

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENDEISSS-CCSS

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.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado para optar al grado y título de Especialista en
Medicina Paliativa

PABLO SEGURA CORRALES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la fe.

Gracias a esas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda, ahora me toca regresar un poquito de todo lo inmenso que me han otorgado. Con todo mi cariño está tesis se las dedico a ustedes:

Papá Gabriel

Mamá Rosa Elena

Hermanos Gabriel y Francisco

Novia Laura

Para obtener el éxito verdadero hágase estas cuatro preguntas: ¿Por qué? ¿Por qué no? ¿Por qué no yo? ¿Por qué no ahora?

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas páginas de mi tesis.

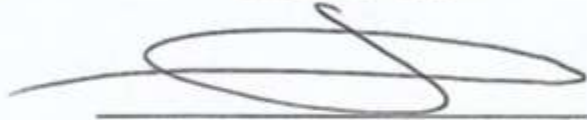
A mi Tutor de Tesis el Dr. Pablo Ordoñez Sequeira, quien me ayudó en todo momento para poder realizar este trabajo de investigación.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Paliativa de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Paliativa"



Dr. Pablo Ordoñez Sequeira

Director de Tesis



Dr. Walter Rafael Palma Vega

Miembro del Tribunal



Dr. Henry Gustavo Ulate Arguedas

Miembro del Tribunal



Dr. David Avalos Chacón

Director del Posgrado en Medicina Paliativa



Pablo Segura Corrales

Candidato

ABREVIATURAS

AINES= Antiinflamatorios no esteroides

CE= Compresión epidural

CDV= Calidad de Vida

DU= Dosis Únicas

EAPC= Asociación Europea de Cuidados Paliativos

EVA= Escala visual analógica

HSC= Células madre hematopoyéticas

MF= Múltiples Fracciones

PTHrP= Hormona Paratiroidea relacionada con el Péptido

RANKL= Receptor-activador del factor ligando nuclear

RT= Radioterapia

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
ABREVIATURAS.....	v
TABLA DE CONTENIDOS.....	vi
RESUMEN.....	viii
LISTA DE CUADROS.....	xi
LISTA DE FIGURAS Y GRÁFICOS	xii
INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEORICO.....	3
Epidemiología	3
Fisiopatología de las metástasis oseas	4
Generalidades de la radioterapia.....	8
Modalidades de la radioterapia	9
Mecanismo de acción de la radioterapia	10
Fraccionamiento y tipos de fraccionamiento.....	11
Equipo humano que desarrolla el plan de tratamiento.....	12
Indicaciones y efectos adversos	13
Pasos para desarrollo del plan de tratamiento	15
Generalidades sobre dolor en paciente oncológico.....	18
Epidemiología	18
Clasificación del dolor.....	18
Tipos de dolor	19
Escala e instrumentos de medición.....	20
Dolor de origen óseo en el paciente oncológico.....	23
Características del dolor.....	23
Radioterapia en el tratamiento de las metástasis óseas.....	25
Mecanismo de acción	26
Indicaciones	27

Tipos de irradiación, dosis y fraccionamiento	28
Tratamiento metabólico	33
Tratamiento analgésico de las metástasis óseas.....	34
Fisiopatología del dolor por metástasis óseas.....	36
Presentaciones clínicas del dolor	39
Recomendaciones de la Asociación Europea de Cuidados paliativos	43
Morfina	47
Oxicodona.....	48
Metadona	48
Opioides vía transdérmica	48
Tratamiento del dolor neuropático	49
Técnicas de neuromodulación	49
Expectativas para el futuro	52
OBJETIVOS	56
OBJETIVO GENERAL.....	56
OBJETIVOS ESPECIFICOS	56
METODOLOGÍA.....	57
RESULTADOS.....	58
DISCUSIÓN.....	78
CONCLUSIONES.....	81
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	84
ANEXOS.....	87

RESUMEN

Las metástasis óseas son la causa más frecuente de dolor en los pacientes oncológicos. El papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas está bien establecido y consigue tasas de control de dolor superiores al 75%.

La literatura menciona que las neoplasias más frecuentes que producen metástasis óseas en orden de frecuencia son: cáncer de mama (73%), seguida por cáncer de próstata (68%), tiroides (42%), pulmón (36%) y riñón (35%).

Las últimas revisiones sistemáticas no muestran diferencias en términos de control del dolor entre los fraccionamientos largos con radioterapia en multi-fracciones (MF) y las dosis únicas (DU), aunque la tasa de re-irradiaciones sea mayor con las DU. Las actuales técnicas de RT permiten administrar tratamientos cada vez más precisos, eficaces y menos tóxicos.

El Hospital San Juan de Dios cuenta con un servicio de Radioterapia Oncológica que diariamente valora y brinda tratamiento paliativo a pacientes oncológicos con metástasis óseas.

Anteriormente no se contaba con estudios previos que analizaran cuál es el perfil epidemiológico de estos pacientes.

Es por esto que surgió la interrogante: ¿Cuál es el perfil epidemiológico de los pacientes con metástasis óseas que recibieron Radioterapia Paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios durante el año 2014?

Planteándose como objetivo general describir el perfil epidemiológico de estos pacientes y como objetivos específicos:

- a) Mencionar cuáles son los tumores primarios que producen metástasis óseas en la población en estudio
- b) Determinar cuántos pacientes fueron referidos con el objetivo de controlar su dolor.
- c) Analizar cuáles analgésicos recibieron con mayor frecuencia los pacientes antes de recibir radioterapia.
- d) Detectar si hubo descenso en las dosis de analgésicos un mes posterior a recibir radioterapia.
- e) Identificar los sitios irradiados con mayor frecuencia.

Se desarrolló un instrumento que recolectó los datos necesarios para cumplir con los objetivos de este estudio y se obtuvo una lista de los pacientes que recibieron radioterapia paliativa suministrada por el área de Física Médica, del servicio de radioterapia del Hospital San Juan de Dios.

Se determinó que 35 pacientes recibieron radioterapia por metástasis óseas durante el año 2014.

Los tumores primarios que produjeron metástasis óseas en la población en estudio en orden de frecuencia fueron: cáncer de mama 11 (31.4%), cáncer de próstata 10 (28.6%), cáncer renal 4 (11.4%), cáncer de pulmón 3 (8.6%), mieloma múltiple 2 (5.7%), cáncer de recto 2 (5.7%), cáncer gástrico 1 (2.9%), cáncer de endometrio 1 (2.9%) y adenocarcinoma no especificado 1 (2.9%).

De los 35 pacientes, 24 (68.6%) recibieron tratamiento analgésico previo a radioterapia y en 11 pacientes (31.4%) no se anotaba en expediente si recibieron tratamiento analgésico previo a radioterapia.

El sitio anatómico que fue irradiado en mayor cantidad de ocasiones fue la columna vertebral en 13 (37.1%) y el que menos fue irradiado fue cráneo en 1 (2.9%) ocasión.

Se documentó que un gran porcentaje de los pacientes (91.4%) a pesar de haber sido referidos para control de dolor, no contaban en su expediente clínico con una adecuada caracterización de este, limitando interpretar su severidad y la respuesta analgésica obtenida con el uso de la radioterapia.

Solo 1 paciente continuó con el mismo medicamento un mes posterior a la radioterapia, 3 cambiaron de opioide débil a fuerte, 1 cambió de opioide fuerte a débil y en 22 de ellos no se pudo valorar si se modificó la analgesia.

Esto limitó el conocer si hubo descenso en las dosis de analgésicos un mes posterior a recibir radioterapia; sin embargo, solo 1 paciente cambió de opioide fuerte a opioide débil, posterior a recibir radioterapia, lo que se interpretaría como un posible descenso del dolor posterior a la radioterapia.

Se concluyó que el manejo óptimo del paciente con metástasis óseas requiere de un equipo multidisciplinario que incluye oncólogos médicos, oncología radioterapéutica, radiólogos, medicina nuclear, cirujanos ortopédicos y especialistas en medicina paliativa.

A pesar de las limitaciones para evidenciar la respuesta analgésica adecuada con el empleo de la radioterapia paliativa en esta población debido a que se demuestra la falta de anotación por los médicos tratantes en el expediente clínico de la respuesta analgésica. La literatura es contundente al demostrar que la irradiación paliativa en sus múltiples modalidades (localizada, hemicorporal y tratamiento metabólico) es una terapia analgésica que ha mostrado eficacia en el abordaje de las metástasis óseas, ofreciendo un buen control del dolor en más del 75% de los pacientes.

Es necesario mejorar el abordaje terapéutico que reciben estos pacientes ya que en la mayoría de los casos no se anota en el expediente un adecuado manejo del dolor ni un seguimiento durante las citas médicas subsecuentes.

LISTA DE CUADROS

Cuadro I.....	Página 57
Cuadro II.....	Página 58
Cuadro III.....	Página 59
Cuadro IV.....	Página 60
Cuadro V.....	Página 61
Cuadro VI.....	Página 62
Cuadro VII.....	Página 63
Cuadro VIII.....	Página 64
Cuadro IX.....	Página 65
Cuadro X.....	Página 66
Cuadro XI.....	Página 67
Cuadro XII.....	Página 68
Cuadro XIII.....	Página 69
Cuadro XIV.....	Página 70
Cuadro XV.....	Página 71
Cuadro XVI.....	Página 72
Cuadro XVII.....	Página 73
Cuadro XVIII.....	Página 74
Cuadro XIX.....	Página 75
Cuadro XX.....	Página 76

LISTA DE FIGURAS Y GÁFICOS

FIGURA 1. Página 10. Mecanismos de acción de la radioterapia. (Hall, Giaccia, Amato, 2011)

FIGURA 2. Página 31. Estudios Prospectivos aleatorios en que se compara la DU con la MF. (Chow, et al. 2012).

FIGURA 3. Página 39. Procedimientos mayores que podrían representar dianas terapéuticas en el alivio del dolor por metástasis óseas. (M. Ferrándiz et al. 2014).

FIGURA 4. Página 42. Escalera terapéutica de la OMS Modificada. (M. Ferrándiz et al. 2014).

FIGURA 5. Página 47. Guía de Tratamiento Farmacológico del Dolor Óseo. (M. Ferrándiz et al. 2014).

FIGURA 6. Página 51. Actuación Analgésica ante una Metastasis Ósea Dolorosa. (M. Ferrándiz et al. 2014).

LISTA DE FIGURAS Y GRÁFICOS

Gráfico 1.....	Página 57
Gráfico 2.....	Página 58
Gráfico 3.....	Página 59
Gráfico 4.....	Página 60
Gráfico 5.....	Página 61
Gráfico 6.....	Página 62
Cuadro 7.....	Página 63
Gráfico 8.....	Página 64
Gráfico 9.....	Página 65
Gráfico 10.....	Página 66
Gráfico 11.....	Página 67
Gráfico 12.....	Página 68
Gráfico 13l.....	Página 69
Gráfico 14.....	Página 70
Gráfico 15.....	Página 71
Gráfico 16.....	Página 72
Gráfico 17.....	Página 73
Gráfico 18.....	Página 74
Gráfico 19.....	Página 75
Gráfico 20.....	Página 76

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del dolor tiene más posibilidades de ser eficaz con una evaluación que permita conocer su causa, intensidad y factores asociados (Kaasa y otros, 2006).

