http://www.revistaobgin.cl/articulos/ver/547Revista>. Chile
- Uribe, JR., Hernández, C., Menolascino F., Rodríguez, JE., Istúriz, L., Márquez, M., Rodríguez, RE. y Uribe, JL. (2010). Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal* (PDF). 22(2):109-116. Clínica de mamas de Barquisimeto, Estado de Lara. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/3756/375634863002/>
- Vanderah, T. (2007). Fisiopatología del dolor. Departamento de farmacología y anestesiología (PDF). Universidad de Arizona. *Med Clin N Am* 91, pp.1-12. Clínicas Médicas de Norteamérica. Recuperado de <http://centromedicoclinico.com/wp-content/uploads/2017/01/dolor-fisiopatologia-clin-med-nort-america-2007.pdf>

- Verdera, E. y Gómez de Castiglia, S. (noviembre, 2007). Radiofarmacos terapéuticos. (PDF). Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear. Colombia. Recuperado de http://alabimn.net/comites/rf/material/radiofarmacos_terapeuticos.pdf#page=18
- Verdera, E. y Gómez de Castiglia, S. (noviembre, 2009). Avances en Radiofarmacia (PDF). Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear. Colombia. Recuperado de <http://www.alabimn.net/comites/rf/material/radiofarmacia.pdf>
- Vester, J. y Rodríguez, M. (2017). Conocimiento y experiencias de estudiantes de enfermería en la administración de principales opioides en el tratamiento del dolor. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, 15(2): 21-29. (PDF). Universidad Nacional de Asunción. Paraguay. Doi: 10.18004/Mem.iics/1812-9528/2017.015(02)21-029
- Vicent, S., Ravelo, L., Antón, I., Hernández, I., Martínez, S., Rivas, J. y Lecanda, F. (agosto, 2006). Las metástasis óseas del cáncer (PDF). 29(2), pp. 177-187. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29n2/colaboracion.pdf>
- Vidal, A. (14 marzo, 2016). Diagnostrum, Simple Mobile Health. Escalera analgésica de la OMS. Recuperado de <http://blog.diagnostrum.com/2016/03/14/escalera-analgésica-de-la-oms/>
- Volkow, N. (2012). Los medicamentos de prescripción: Abuso y Adicción (PDF). Reportaje de Investigación, Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas (NIDA). Volumen 12, pp. 1-16. Recuperado de <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/los-medicamentos-de-prescripcion-abuso-y-adiccion/los-opioides/que-son-los-opioides>
- Zepeda, E., Recinos, E., Cuéllar, M., Robles, V. y Maafs, E. (enero-febrero, 2008). 76(1)87-93. Clasificación molecular del cáncer de mama (PDF). Revista científica, Medigraphic

Artemisa. México. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2008/cc081o.pdf>