El hueso es uno de los sitios más comunes de enfermedad metastásica en enfermedades oncológicas. Muchos de los casos son asintomáticos, pero en los casos sintomáticos, el dolor es el síntoma prominente que según los pacientes aumenta por las noches (García y otros, 2014).

Dentro de los tratamientos actuales para el control del dolor óseo a nivel mundial se cuenta con las siguientes opciones: analgésicos, radioterapia, cirugía y bifosfonatos. El control de las metástasis óseas requiere un enfoque multidisciplinario y trabajo en equipo, mencionando que la radioterapia es la modalidad más útil para este propósito, dada tanto como terapia local o sistémica (García y otros, 2014).

Numerosos ensayos controlados aleatorios prospectivos han demostrado el beneficio de esta terapia para el control del dolor, mencionando la equivalencia de fracciones múltiples y fracciones únicas para la paliación del dolor (Zeng y otros, 2012).

La radioterapia (RT) es un método clínicamente eficaz y rentable para paliar las metástasis óseas dolorosas. Estudios muestran que las tasas de respuesta global y de respuesta completa, cuando se combinaron los datos de los ensayos controlados aleatorios, son aproximadamente del 70% y 28%, respectivamente (Zeng y otros, 2012).

En casos sin complicaciones (donde no hay fractura ni compromiso neurológico), el tratamiento con fracción de radioterapia única proporciona una respuesta equivalente a múltiples fracciones generando un impacto significativo en costos y uso de recursos (Rief y otros, 2014).

En pacientes con enfermedad avanzada las estrategias de tratamiento tienen como objetivo mejorar o mantener una buena calidad de vida (CDV) por encima de otros objetivos tradicionales como la supervivencia (Haddad y otros, 2014).

La Radioterapia no sólo logra reducir el dolor resultante de metástasis óseas, sino que también puede ayudar a reducir el consumo de analgésicos y sus efectos secundarios, los cuales pueden impactar negativamente en la calidad de vida del paciente. Para evaluar esta calidad de vida se cuenta con herramientas validadas, aunque su fiabilidad es controversial según algunos autores (Zeng y otros, 2012).

La Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) ha desarrollado una guía para el uso de la radioterapia en el tratamiento de las metástasis óseas, mencionando que el cuidado de estos pacientes requiere de la colaboración entre varios tipos de especialistas en el tratamiento del cáncer (Hess y otros, 2012).

Hess y colaboradores (2012) mencionan algunos de los hallazgos de este comité:

- La RT sigue siendo el soporte principal para el tratamiento de las metástasis óseas.
- Los esquemas con dosis individuales así como los cursos de mayor duración han demostrado resultados similares para aliviar el dolor y cada uno tiene sus ventajas.

El Hospital San Juan de Dios, catalogado como Hospital Clase A, cuenta con un servicio de Radioterapia Oncológica que diariamente valora y brinda tratamiento a pacientes oncológicos que presentan metástasis óseas y reciben radioterapia con intención paliativa por metástasis óseas dolorosas.

Es importante conocer si esta población presenta un perfil epidemiológico similar al observado en otros países y además conocer si los esquemas de radioterapia aplicados en este centro médico, así como las respuestas obtenidas con esta terapia, se comparan con los reportados en la literatura internacional.

MARCO TEORICO

Epidemiología

Las metástasis son responsables de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad derivada de la enfermedad tumoral maligna. El envejecimiento de la población y el aumento de la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer ha llevado a un incremento en la prevalencia de lesiones óseas metastásicas sintomáticas (García, Valero, Sánchez, Oliete, Sabaté & Oltra, 2014).

Aunque es difícil cuantificar la prevalencia de las metástasis óseas, la incidencia de metástasis óseas de diferentes tumores primarios registrados en estudios *post mortem* en autopsias, nos indica la magnitud del problema (García y otros, 2014).

La incidencia de las neoplasias más frecuentes son las de mama (73%), seguida por las de próstata (68%), tiroides (42%), pulmón (36%) y riñón (35%). Dada la alta prevalencia de carcinomas de mama, pulmón y próstata, hace que estos representen más del 80% de los casos de enfermedad ósea metastásica. Se menciona que la distribución de las metástasis óseas predomina en el esqueleto axial (columna, pelvis y costillas), aunque también se dan frecuentemente en húmero proximal y fémur (García y otros, 2014).

Teniendo en cuenta estas consideraciones y el hecho de que las metástasis óseas no suelen ser clínicamente silentes, ya que a menudo cursan con fracturas patológicas, dolor (ocasionalmente intratable), hipercalcemia y anemia, es necesario conocer la fisiopatología de la metástasis para saber que sólo unas pocas requerirán de una intervención quirúrgica y que los objetivos del tratamiento serán aliviar el dolor, facilitar la atención médica, mejorar la funcionalidad y bienestar psicológico del paciente (García y otros, 2014).

Fisiopatología de las metástasis óseas

García y colaboradores (2014) menciona que conocer 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. Las células tumorales de la lesión primaria deben primero invadir el tejido normal circundante, mediante la producción de enzimas proteolíticas, dándole a las células tumorales la posibilidad de acceder a la microcirculación del tejido circundante y también a través de la neo vascularización que induce el propio tumor primario.

Para que la célula cancerígena alcance órganos específicos se ha propuesto un mecanismo diana. Experimentalmente se ha demostrado que las células pulmonares y las células del estroma óseo segregan una citoquina, para la que las células neoplásicas de mama presentan un receptor específico. Evidenciándose que el bloqueo específico de este receptor mediante anticuerpos, es capaz de frenar la aparición de metástasis y abriendo una vía de investigación prometedora para combatir las metástasis óseas (García y otros, 2014).

Una vez alcanzado el hueso, la relación entre las células tumorales y el tejido óseo (se crea como un microambiente), es un factor importante a la hora de progresar la metástasis. El daño causado al esqueleto por las metástasis es normalmente en excesivo, especialmente en las lesiones osteolíticas del cáncer de mama, definiendo osteólisis como el resultado de la activación de los osteoclastos (García y otros, 2014).

El principio mediador de esta activación de los osteoclastos es la hormona paratiroidea relacionada con el péptido (PTHrP), la cual desempeña un papel fundamental en la hipercalcemia. Además, se ha identificado un nuevo sistema de citoquinas, capaces de regular la proliferación y activación de los osteoclastos (Sistema RANKL). Todo esto explicaría cómo junto a una serie de factores de crecimiento secretados por las células tumorales (TGF- β e IGFs), sobre todo en

las neoplasias de mama y próstata, se produce una osteólisis y una hipercalcemia mayor de lo esperado por la invasión tumoral (García y otros, 2014).

El conocimiento de los mecanismos moleculares por los cuales se produce la metástasis ósea aporta oportunidades terapéuticas para el tratamiento de las mismas y sus complicaciones. El tratamiento será médico, radioterapéutico y quirúrgico con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad y/o mejorar la calidad de vida del paciente (Huisman, Van den Bosch, Wijlemans, Van Vulpen & Verkooijen, 2012).

Una vez aparecida la metástasis ósea sintomática, el tratamiento primario es la radioterapia. El tratamiento médico será el del tumor de origen a base de la quimioterapia, terapia blanco y/o hormonoterapia correspondiente, pero sobre todo los dirigidos a tratar y prevenir los efectos adversos relacionados con el esqueleto como son los bifosfonatos, ampliamente utilizados hasta el momento y el denosumab (Huisman y otros, 2012).

La radioterapia es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la enfermedad ósea metastásica, tanto para el control del dolor, como método profiláctico para lesiones con riesgo de fracturarse. Además minimiza la progresión de la enfermedad y el riesgo de fracaso de una osteosíntesis o implante (Kaasa, Brenne y otros 2006).

La radioterapia postoperatoria no parece tener un efecto significativo sobre la formación del callo óseo y no altera la resistencia o propiedades biomecánicas del cemento. Todas las metástasis son sensibles a la radioterapia; sin embargo, las dosis requeridas para lograr una respuesta, varía según el tipo de tumor (Kaasa, Brenne y otros 2006).

Las metástasis más radio-sensibles son las del mieloma, linfoma, mama y próstata, los más radio-resistentes (requieren dosis más altas) son las de origen renal y

de sarcomas, mientras que las que presentan una respuesta intermedia son las de origen pulmonar, tiroides y melanoma. Por último, se encuentra el tratamiento quirúrgico, el cual es fundamentalmente paliativo, con el objetivo de aliviar el dolor, mejorar la función y la deambulaci3n, facilitar la atenci3n m3dica, de enfermer3a, y mejorar el bienestar psicol3gico del paciente (Garc3a, S3nchez, Oliete y otros 2014).

El principal objetivo de la intervenci3n quirúrgica es permitir la carga en caso de afectaci3n en extremidades inferiores y pelvis o bien evitar las posibles complicaciones de la afectaci3n neurol3gica en la columna vertebral. Se han descrito una gran variedad de t3cnicas incluyendo la reconstrucci3n prot3sica (especialmente alrededor de la cadera) o bien la fijaci3n interna en combinaci3n con cemento (PMMA), que proporciona una fijaci3n y estabilidad inmediata (Garc3a, S3nchez, Oliete y otros 2014).

Una de las recientes controversias en el manejo quirúrgico de la enfermedad 3sea metast3sica es si la resecci3n de una met3stasis solitaria en el hueso va a mejorar la supervivencia global del paciente. Parece ser que en met3stasis de carcinomas renales pueden mejorar la supervivencia, sobre todo cuando existe un gran intervalo entre el tratamiento del carcinoma renal primario y la aparici3n de la met3stasis y siempre que no sea en zona p3lvica. Por último el desarrollo de espaciadores met3licos intercalares puede ser útil para la resecci3n intercalar de met3stasis en diáfisis 3seas, respetando las articulaciones adyacentes (Garc3a, S3nchez, Oliete y otros 2014).

Con los avances en el diagn3stico precoz y el tratamiento del c3ncer, los pacientes con enfermedad metast3sica sobrevivir3n durante m3s tiempo con su enfermedad primaria (Kaasa y otros, 2006).

En un futuro muy cercano habr3 m3s pacientes que vivan con met3stasis los cuales cursar3n con una disminuci3n de su calidad de vida debido al dolor, fracturas, compromiso neurol3gico y la incapacidad para poder llevar a cabo sus

actividades normales de la vida diaria. Por esto, un equipo multidisciplinario es necesario para tratar a estos pacientes, sobre todo para poder proporcionar ayuda en el control del dolor y permitir la mejora en su actividad funcional (García y otros, 2014).

Los recientes avances en la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea, mejoras en el diagnóstico, la estadificación de la enfermedad metastásica y el tratamiento con una combinación de quimioterapia, bifosfonatos, denosumab, radioterapia y la cirugía han mejorado nuestra capacidad para tratar a pacientes con enfermedad ósea metastásica. De todas maneras son necesarios nuevos estudios a gran escala para poder determinar mejor, cuando intervenir y que agresivos debemos de ser (Huisman y otros, 2012).

García y colaboradores (2014) mencionan que el tratamiento de las metástasis óseas es el de paliar los síntomas, siendo la curación solo en raras ocasiones un objetivo realista (por ejemplo, en el linfoma). El tratamiento variará dependiendo de la sintomatología de la enfermedad subyacente y tratamientos como la radioterapia externa, tratamientos endocrinos (hormonoterapia), quimioterapia y los radioisótopos son todos importantes. Además, la intervención de la cirugía ortopédica puede ser necesaria para las complicaciones estructurales de la propia destrucción ósea.

El manejo óptimo del paciente con metástasis óseas requiere de un equipo multidisciplinario que incluye oncólogos médicos, oncólogos radioterapéuticos, radiólogos, médicos de medicina nuclear, médicos generales, especialistas en medicina paliativa y cirujanos ortopédicos (García y otros, 2014).

Generalidades de la radioterapia

La radioterapia, junto a la cirugía y la quimioterapia, desempeña un papel preponderante en el tratamiento del cáncer. Consiste en aplicar radiaciones ionizantes (rayos X o Gamma en la mayoría de los casos) para destruir las células cancerosas. Estadísticas de Francia mencionan que en la actualidad dos de cada tres pacientes son tratados con radioterapia durante su enfermedad oncológica, es decir, alrededor de 175.000 pacientes al año (Huguet, Haberer & Monnier, 2014).

Huguet y colaboradores (2014) mencionan que la radioterapia, cumple una función esencial en el caso de recaídas o en una situación paliativa permitiendo mejorar la calidad de vida mediante el control de los síntomas, indicando que es un tratamiento bien tolerado, incluso por los pacientes ancianos. Esta terapia ha experimentado una gran evolución tecnológica desde la década de 1990, lo que ha permitido aumentar su eficacia y mejorar la tolerabilidad. Su objetivo es destruir las células cancerosas con radiaciones ionizantes, preservando al máximo los tejidos sanos circundantes.

Definición de oncología radioterápica

Consiste en la rama de conocimiento terapéutico de la oncología que utiliza las radiaciones ionizantes para el tratamiento del cáncer (Ordoñez, 2015).

La radioterapia, es el tratamiento con radiaciones ionizantes y consiste en un tratamiento local o loco-regional, por esto se entiende que, las radiaciones son dirigidas a un sitio específico que se desea tratar. Definida de una manera milimétrica (Ordoñez, 2015).

Definición de radiaciones

Ordoñez (2015) explica que las radiaciones son energía que se produce de manera natural o artificial que atraviesa un medio, que en el caso de la radioterapia, se utiliza para dirigirse a una parte específica del cuerpo del paciente.

La energía puede ser producida por un equipo (rayos X) o puede ser generada por un radioisótopo (rayos Gamma) que produce la energía al ir decayendo. Las energías se dividen en energías no ionizantes (ondas de televisión, radio, microondas, por ejemplo) y en ionizantes (energías utilizadas en radiología para diagnóstico o en tratamientos de radioterapia). Esta energía puede ser particulada (que contiene partes de un átomo por ejemplo los electrones) o no particulada (por ejemplo los fotones, que son paquetes de energía) (Ordoñez, 2015).

Modalidades de la radioterapia

a) Tele-terapia

Ordoñez (2015) menciona que consiste en la utilización de equipos de radioterapia que aplican radiaciones ionizantes desde una distancia hasta el sitio específico del cuerpo del paciente y brinda ejemplos de estos equipos como:

1. Equipos de acelerador lineal de electrones: son equipos que por medio de la energía eléctrica generan energías de alta intensidad (Megavoltajes) para aplicar el tratamiento. Estos equipos pueden generar energías de diferentes intensidades.

Energías de mayor intensidad pueden ser más útiles para tratamientos a profundidad (fotones) o energías que son más útiles para tratamientos a superficie (electrones).

2. Equipos de cobalto-terapia: son equipos que dentro de su coraza contienen una fuente radioactiva (cobalto 60) que constantemente está liberando energía.

La fuente se guarda en una bóveda dentro del equipo y la fuente la extrae el equipo solo en el momento del tratamiento. Genera únicamente una energía de 1.25 MV.

3. Equipo de acelerador lineal de electrones móvil: equipo desplazable que genera únicamente electrones, que se utiliza primordialmente para tratamiento intraoperatorio.

4. Equipo de terapia superficial: equipo que genera diversas energías de menor intensidad (kilovoltaje) que se utiliza para lesiones superficiales (piel generalmente).

b) Braquiterapia

Consiste en la aplicación de radioterapia con fuentes radioactivas (radioisótopos) en contacto o dentro del tejido (Ordoñez, 2015).

Mecanismo de acción de la radioterapia

La radioterapia actúa a nivel celular, sobre todas sus organelas, pero su mecanismo primordial es a nivel del núcleo, por medio de dos mecanismos:

1. Lesión al ADN de manera directa: cuando llega la energía ionizante al ADN y produce ruptura de una o dos cadenas del ADN.
2. Lesión al ADN de manera indirecta, es cuando llega la energía ionizante a las proximidades del ADN e interactúa con una molécula de agua.

Esta molécula de agua se divide e interactúa con moléculas de oxígeno produciéndose radicales libres que posteriormente producirán daño a una o a las dos cadenas del ADN (Hall, Giaccia, Amato, 2011).

Nota: Ambos mecanismos duran milisegundos, por lo tanto al salir la paciente de la sala de tratamiento luego de aplicado el tratamiento no emitirá radiación a los demás (Hall, Giaccia, Amato, 2011).

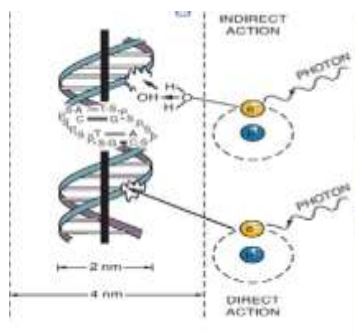


Figura 1. Mecanismos de acción de la radioterapia (Hall, Giaccia, Amato, 2011)

Ordoñez (2015) menciona que lo que queda en el paciente son las lesiones del ADN al tejido sano y al tumor, que ambas intentarán repararse tanto las lesiones al tumor como las del tejido sano. Además que las dosis repetitivas de radioterapia diaria (fraccionamiento) o dosis altas únicas (intra-operatoria por ejemplo) producen tal daño que producen la muerte de células tumorales y se logra que el tejido sano circundante sobreviva.

Unidades de dosis

La radioterapia usa una unidad de dosis del Sistema Internacional de Unidades que se llama el Gray (Gy), que se define como calorías sobre kg. Se está aplicando una energía (calorías) a un tejido dado del cuerpo (kg) (Ordoñez, 2015).

Fraccionamiento y tipos de fraccionamiento

Ordoñez (2015) explica que de manera que el paciente tolere las dosis de radioterapia a un área amplia del cuerpo se han creado esquemas de tratamiento donde la dosis total se aplica en fracciones o en una dosis única que sea tolerable para el tejido.

Dependiendo en cómo se fraccione una dosis total, existen tres tipos de fraccionamientos base en la radioterapia (Ordoñez, 2015).

1. Fraccionamiento habitual: El fraccionamiento habitual se conoce cuando se aplica una dosis diaria de 1.8 – 2.0 Gy. Esto significa que si un esquema de tratamiento es de 50 Gy se aplica en fraccionamiento habitual de 2.0 Gy por día, durará en aplicarse 25 días. La radioterapia habitual se aplica de lunes a viernes.
2. Hipofraccionamiento: Consiste en dar una dosis total en fracciones más grandes de 2.0 Gy. Por lo tanto una dosis total se da en menos fracciones. Ejemplo: 30 Gy en fraccionamiento habitual de 2 Gy por día se aplicaría en 15 fracciones (3 semanas) pero si se da de manera hipofraccionada se

pueden dar los 30 Gy en fracciones de 3.0 Gy diarias, se aplicaría en 10 fracciones (2 semanas).

3. Hiperfraccionamiento: Cuando una dosis total se aplica en fracciones más pequeñas de 1.8 Gy por día. Por ejemplo cuando 30 Gy se aplican en fracciones de 1.5 Gy. Esta misma dosis se aplicaría en 20 fracciones. El hiper fraccionamiento incluye la posibilidad de dar más de un tratamiento en un día.

Esquemas más utilizados

Ordoñez (2015) menciona que los esquemas con fin curativo (adyuvante) más utilizados son:

- Fraccionamiento habitual: Una dosis total de 45 -50 Gy en fracciones de 1.8 a 2.0 Gy por día, de lunes a viernes.
- Hipo-fraccionamiento: Una dosis total de 42.5 Gy, en fracciones de 2.66 Gy por día, en 16 fracciones.

Y que los esquemas con fin paliativo más utilizados son:

- Esquema de 8 Gy en dosis única
- Esquema de 30 Gy en 10 fracciones
- Esquema de 20 Gy en 5 fracciones

Equipo humano que desarrolla el plan de tratamiento

- Médico especialista oncólogo radioterápico: Se encarga de valorar al paciente, debe contornear el sitio designado a recibir tratamiento y los órganos sanos, girar instrucciones de cómo se debe de simular y posicionar al paciente, debe escoger el esquema de tratamiento y debe valorar al paciente durante y posterior al tratamiento (Ordoñez, 2015).
- Técnicos/Licenciados en imagenología: Personal de imagenología capacitado para ayudar al médico en el contorno de estructuras, además

se encarga de colocar al paciente en el equipo diariamente durante todo el tratamiento (Ordoñez, 2015).

Además se encargan del manejo de los equipos de manera diaria y deben colaborar con los físicos médicos en la vigilancia del correcto funcionamiento de los equipos y la creación de un plan de tratamiento (Ordoñez, 2015).

- **Físicos médicos:** Son físicos especializados que conocen el comportamiento de las radiaciones en el tejido humano y hacen posible que el esquema de tratamiento que indica el médico se convierta en tiempo en el equipo y brindar instrucciones al técnico en imágenes para el tratamiento diario. Además, deben de verificar que los equipos funcionen de una manera correcta (Ordoñez, 2015).

Indicaciones y efectos adversos

Huguet y colaboradores (2014) mencionan que la radioterapia tiene numerosas aplicaciones clínicas. Con fines curativos, puede usarse de forma exclusiva o asociarse a la cirugía (en pre o postoperatorio) aplicándose sola o combinada, ya sea a quimioterapia o a terapia blanco y con fines paliativos, el efecto puede ser analgésico, des compresivo o hemostático.

Los efectos adversos de la radioterapia se vinculan a la dosis de irradiación que llega a los órganos sanos y al porcentaje de órgano sano que recibe la irradiación. Además, la intensidad de los efectos adversos depende del volumen de los tejidos sanos irradiados, del fraccionamiento, de la dosis total y de la asociación con otros tratamientos específicos (quimioterapia, cirugía) (Huguet y otros, 2014).

Huguet y colaboradores (2014) explican que se distinguen:

- Las reacciones agudas que aparecen durante el tratamiento o inmediatamente después y que se presentan dentro de los 3 meses posteriores a la irradiación.

Estas reacciones se deben a la lesión de los tejidos de renovación rápida y siempre son reversibles.

- Las reacciones tardías que aparecen más de 3 meses después del final de la irradiación, se deben a la lesión de los tejidos de renovación lenta y son irreversibles.

Mitos sobre la radioterapia

Ordoñez (2015) menciona que como la radioterapia actúa por medio de radiación que es emitida hacia el cuerpo, el cuerpo no "almacena radiación", por lo tanto no hay que aislarse de niños o ancianos durante la aplicación de la tele terapia o de la braquiterapia (Diferenciar la radioterapia del tratamiento aplicado en Medicina Nuclear, por ejemplo con yodo radiactivo que si requiere periodos de aislamiento por parte del paciente).

El tratamiento es local o loco-regional, por lo tanto no afectamos órganos fuera de los campos de tratamiento. Los planes están dirigidos a zonas específicas y los planes se realizan buscando una exactitud de reproducción milimétrica (Ordoñez, 2015).

Ordoñez (2015) menciona que los efectos secundarios van a depender de:

- el sitio a irradiar del cuerpo del paciente;
- el tipo de radioterapia (teleterapia o braquiterapia, un plan 3D convencional o un plan de RT de intensidad modulada);
- estado nutricional general del paciente;
- dosis, relacionada a la intención del tratamiento;
- susceptibilidad de cada paciente.

Es recomendable tomar las medidas posibles para no sobreexponer la zona tratada con radioterapia al sol (Únicamente la zona irradiada, en el resto del cuerpo deben tomarse los cuidados habituales contra el sol). El efecto secundario en la piel es una radiodermatitis, No es una "quemadura", si existen quemaduras por radiación usualmente presente en accidentes laborales (Ordoñez, 2015).

Pasos para desarrollo del plan de tratamiento

Ordoñez (2015) explica los pasos para el desarrollo del plan de tratamiento como se detallan a continuación:

- Primer paso: Valoración del paciente

Se debe definir cuál es el objetivo de tratamiento (curativo o paliativo), valorar cual es el equipo a utilizar, cuál debe ser la modalidad que le brinda los mejores beneficios al paciente y cuando está lo anterior definido, realizar la solicitud de simulación con las especificaciones establecidas por el médico tratante.

- Segundo paso: Realizar la simulación

En la simulación se coloca al paciente en un equipo que adquiere imágenes en la posición en la que el paciente va a recibir el tratamiento diariamente. El simulador adquiere imágenes, no brinda tratamiento. Se coloca al paciente en la posición que será tratado y se le colocarán marcas visibles en el TAC y se le colocarán tatuajes en la piel para que este tratamiento pueda ser reproducido diariamente, desplazando al paciente por un eje cartesiano en el espacio (X, Y, Z).

Existen dos tipos de equipos de simulación:

1. Simulador convencional: es un equipo, similar a un equipo de fluoroscopia, con ciertas variantes, puede ajustarse la distancia del generador de radiaciones y la posición de este generador de radiación, la mesa puede moverse en cualquier dirección, la mesa es plana y el equipo tiene guías con láser que nos permite ubicar al paciente en cualquier posición de X, Y y Z (eje cartesiano). Brinda imágenes de Rayos X y la planeación se base en ubicar el sitio a irradiar tomando como guía las estructuras óseas (Ordoñez, 2015).
2. Simulador TAC: es un equipo de TAC, que igual que el simulador convencional, posee camilla plana. Además posee láseres internos y externos de pared (para reproducir el posicionamiento del paciente), posee

además la posibilidad de acoplar otros dispositivos para otras técnicas de radioterapia (por ejemplo IGRT- Radioterapia Guiada por Imagen). Permite adquirir imágenes de TAC para que por medio de las imágenes de TAC podamos planear las áreas que recibirán radioterapia (Ordoñez, 2015).

- Tercer paso: La indicación del plan tratamiento y el contorneo del sitio a irradiar y de los órganos sanos.

Por contorneo se habla de la delimitación (dibujado) de cada órgano o estructura en cada corte de TAC (tumor, mama, piel, pulmones, corazón, médula, esófago, etc.) y por medio de esta información un *software* agrupa todos los contornos y crea una reproducción tridimensional del paciente en la computadora, del sitio a irradiar y de sus órganos internos (Ordoñez 2015).

Ordoñez (2015) comenta que con esta información es posible saber cuánta radiación llegará a la piel, al sitio deseado de tratamiento y cuanto llegará a los órganos sanos. Indicando que en un plan realizado por medio de un simulador convencional el contorneo no es requerido ya que el campo de tratamiento es determinado por guías óseas.

- Cuarto paso: La creación de un plan de tratamiento.

La creación de un plan de tratamiento en la computadora es donde participan dosimetristas (imagenólogos) así como físicos médicos quienes establecen por medio de cuantos campos (haces de radiación) se introducirá la energía al cuerpo. Analizan el tamaño, angulación del campo, la energía determinada que tendrá cada campo de tratamiento y el tiempo que se debe aplicar cada campo a cada paciente (Ordoñez 2015).

Estos aspectos anteriores son para cumplir con el esquema de tratamiento establecido por el médico tratante (por ejemplo 50 Gy en 25 fracciones de 2Gy cada uno) y lograr al mismo tiempo que los órganos sanos toleren el tratamiento (Ordoñez 2015).

- Quinto paso: Visto bueno final.

El plan debe tener el visto bueno final del médico tratante y del físico médico. Debe ser analizado por el médico tratante tomando en consideración que cumpla con los siguientes aspectos (Ordoñez, 2015):

- ✚ Cobertura adecuada de la dosis propuesta al área de tratamiento definido.
- ✚ Dosis indirecta que recibirán los órganos sanos se deben ubicar dentro de un rango de dosis de baja incidencia de efectos secundarios importantes, según normas internacionales de tratamiento ya establecidos.
- ✚ Plan de tratamiento debe ser reproducible.

- Sexto paso: Verificación del posicionamiento del paciente.

Debe corroborarse que al colocar al paciente real nuevamente en el equipo todo lo trabajado en la computadora concuerde exactamente con el paciente que recibirá el tratamiento. Esto puede verse alterado en caso de pérdida peso importante del paciente, marcas colocadas en la piel (tatuajes) confusas (Ordoñez, 2015).

Si por alguna razón no se logra re-posicionar a la paciente y se observa que los haces de tratamiento se desvían de su región meta de tratamiento, se deberá simular nuevamente (re simulación) ya que el plan elaborado no es reproducible (Ordoñez, 2015).

- Séptimo paso: Inicio del tratamiento.

Cuando un plan de tratamiento tiene la aprobación de todos los profesionales involucrados y el posicionamiento sea adecuado, el paciente puede iniciar tratamiento. El tratamiento usualmente es diario y tiene una duración de aproximadamente 15-20 min al día (Ordoñez, 2015).

Generalidades sobre dolor en paciente oncológico

Epidemiología

Tabares y colaboradores (2014) mencionan que cuatro millones de personas sufren de dolor por cáncer cada día, su prevalencia oscila entre 52-82%, siendo entre 40-50% de moderada a severa intensidad y de 25-30% insoportable; aumenta con la edad llegando a 42,6% en las personas de más de 65 años.

Además Tabares y colaboradores (2014) indican que es una de las principales manifestaciones clínicas del paciente con cáncer. La OMS estima que 30% de los pacientes con cáncer presentan dolor mientras reciben tratamiento activo y de 60-90% lo sufren en la etapa avanzada de la enfermedad y cada año se diagnostican 17 millones de nuevos casos de cáncer y cinco millones de muertes por dicha causa.

Clasificación del dolor

Según la duración se clasifica como:

-Agudo: indica la existencia de una lesión tisular tras la activación de mecanismos nociceptivos. Se le considera “útil”, ya que avisa la existencia de un proceso cuyo diagnóstico se orienta por su naturaleza, extensión, duración e intensidad. Su duración por lo general es inferior a un mes, aunque puede llegar a tres meses, con un comienzo definido y una causa reconocible. Puede acompañarse de ansiedad, el tratamiento suele ser etiológico (Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014).

-Crónico: constituye por sí mismo una entidad nosológica, su cronificación disminuye el umbral de excitación y produce modificaciones psíquicas que dan lugar a la “fijación del dolor” (Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014).

Tabares y colaboradores (2014) refieren que un dolor “inútil”, sin valor semiológico y sin propiedades fisiológicas reparadoras, debe incluir un tratamiento en tres vertientes: farmacológica, psicológica y rehabilitadora. Este tipo de dolor persiste tras un periodo razonable después de la resolución del proceso originario, no siendo útil para el sujeto e imponiendo al individuo, así como a su familia a un severo estrés físico, psíquico o económico, siendo además la causa más frecuente de incapacidad, constituye un serio problema para la sociedad.

Tiene una duración de tres a seis meses o superior. La causa habitualmente no se identifica, el comienzo es indefinido y no existe relación entre el estímulo y la intensidad algica y el dolor irruptivo (exacerbaciones transitorias en forma de crisis de elevada intensidad, instauración rápida y corta duración; se produce sobre el dolor crónico (Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014).

Tipos de dolor

Tabares y colaboradores (2014) explican que por sus características fisiológicas o farmacológicas se distinguen los siguientes tipos de dolor:

-Dolor nociceptivo que puede ser somático (cuando se estimulan los receptores del dolor específicos en los tejidos cutáneos y conjuntivos profundos; cuanto más superficiales sean esos receptores mejor será la localización del dolor) y visceral (se produce por la lesión, distensión, obstrucción o inflamación de órganos torácicos, abdominales o pélvicos).

-Dolor neuropático: causado por la lesión o la destrucción de los nervios localizados en el sistema nervioso periférico o central, de características lancinantes, “como un latigazo” y de difícil control.

-Dolor mixto: con características de ambos grupos.

La mayoría de los pacientes presentan dos o más tipos de dolor pudiendo ser de distinta patogenia (nociceptivo, neuropático, entre otros), agudo o crónico y de distinta etiología (invasión tumoral, tratamiento, infección, entre otros) (Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014).

Escalas e instrumentos de medición

Tabares y colaboradores (2014) mencionan que se han desarrollado escalas de evaluación con el objetivo de evaluar, reevaluar y comparar el dolor, su aplicación fundamental es la valoración de la respuesta al tratamiento, más que el diagnóstico. Los instrumentos diseñados son subjetivos, siendo la base la intensidad del dolor que refiere el propio paciente midiendo en su mayoría una única dimensión y los multidimensionales. Además, indican que las escalas deben contemplar las deficiencias cognoscitivas del lenguaje y las sensoriales.

Las unidimensionales más empleadas en la práctica clínica son:

a) Escala numérica de intensidad de dolor que valora el dolor mediante números que van de mayor a menor en relación con su intensidad, las más empleadas van del 0 al 10, siendo el 0 la ausencia de dolor y el 10 el máximo dolor. Es clave en personas que padecen de trastornos visuales importantes. Para algunos enfermos puede no ser comprensible este tipo de escala (Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014).

b) Escala descriptiva simple de intensidad de dolor en la cual, el paciente expresa la intensidad de su dolor mediante un sistema convencional, unidimensional, donde se valora desde la ausencia del dolor hasta el peor dolor posible (Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014).

c) Escala visual analógica (EVA). Es el método subjetivo más empleado, consiste en una línea recta o curva, horizontal o vertical, de 10 cm de longitud, en cuyos extremos se señalan los niveles de dolor mínimo y máximo.

El paciente debe marcar con una línea el lugar donde cree que corresponde la intensidad de su dolor. La más empleada es la línea recta horizontal (Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014)

Es importante realizar valoraciones a los enfermos terminales de forma regular, ya que la sintomatología puede cambiar con gran rapidez. Una valoración apropiada exige considerar las múltiples dimensiones de su expresión en un paciente determinado, sobre todo en los casos con respuesta limitada o nula a los analgésicos administrados de una manera regular. El tratamiento del dolor es una parte prioritaria del manejo de pacientes en cualquier ámbito de la medicina y, sobre todo, en el caso que se trate de pacientes oncológicos, pero el conocimiento de conceptos básicos en el control del dolor es más bien precario (Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014).

Tabares y colaboradores (2014) explican que existen revisiones donde se establece que el conocimiento y aplicación de la escalera analgésica permitiría controlar el dolor por cáncer hasta en el 75% de los pacientes. Además, que existe mayor desconocimiento del segundo y tercer escalón de analgésicos, que corresponden a los opioides “débiles” y opioides “fuertes”, respectivamente, lo que redundaría en un inadecuado control del dolor de los pacientes con cáncer, ya que se les trata solo con medicamentos del primer escalón.

Tabares y colaboradores (2014) además mencionan que esto también se evidencia en una investigación en la que se estudió a 858 pacientes con dolor por cáncer, y se documentó que el 61,7% utilizaba analgésicos no opioides (acetaminofén); el 41,3%, opioides débiles; el 36,2%, opioides potentes, y el 5,9% no recibió ningún tipo de tratamiento analgésico.

Los efectos secundarios de los opioides, como la depresión respiratoria, sigue siendo uno de los más temidos por los médicos, cuando la bibliografía señala incluso un porcentaje de “eventos de depresión respiratoria de 0,5% o menos

cuando se utilizan los opioides para el tratamiento del dolor” (Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014).

Otro de los principales problemas que en la mayoría de las guías de tratamiento del dolor mencionan como:

El causal de un infra-tratamiento del dolor por cáncer es el miedo a la adicción provocada por los opioides, a pesar de que en la literatura se reporta una prevalencia de adicción a opioides de un 0% a 7,7% en pacientes con cáncer dependiendo de los criterios usados.

(Tabares, Rodríguez & Jiménez 2014)

Tabares, Rodríguez y Jiménez (2014) mencionan que en un estudio hecho con médicos directamente relacionados con el manejo de pacientes con cáncer, el *“91,5% respondió que no tenían una formación formal en manejo del dolor y solamente el 8,5% habían recibido algún tipo de formación”*.

Pasculae y colaboradores (2010) mencionan que los pacientes bajo cuidados paliativos precisan de un abordaje del dolor diferenciado, su situación clínica condicionará el uso de técnicas de tratamiento diferentes a las que se plantean en la situación de dolor crónico. Es más importante cómo, que cuáles analgésicos se usen y el tratamiento debe ser preventivo.

La complejidad del dolor requiere de premisas claras antes de enfrentarlo, la adecuada elección de un analgésico depende de características tales como la etiología, cuantificación e intensidad del dolor, y la edad del enfermo, consideradas de importancia capital a la hora de aplicar un tratamiento correcto (Pasculae y colaboradores, 2010).

Dolor de origen óseo en el paciente oncológico

Pascualae y colaboradores (2010) explican que el dolor es uno de los síntomas más frecuentes en el paciente con cáncer y que la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como: *“una vivencia sensorial y afectiva desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial que se describe en términos de dicha lesión”*.

Más del 40% de los pacientes lo presentan en algún momento de la enfermedad, y más del 80% cuando está avanzada. Sus causas pueden ser diversas y en el 70% de los casos está producido por el propio tumor o relacionado directamente con él. Uno de los tipos más frecuentes es el producido por infiltración tumoral del hueso, que en el 99% de los casos se debe a la invasión de éste por metástasis de otras procedencias (Pascuale y otros, 2010).

Las neoplasias que con mayor frecuencia hacen metástasis al hueso son el cáncer de mama, próstata, pulmón, riñón y tiroides en cuanto a tumores sólidos, y el mieloma múltiple y los linfomas dentro de los tumores hematológicos (Pascuale y otros, 2010).

Características del dolor

El dolor de tipo óseo es un dolor somático profundo y, como tal, se suele localizar con precisión, es decir, aparece en el lugar donde se produce la estimulación nociceptiva o el daño tisular; se irradia siguiendo la distribución de los nervios somáticos y frecuentemente tiene un carácter agudo bien definido y un curso constante (Villaverde, Yllán, Martínez 2013).

En el caso de que haya múltiples huesos afectados este se denomina multifocal. Los síndromes incluyen radiculopatías y plexopatías cervicales, braquiales o lumbosacras, aunque en algunos casos se produce dolor por mononeuropatía por

compresión de un nervio como la neuropatía intercostal (Villaverde, Yllán, Martínez 2013).

Villaverde y colaboradores (2013) mencionan que la clínica suele ser de dolor asociado a parestesias y pérdida de sensibilidad y/o fuerza en las extremidades. Una de las complicaciones más graves es la compresión medular que constituye una urgencia oncológica que puede ocasionar radiculalgias y, si evoluciona, paraplejas o tetraplejas irreversibles. Otra complicación frecuente son las fracturas patológicas que producen una elevada morbilidad en el paciente con afectación ósea.

Clínicamente, se caracterizan por dolor e impotencia funcional y se presentan de manera espontánea, sin traumatismo previo o tras uno mínimo. Se calcula que pueden aparecer hasta en un 50% de los enfermos con metástasis óseas. Las localizaciones más frecuentes son las costales y los aplastamientos vertebrales (Villaverde, Yllán, Martínez 2013).

Radioterapia en el tratamiento de las metástasis óseas

Ross y colaboradores (2005) mencionan que las metástasis óseas son la causa más frecuente de dolor en los pacientes afectos de cáncer, explicando que el papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas está bien establecido y consigue tasas de control del dolor superior al 75%.

Farré y Estorch (2014) mencionan que las últimas revisiones sistemáticas no muestran diferencias en términos de control del dolor entre los fraccionamientos largos con multi-fracciones (MF) y las dosis únicas (DU), aunque la tasa de re irradiaciones sea mayor en las DU. Las actuales técnicas de RT permiten administrar tratamientos cada vez más precisos y eficaces y menos tóxicos.

Las metástasis óseas, una de las manifestaciones más comunes en pacientes oncológicos, afectan aproximadamente a un 30% de los pacientes en el transcurso de su enfermedad, y constituyen una de las primeras causas de morbilidad y deterioro de la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Entre sus manifestaciones más comunes destacan la aparición de dolor, la compresión medular, la hipercalcemia y las fracturas patológicas (Chow, Zeng y otros 2012).

La presencia de metástasis óseas puede asociarse a cualquier tipo de cáncer, aunque aparecen con mayor frecuencia en el cáncer de mama, próstata o pulmón siendo la localización más habitual la columna vertebral, seguida de la pelvis y los huesos largos (Farré & Estorch 2014).

Farré y Estorch (2014) mencionan que debido a la complejidad de esta enfermedad, el correcto abordaje terapéutico debe ser realizado por un equipo multidisciplinar, que incluya oncólogos médicos, especialistas en medicina paliativa, traumatólogos, radiólogos intervencionistas y oncólogos radioterápicos, ya que habitualmente se requiere la intervención de diferentes especialistas para conseguir una correcta paliación del dolor.

Uno de los principales y más eficaces tratamientos de las metástasis óseas, cuyo uso se remonta a principios del siglo XX, es la RT. El objetivo primordial es el alivio del dolor y de la sintomatología neurológica, si está presente, además de evitar o demorar en el tiempo la aparición de complicaciones ortopédicas o neurológicas secundarias a la metástasis (Farré & Estorch 2014).

Mecanismo de acción

Farré y Estorch (2014) explican que el mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes como terapia antiálgica es multifactorial; están implicados factores mecánicos, químicos, inmunológicos y radiobiológicos. En primer lugar, sus efectos se relacionan con un fenómeno puramente mecánico de disminución de la masa tumoral, descompresión del periostio y disminución de la infiltración de los receptores nociceptivos, con la consecuente mejoría del dolor. También se producen otros mecanismos, como la liberación de sustancias químicas e inhibidores de las prostaglandinas, como la prostaglandina E2 (PGE2), mediadora de la respuesta dolorosa.

Ademas Farré y Estorch (2014) comentan que algunos estudios han demostrado también una relación directa entre el efecto antiálgico, la radio-sensibilidad tumoral y la dosis de irradiación, de forma que se pueden establecer tres subgrupos de tumores según la radio-sensibilidad tumoral:

- Tumores radio-sensibles: tumores hematológicos (linfomas, mielomas).
- Tumores radio-resistentes: melanoma, hipernefroma y osteosarcoma.
- Tumores de radio-sensibilidad intermedia: de pulmón, de mama, de próstata.

Chow y colaboradores (2012) mencionan que a pesar de la conocida diferente radio-sensibilidad tumoral, las actuales técnicas de RT, con hipo-fraccionamientos extremos, superiores a los 10 Gy por fracción (Fx) y que pueden llegar hasta los 24 Gy por Fx, parecen vencer las diferencias radiobiológicas intrínsecas de algunos tumores clásicamente radio-resistentes, como el renal o los sarcomas.

Indicaciones

Bodei y colaboradores (2008) mencionan que el tratamiento radioterápico de las metástasis óseas tiene diversos objetivos: mejoría del dolor, prevención de fracturas patológicas, consolidación de fracturas patológicas sometidas a tratamiento ortopédico y evitar complicaciones neurológicas por invasión del espacio epidural como la compresión medular. Mencionando que las indicaciones del tratamiento radioterápico en las metástasis óseas son las siguientes:

–Metástasis óseas asintomáticas: lesiones óseas no dolorosas pero que presentan riesgo de complicación, ya sea porque afectan a huesos largos que soportan carga y tienen riesgo de fractura pero en las que no es necesario el tratamiento ortopédico, ya sea por tratarse de lesiones en cuerpos vertebrales que presenten riesgo de compresión medular.

–Metástasis óseas sintomáticas: este subgrupo supone el mayor número de indicaciones de tratamiento radioterápico paliativo y corresponde a lesiones óseas en las que el dolor no puede ser controlado de forma adecuada farmacológicamente, o bien cuando las dosis necesarias de analgésicos pueden interferir en la calidad de vida del paciente.

–Compresión medular: la invasión del canal medular como consecuencia de una metástasis ósea vertebral es una indicación de tratamiento radioterápico urgente; para que tenga una mayor eficacia es imprescindible que se administre en las primeras 24-48 h del inicio de la clínica neurológica y siempre que no exista una inestabilidad vertebral radiológica, en cuyo caso debería valorarse un tratamiento quirúrgico de forma preferente.

–Tratamiento adyuvante a la cirugía ortopédica: la RT postoperatoria incrementa significativamente el control local de la metástasis, mejorando el dolor y demorando su reaparición en la zona afectada. Debe efectuarse a partir del 7.º-10.º día después de la intervención, para evitar infecciones y dehiscencias de sutura.

Tipos de irradiación, dosis y fraccionamiento

Lutz y colaboradores (2011) explican que la RT es una herramienta terapéutica, cuyo uso se remonta a principios del siglo XX, que ha experimentado un extraordinario desarrollo en la última década, gracias a las mejoras en las técnicas de imagen y programas informáticos y al desarrollo de una nueva era de aceleradores lineales que permiten una administración cada vez más precisa de la RT, tanto cuando su aplicación es con intención curativa como cuando es paliativa.

Actualmente la planificación de la RT es tridimensional, mediante la realización de una tomografía computarizada (TC) localizada en la zona a tratar, que se realiza en una posición cómoda y reproducible para el paciente. Las imágenes obtenidas en la TC son enviadas a una estación de trabajo donde se definen los volúmenes a tratar y los órganos de riesgo que se deben preservar. Una vez definidos los volúmenes, se procede a la fase dosimétrica en la que se diseña la distribución de dosis óptima de RT con el objetivo de obtener la mejor irradiación del volumen tumoral preservando al máximo las estructuras próximas (Lutz y otros, 2011).

Farré y Estorch mencionan que la RT tiene un efecto antiálgico, ampliamente reconocido en el campo de la paliación de las metástasis óseas; consigue una mejora significativa del dolor en un 50-80% de los casos y su desaparición completa en la zona tratada en más de una tercera parte de los pacientes, con una duración mayor de seis meses en más del 50% de ellos.

Esta mejoría puede iniciarse a las 48-72 horas del inicio del tratamiento, aunque en un porcentaje significativo de pacientes suele aparecer entre la primera y la tercera semanas posteriores a la finalización del tratamiento radioterápico (Farré & Estorch, 2014).

Actualmente, la toxicidad atribuible a la RT, gracias a la mejora en las técnicas de planificación, aparece sólo en la zona tratada, depende de los órganos que se encuentren próximos a la lesión y en el 90% de los casos es leve y transitoria.

Mientras que en el tratamiento de una extremidad sólo es esperable un leve eritema cutáneo, en la irradiación de una lesión pélvica lo es una enteritis o cistitis de grado I-II transitoria (Farré & Estorch, 2014).

Farré y Estorch (2014) indican que sólo el 10% de los pacientes tratados presentan una toxicidad \geq grado III y que la toxicidad suele aparecer durante la segunda semana de la irradiación y desaparece a los 7-10 días de la finalización del tratamiento.

Radioterapia externa mediante campos localizados

La RT externa localizada exclusivamente en el área afecta es la forma más frecuente de administración de RT en metástasis óseas y supone más del 50% de todos los tratamientos paliativos que se realizan en un Servicio de Oncología Radioterápica (Foro y otros, 2008).

A pesar de que el uso de RT en el tratamiento de las metástasis óseas se remonta a principios del siglo XX, no existe un consenso en cuanto al esquema de tratamiento más adecuado, por lo que se utilizan tanto pautas largas como esquemas concentrados de RT que presentan todos resultados similares en cuanto a paliación (Foro y otros, 2008).

Foro y colaboradores (2008) mencionan que el esquema de administración de la RT, entendiéndose por ello el número de sesiones de RT y la dosis por sesión, ha sido largamente analizado en la literatura mediante numerosos estudios retrospectivos y prospectivos aleatorios, que no han permitido establecer cuál es el mejor esquema de tratamiento y que han mostrado equivalencia en el control del dolor entre los fraccionamientos largos con MF de 30 Gy en 10 Fx o 20 Gy en 5 Fx y la DU de 8 Gy, con una baja toxicidad en todos los casos.

Chow y colaboradores (2012) comentan que los estudios coinciden en el hecho de que los fraccionamientos largos se asocian a una menor necesidad de re irradiación respecto a los casos de DU, en que el porcentaje es mayor y por tanto,

debe considerarse la situación oncológica y personal de cada paciente para decidir el fraccionamiento más apropiado.

Metaanálisis publicado por Chow y colaboradores (2012) se analizaron 25 estudios prospectivos aleatorios en que se comparaba la DU con la MF y se observó una equivalencia en el porcentaje de respuesta completa en términos de desaparición del dolor del 23 versus 24%, mientras que el análisis global del porcentaje de respuesta completa más respuesta parcial fue del 60% para la DU frente al 61% de la MF; llegando a la conclusión de que, ante la igualdad de la respuesta, la DU debería ser el tratamiento estándar para el control del dolor en las metástasis no complicadas.

Lutz y colaboradores (2011) comentan que la guía de práctica clínica de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) para el tratamiento radioterápico de las metástasis óseas, publicada en 2011, llegó a las siguientes conclusiones:

- Existe equivalencia en cuanto a control del dolor con esquemas de tratamiento de 30 Gy/10 sesiones, 20 Gy/5 sesiones o 8 Gy/1 sesión, tanto en lesiones vertebrales como en huesos largos.
- No existen diferencias en cuanto a toxicidad entre los distintos esquemas de tratamiento.
- El porcentaje medio de re irradiación es del 8% en fraccionamientos largos y del 20% en las DU de 8 Gy.
- La cirugía, los radioisótopos, los bifosfonatos o la vertebroplastia no obvian la necesidad de RT en metástasis óseas dolorosas.
- La *stereotactic body radiotherapy* (SBRT) en metástasis vertebrales, cuyo uso debe limitarse a pacientes oligometastásicos y dentro de ensayos clínicos, presenta resultados prometedores.

Tabla 1. Estudios prospectivos aleatorios

Estudio	N.º pacientes	Fraccionamiento*	% Mejora dolor	% Respuesta completa	Reirradiación
Nielsen, et al. ⁷ (1998)	241	8 Gy/1 Fx	62%	15%	21%
		20 Gy/4 Fx	71%	15%	12%
Jeremic, et al. ⁸ (1998)	327	4 Gy/1 Fx	59%	21%	42%
		6 Gy/1 Fx	73%	27%	44%
		8 Gy/1 Fx	78%	32%	38%
Bone Pain Trial Working Party ⁹ (1999)	775	8 Gy/1 Fx	78%	57%	23%
		20 Gy/5 Fx	78%	58%	10%
		30 Gy/10 Fx	78%	58%	10%
Hartsell, et al. ¹⁰ (2005)	898	8 Gy/1 Fx	66%	15%	18%
		30 Gy/10 Fx	66%	18%	9%
Roos, et al. ¹¹ (2005)	272	8 Gy/1 Fx	53%	26%	29%
		20 Gy/5 Fx	61%	27%	24%
Foro, et al. ¹² (2008)	160	8 Gy/1 Fx	75%	15%	28%
		30 Gy/10 Fx	86%	13%	2%

*Gy es la unidad de medida de la irradiación.

FIGURA 2. Estudios Prospectivos Aleatorios que comparan fraccionamientos de RT y respuesta analgésica. (Chow y otros, 2012)

Irradiación hemi-corporal

Chow y colaboradores (2012) mencionan que la irradiación hemi-corporal es una técnica de RT indicada en pacientes con metástasis óseas dolorosas múltiples, localizadas en un mismo hemi-cuerpo, que permite administrar una dosis eficaz en un volumen corporal grande.

Indican que el volumen de tratamiento de RT en el caso del hemi-cuerpo superior está limitado por la línea umbilical, excluyendo habitualmente el cráneo, y en el hemi-cuerpo inferior va de la línea umbilical hasta las rodillas. Estos volúmenes limitan dos porciones orgánicas con una reserva hematopoyética equilibrada.

Foro y colaboradores (2008) mencionan que la dosis recomendada en esta técnica es de 6 Gy para el hemi-cuerpo superior, con el fin de minimizar el riesgo de neumonitis, y de 8 Gy para el hemi-cuerpo inferior. La toxicidad derivada de esta técnica es mínima y la más relevante es la hematológica, que puede presentarse hasta en un 20% de los casos y que se manifiesta por una leucopenia y

trombocitopenia cuya gravedad y duración dependen de la reserva hematopoyética del paciente.

Otras toxicidades descritas son la elevación transitoria de las enzimas hepáticas, náuseas, vómitos o diarrea, todas de carácter leve transitorio. Los resultados obtenidos con estas técnicas muestran una tasa de respuestas en términos de mejoría del dolor de hasta el 90% en cáncer de mama y próstata, que son los tumores en los que se han obtenido mejores resultados. Esta mejoría es significativa ya a las 72 horas del procedimiento y su efecto paliativo se prolonga en el tiempo (Foro y otros, 2008).

La *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) publicó un estudio en fase III para valorar el beneficio de la irradiación hemi-corporal en el tratamiento de las metástasis óseas múltiples después de la irradiación localizada, y se observó un incremento en el tiempo libre de progresión ósea de 12.6 meses en el grupo de RT localizada seguida de irradiación hemi-corporal versus 6.3 meses en el grupo de RT localizada exclusiva (Chow y otros, 2012).

Aunque el uso de esta técnica está limitado a casos muy concretos de metástasis óseas múltiples en un mismo hemicuerpo, presenta unos buenos resultados cuando existe una correcta selección del paciente (Chow y otros, 2012).

Sterotactic body radiotherapy

La SBRT es una técnica de alta precisión en RT que permite irradiar un volumen tumoral pequeño con una elevada dosis de RT, administrada en una DU de 16 a 24 Gy, o bien mediante MF, de 2-10 sesiones, con dosis totales de 20-48.5 Gy. Estas elevadas dosis de irradiación pueden administrarse de forma segura gracias a la posibilidad de modular múltiples haces de irradiación con técnicas de intensidad modulada, que permiten una elevada conformación de la dosis en el área a tratar con una rápida caída de dosis fuera de la lesión, obteniendo una elevada eficacia terapéutica y una mínima toxicidad (Farré & Estorch 2014).

Tratamiento metabólico

Bodei y colaboradores (2008) mencionan que el tratamiento metabólico o con radiofármacos, con enfoque multidisciplinar, está indicado en la paliación del dolor por enfermedad ósea diseminada cuando la quimioterapia ha perdido su efectividad, la RT no es de elección por su acción únicamente local y la analgesia con opiáceos requiere dosis tan elevadas que limita la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento metabólico del dolor por metástasis óseas ejerce su acción tanto a nivel sistémico, gracias a la capacidad de los radiofármacos para unirse a todas las estructuras óseas, como local, por su capacidad de incorporarse selectivamente en las lesiones metastásicas, permaneciendo en éstas prolongadamente, con una eficacia terapéutica elevada y una toxicidad mínima. Entre los radiofármacos que se han desarrollado a lo largo de los últimos años actualmente destacan el estroncio-89 (^{89}Sr), el samario-153 (^{153}Sm) y el radio-223 (^{223}Ra) (Bodei y otros, 2008).

Estos radiofármacos reúnen las características idóneas para ser utilizados para tratar el dolor óseo metastásico: son emisores de partículas β (^{89}Sr , ^{153}Sm) o α (^{223}Ra), presentan una distribución similar a la de los radiotrazadores diagnósticos utilizados para la gammagrafía ósea y se incorporan selectiva y prolongadamente a las metástasis óseas en comparación con el hueso sano (Bodei y otros, 2008).

Bodei y colaboradores (2008) comentan que los criterios de inclusión que deben cumplir los pacientes candidatos a tratamiento metabólico son: evidencia gamma gráfica reciente de diseminación metastásica ósea, dolor óseo por metástasis y niveles correctos de plaquetas, leucocitos, hemoglobina, bilirrubina y creatinina séricas, así como una esperanza de vida superior a dos meses. Mencionando que entre los criterios de exclusión, aparte de no cumplir con los anteriores, destaca el tratamiento quimioterapéutico o radioterápico las seis semanas anteriores o de forma no estricta, la hormonoterapia ocho semanas antes.

El inicio de la disminución o desaparición del dolor depende del radiofármaco empleado, pero oscila entre días y semanas, con una duración de respuesta de entre dos y seis meses. No olvidando que el efecto adverso que se debe controlar es la mielo-toxicidad, la cual en la mayoría de pacientes es transitoria y bien tolerada.

Bodei y colaboradores (2008) comentan que el tratamiento metabólico del dolor por metástasis óseas, muchas veces infrautilizado, es efectivo, seguro y bien tolerado.

Tratamiento analgésico de las metástasis óseas

Ferrándiz y colaboradores (2014) mencionan que el dolor es uno de los síntomas más frecuentes y temidos en el paciente con enfermedad oncológica. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2008 aparecieron 12 millones de casos nuevos de pacientes con cáncer, de los cuales dos de cada tres se produjeron en países desarrollados.

Middlemiss y colaboradores (2011) recuerdan que el dolor en oncología debe englobarse dentro de un fenómeno más amplio, el del sufrimiento, derivado de una multiplicidad de situaciones donde se suman la pérdida de autonomía, el miedo a la enfermedad y las molestias ocasionadas por los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Por ello, la estrategia terapéutica debe contemplar todos estos aspectos, que intensifican la percepción del dolor físico.

En ocasiones, los enfermos oncológicos temen que el avance de la enfermedad les lleve a situaciones de sufrimiento insostenible que supere todas las posibilidades médicas. Por tanto, es importante que el paciente oncológico sea consciente de que el tratamiento de su dolor no solo no va a interferir con su terapia curativa, sino que colaborará con ella. El cual no debe ser considerado un síntoma añadido a la enfermedad cancerosa, sino un problema médico en sí, causante de ansiedad y sufrimiento en el paciente (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Ferrándiz y colaboradores (2014) indican que hasta un 75-90% de los pacientes con enfermedad metastásica o en fases avanzadas de su enfermedad experimenta dolor muy intenso, añadiendo que el sistema esquelético ocupa el tercer lugar en frecuencia de las metástasis después del pulmón y el hígado.

La literatura muestra que el dolor óseo es la causa más frecuente de dolor Oncológico. Con datos de que el 30-70% de los pacientes oncológicos tiene metástasis óseas en el momento del diagnóstico de la neoplasia y hasta un 80%, en el momento en que fallece (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Un 30% de los pacientes con carcinoma renal puede desarrollar metástasis óseas y en cambio, únicamente un 0,9-2,1% de pacientes con carcinoma gástrico avanzado las desarrollan. Recientemente se ha descrito un caso de metástasis óseas en un paciente diagnosticado hace 12 años de carcinoma gástrico incipiente y tratado con una técnica endoscópica submucosa (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Ferrándiz y colaboradores (2014) muestran que las afectaciones más habituales con su frecuencia estimada son: vertebral (69%), pélvica (41%), fémur proximal (41%), base craneal (14%) y además que las metástasis óseas se clasifican en:

- Osteolíticas: se caracterizan por una disrupción ósea importante secundaria al aumento de la actividad osteoclástica.
- Osteoblásticas: se caracterizan por una sobreproducción de tejido óseo secundario a un aumento de la actividad osteoblástica.

La mayoría de las metástasis óseas son osteolíticas (95%), aunque las neoplasias de pulmón y próstata son las que tienen más probabilidades de originar metástasis osteoblásticas (Middlemiss, Laird, & Fallon, 2011).

Middlemiss y colaboradores (2011) también mencionan que el síntoma que con mayor frecuencia aparece en las metástasis óseas es el dolor, aunque el 25% de los pacientes puede estar asintomático. Este es causado por la invasión directa del hueso por el mismo tumor con activación de los nociceptores locales o por compresión de los nervios adyacentes, estructuras vasculares y tejidos blandos.

La activación de los nociceptores periosticos, la liberación de los mediadores químicos o el mismo crecimiento tumoral pueden llegar a convertir una forma no dolorosa de metástasis ósea en una forma asociada a dolor y pueden ser frecuentes varias áreas de dolor, ya que muchos pacientes tienen metástasis múltiples (Middlemiss, Laird, & Fallon, 2011).

El dolor ocasionado por las metástasis óseas es sordo y continuo, empeora con los movimientos y en numerosas ocasiones el paciente presentara una contractura anti álgica de la musculatura adyacente, generando como problemas médicos derivados de la presencia de metástasis óseas hipercalcemia, fracturas patológicas, infiltración periostica y/o compresión nerviosa (Middlemiss, Laird, & Fallon, 2011).

Fisiopatología del dolor por metástasis óseas

Como ya se ha descrito, el hueso es el tejido diana de las metástasis en muchas neoplasias: en el 95% de los pacientes con mieloma múltiple, en el 75% de los pacientes con cáncer de mama y próstata y en el 30-40% de los pacientes con cáncer de pulmón (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

(Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014) mencionan que esta avidez por el tejido óseo se explica porque:

- Los huesos están muy irrigados, especialmente a través del compartimiento medular, lugar donde resulta fácil que las células queden retenidas en los amplios sinusoides vasculares.
- Los huesos albergan una gran variedad de tipos celulares y son un medio rico en factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas que, además de la atracción que ejercen sobre las células, constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular.
- El propio tejido óseo constituye un almacén de diversos factores de crecimiento, como el factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF-1), el factor del crecimiento de los fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el mayor reservorio del factor transformador de crecimiento tumoral β (TGF- β), un importante factor de crecimiento que regula una gran cantidad de procesos celulares.

El proceso de remodelación ósea se controla por un conjunto de factores externos o sistémicos e internos o locales. Los factores sistémicos de mayor relevancia son la acción de la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D, además de las hormonas tiroideas, esteroides sexuales, glucocorticoides, insulina y hormona de crecimiento (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

La acción puede ser directa sobre las células óseas o sobre algunos factores locales. Una unidad multicelular básica (BMU) es un conjunto de células que intervienen en un punto específico para realizar un ciclo de remodelación ósea, compuesto principalmente por osteoclastos y osteoblastos (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

(Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014) además mencionan que los osteoblastos expresan:

- Factor 1 estimulante de colonias (CSF-1).
- Receptor-activador del factor ligando nuclear (RANKL), que también se conoce como factor de necrosis tumoral (TNF) dependiente de la activación inducida por citocinas (TRANCE).

Y que por otro lado, la osteoprotegerina (OPG) sirve como anzuelo del RANKL (OPGL) para inhibir su acción sobre los preosteoclastos (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

- Otras moléculas, como la PTH, aumentan el RANKL y disminuyen la expresión de OPG por los osteoblastos.
- Hay también otras moléculas que son generadas por el propio osteoblasto y ayudan a su propia diferenciación, como el IGF-1.

Y los osteoclastos liberan y expresan:

- TGF- β , al colaborar en la diferenciación del osteoclasto y en la del preosteoclasto.
- Factor de diferenciación osteoclástica (ODF), que actúa sobre el RANK (receptor específico del RANKL, expresado en la superficie de los preosteoclastos, para que se diferencien en osteoclastos e inicien el proceso de reabsorción).

Para el desarrollo de las metástasis óseas, las células oncológicas primero tienen que haber metastatizado en la médula ósea, compuesta básicamente por las células madre hematopoyéticas (HSC), además la comunicación entre los osteoblastos y las células madre se establece a través de los factores derivados

de las células madre (SDF-1) y el receptor CXCR4 de las HSC (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Un papel importante en la interacción entre el cáncer y el hueso lo juega el SDF-1 (también conocido como CXCL 12) al unirse al CXCR4, que da como resultado el CXCR4 activado. La unión RANK-RANKL aumenta la actividad de la cinasa del oncogén C-SRC, la cual está también involucrada en promover la función-activación de los osteoclastos. Esta activación de los osteoclastos contribuirá a las lesiones osteolíticas, a las erosiones y al dolor. Todos estos receptores y mediadores químicos son de gran relevancia a la hora de comprender o situar las nuevas expectativas terapéuticas de las metástasis óseas (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Diana	Proceso	Potencial terapéutico
CXCR4	Comunicación entre el tumor y las células hematopoyéticas	Antagonistas CXCR4
$\alpha\beta$ Catepsina K (exposición RGD)	Acoplamiento (entre el osteoclasto [$\alpha\beta$] y la relación hueso/colágeno [RGD])	Antagonistas $\alpha\beta$ Inhibidores de la catepsina K
Interacción RANKL-RANK Prenilación del SRC SRC	Activación de los osteoclastos	Denosumab Bifosfonatos Inhibidores SRC
SRC	SRC \rightarrow ATP \leftrightarrow unión a P2X, P2x2/3 Energía \rightarrow \downarrow nocicepción	Inhibidores SRC
H Vacuolar + ATPasa Anhidrasa carbónica ClC-7 A ϵ 2 (anión intercambiador)	Resorción ósea + microambiente ácido (secreción de protones) + disolución de la matriz inorgánica	Inhibidor del H ⁺ V-ATPasa Inhibidores anhidrasa carbónica Inhibidores ClC-7 Inhibidores del A ϵ 2 (anión intercambiador)
Catepsina K MMP-9	Resorción ósea Proteólisis, eliminación de las fibras de colágeno	Inhibidores de la catepsina K Inhibidores MMP-9

V-ATPasa: vacuolar-ATPasa; ClC: canal del cloro; ATPasa: adenosina trifosfatasa; MMP-9: matriz metaloproteínasa 9.
Adaptado de Smith HS.

FIGURA 3. PROCEDIMIENTOS MAYORES QUE PODRÍAN REPRESENTAR DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL ALIVIO DEL DOLOR POR METÁSTASIS ÓSEAS. (M. Ferrándiz et al. 2014)

Presentaciones clínicas del dolor

Ferrándiz y colaboradores (2014) mencionan que el dolor óseo multifocal es secundario a la diseminación de las metástasis óseas y que en cambio, los procesos hematológicos malignos raramente suelen dar síndromes semejantes secundarios a la diseminación de la médula ósea. Además, si aparecen, no existen anomalías radiológicas.

Los sitios de localización más frecuente de las metástasis vertebrales son columna torácica (70%), lumbar (20%), cervical (10%). El diagnóstico en los estadios iniciales de la invasión tumoral en el cuerpo vertebral es de gran importancia a la hora de prevenir la compresión de estructuras nerviosas adyacentes y consecuentes déficits neurológicos (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Ferrándiz y colaboradores (2014) también mencionan que las siguientes presentaciones o síndromes vertebrales:

- **Destrucción atlantoaxoidea y fractura de la odontoides**

El dolor occipital que suele irradiar alrededor de los procesos posteriores craneales es una sintomatología típica de la destrucción del atlas o de la fractura de la odontoides. Este dolor se exagera con la flexión del cuello. Puede llegar a la compresión de la médula espinal con subluxación en la unión cérvico medular.

- **Síndrome C7-T1**

Un paciente con una invasión tumoral de la vértebra C7 o T1 referirá dolor en la región interescapular. A los pacientes con dolor a este nivel se les debe realizar un estudio exhaustivo radiográfico de los citados cuerpos vertebrales.

- **Síndrome T12-L1**

Los pacientes con una metástasis a este nivel suelen referir dolor en la zona ilíaca homolateral: en la cresta ilíaca o en la articulación sacro ilíaca.

- **Síndrome sacro**

El dolor en este caso se irradia a los glúteos, periné y pantorrillas, y puede indicar destrucción del sacro. Se exagera al sentarse.

- **Dolor secundario a la compresión epidural**

La compresión epidural (CE) de la médula espinal y/o la cauda equina son la segunda complicación neurológica más frecuente de un proceso oncológico. Se menciona signo más incipiente y frecuente es la lumbalgia. El 75% de los pacientes en quienes se inicia un tratamiento mientras aún pueden deambular no desarrollará tan frecuentemente alteraciones neurológicas

Manejo terapéutico

Pérez y colaboradores (2008) mencionan que el manejo de una metástasis ósea es, por definición, paliativo e, independientemente del tratamiento de la neoplasia primaria, consiste en proporcionar analgesia efectiva y prevenir el riesgo de fracturas patológicas. El dolor esquelético secundario a la metástasis ósea es la causa más frecuente de dolor en el paciente oncológico.

Como ya se ha comentado, los pacientes con metástasis vertebrales precisan una evaluación temprana y un seguimiento exhaustivo para prevenir, o al menos minimizar, el posible compromiso neurológico (Pérez, Martínez, Aliaga, 2008).

Tratamiento farmacológico

Pérez y colaboradores (2008) además refieren que existen una gran variedad de guías para diferentes fuentes y audiencias que versan sobre el dolor oncológico, indicando que el *gold standard* del abordaje farmacológico terapéutico del tratamiento paliativo de las metástasis óseas dolorosas sigue la famosa escalera analgésica de la OMS, propuesta desde el año 1986, aunque se han hecho algunas modificaciones, como añadir un cuarto escalón que englobe las técnicas intervencionistas y neuro ablativas.

Escalera analgésica

La principal ventaja de esta guía es su flexibilidad, pues no señala ningún fármaco en concreto, sino que está organizada por categorías de fármacos, básicamente analgésicos, en función de su potencia analgésica y del tipo de dolor que sufra el paciente (Pérez, Martínez, Aliaga, 2008).

El objetivo principal de esta escalera fue justificar el uso de opioides potentes en el dolor intenso. A pesar de su éxito, su uso y diseño han sido debatidos, mencionando críticas que se centran en la utilización de los opioides débiles para el tratamiento del dolor leve-moderado (escalón 2), en el sentido de que no hay pruebas de que un opioide débil sea mejor que un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o que incluso pueda retrasar el alivio del dolor en las situaciones más críticas, como en las que el dolor avance muy rápidamente o que exista la necesidad de una valoración rápida del tratamiento. En pacientes sin tratamiento previo con opioides la administración de un opioide débil ha demostrado un buen equilibrio entre efectos analgésicos y efectos secundarios (Pérez, Martínez, Aliaga, 2008).

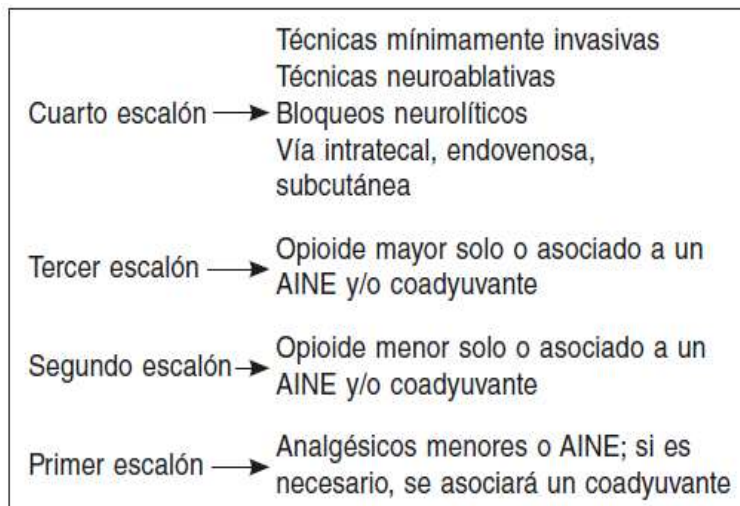


FIGURA 4. ESCALERA TERAPEUTICA DE LA OMS MODIFICADA (Pérez, Martínez, Aliaga, 2008)

Aunque también hay estudios que apoyan la utilización directa de opioides fuertes en estos pacientes, la evidencia muestra que la escalera analgésica de los tres pasos sigue siendo el estándar y debe ser utilizada en el dolor oncológico (Pérez, Martínez, Aliaga, 2008).

Hanks y colaboradores (2006) señalan que en el año 2006 se creó un grupo de trabajo dentro de la European Palliative Research Collaborative (EPCRC), cuyo objetivo fue una revisión crítica y una actualización de las guías de la Asociación europea de Cuidados Paliativos (EAPC). Indicando que se revisaron y compararon los puntos clave de la EAPC con otras 22 guías. A partir de la elaboración de una lista de puntos clave y de una revisión sistemática de cada uno de ellos por un consenso de tres expertos, se elaboraron las directrices finales, que se publicaron en 2011 en un monográfico de la revista Palliative Medicine.

Para mejorar el manejo del dolor oncológico e investigar nuevos enfoques en los casos que no responden al manejo estándar, es necesario que existan garantías que se fundamenten en las guías basadas en la evidencia y que estas se conozcan, difundan e implanten. Por ello, todas las guías propuestas deben estar en un proceso dinámico de revisión que permita desarrollar nuevas versiones y futuras actualizaciones (Hanks y otros, 2002).

Recomendaciones de la Asociación Europea de Cuidados paliativos

- El opiáceo de primera línea para el dolor oncológico moderado o intenso es la morfina (Grado de evidencia C).
- La vía óptima para la administración de morfina es la oral. Lo ideal es utilizar dos tipos de formulaciones: una de liberación normal (para el ajuste de dosis) y otra de liberación modificada o retardada (mantenimiento) (Grado de evidencia C).

- El método más simple para ajustar la dosis es con una dosis de morfina de liberación normal administrada cada 4 horas y con la misma dosis para el dolor persistente. Esta «dosis de rescate» puede administrarse con la frecuencia necesaria (hasta una vez cada hora), aunque hay que anotar la dosis total de morfina recibida por el paciente. De esta forma puede ajustarse la dosis regular teniendo en cuenta la cantidad total de morfina de rescate (Grado de evidencia C).

- Si el dolor reaparece sistemáticamente antes de la siguiente dosis regular, esta debe incrementarse. En general, la morfina de liberación modificada no necesita administrarse con una frecuencia superior a las 12 o 24 horas. Los pacientes estabilizados con morfina oral regular requieren en todo momento acceso a una dosis de rescate para controlar el dolor «persistente» (Grado de evidencia A).

- Algunos países no disponen de una formulación de liberación normal de morfina. Si el tratamiento se inicia con morfina de liberación modificada, se necesita una estrategia diferente. Los cambios en la dosis regular no deben hacerse con una frecuencia superior a una vez cada 48 horas (Grado de evidencia C).

- En el caso de los pacientes que ya estén recibiendo morfina de liberación normal cada 4 horas, la administración de una dosis doble a la hora de acostarse es una forma sencilla de que el dolor no les despierte (Grado de evidencia C).

- Existen diferentes formulaciones de morfina modificada. No hay evidencia de que las formulaciones administradas cada 12 horas (comprimidos, cápsulas o solución) difieran sustancialmente en cuanto a la duración de su efecto y a su potencia analgésica relativa. Lo mismo puede decirse de las formulaciones administradas cada 24 horas (Grado de evidencia A).

- Si los pacientes no pueden tomar morfina vía oral, la alternativa preferente es la subcutánea. No existe ninguna indicación para la morfina intramuscular (Grado de evidencia C).
- La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la subcutánea es entre 1:2 y 1:3, es decir, 20-30 mg de morfina por vía oral es equi-analgésica a 10 mg de morfina vía subcutánea (Grado de evidencia C).
- En pacientes que necesitan morfina parenteral continua, el método preferido de administración es la perfusión subcutánea (Grado evidencia C).
- La perfusión endovenosa de morfina puede ser la mejor opción en pacientes ya portadores de una vía venosa, en pacientes con edema generalizado, en pacientes que desarrollan eritema o que tienen problemas cutáneos, en pacientes con trastornos de la coagulación o en pacientes con una mala absorción periférica (Grado de evidencia C).
- La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la morfina endovenosa es entre 1:2 y 1:3. (Grado de evidencia A).
- Las vías oral, sublingual y nebulizada para la administración de morfina no se recomiendan (Grado de evidencia B).
- Citrato de fentanilo por vía transmucosa es un tratamiento efectivo para el «dolor persistente» en pacientes estabilizados con morfina oral regular o con un opiáceo alternativo del escalón 3 (Grado de evidencia A).

- El tratamiento eficaz del dolor con opiáceos requiere el logro de una analgesia adecuada con escasos efectos secundarios. Con estos criterios, la aplicación de las directrices de la OMS y la EAPC asegura un control eficaz del dolor oncológico crónico en la mayoría de los pacientes. En una minoría de ellos, el alivio adecuado puede depender del uso de opiáceos alternativos, de opiáceos vía intratecal o de métodos no farmacológicos para su alivio (Grado de evidencia B).

- En pacientes que sufren efectos adversos intolerables antes de alcanzar un alivio del dolor, debe considerarse la sustitución de la morfina por un opioide alternativo o la utilización de otra vía de administración (Grado de evidencia B).

- Hidromorfona y oxicodona, disponibles en formulaciones tanto de liberación normal como de liberación modificada, son alternativas eficaces a la morfina oral (Grado de evidencia A).

- Metadona es una alternativa eficaz, pero su utilización puede ser más complicada en comparación a otros opioides. Debido a las marcadas diferencias interindividuales respecto a su semivida plasmática. No se recomienda su uso a médicos no especialistas (Grado de evidencia C).

- Fentanilo transdérmico es una alternativa eficaz a la morfina oral, pero es mejor reservarlo para pacientes con necesidades estables de opiáceos. Puede ofrecer ventajas especiales a los pacientes que ya no pueden recibir morfina por vía oral, como alternativa a la perfusión subcutánea (Grado de evidencia B).

- En pacientes con una analgesia inadecuada o con efectos secundarios intolerables a pesar del uso óptimo de los opiáceos sistémicos, debe

considerarse la vía espinal de analgésicos opiáceos en combinación con anestésicos locales (Grado de evidencia B).

Ferrándiz y colaboradores (2014) mencionan que otras recomendaciones de la misma EAPC, publicadas en el año 2013, se basan en los mismos criterios, están más actualizadas y no definen potencia de recomendación ni grado de evidencia, sino que son recomendaciones generales a nivel práctico.

Guía a seguir en el tratamiento farmacológico del dolor óseo¹

- Seleccionar el fármaco analgésico más adecuado.
 - Prescribir la dosis apropiada de fármaco.
 - Administrar el fármaco por la vía más idónea.
 - Intervalo de dosis adecuado.
 - Prevenir y tratar el dolor irruptivo.
 - Titular el fármaco analgésico agresivamente.
 - Prevenir, anticiparse y tratar los efectos secundarios de los fármacos.
 - Utilizar fármacos adyuvantes y coanalgésicos correctamente.
-

FIGURA 5. GUIA TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL DOLOR OSEO. (Ferrándiz y otros, 2014)

Los autores comentan que los nuevos desarrollos farmacológicos, como tapentadol y oxicodona-naloxona, necesitarán más trabajos de investigación para establecer recomendaciones con grados de evidencia sólidos (M. Ferrándiz y otros, 2014).

Morfina

Generalmente, la morfina por vía oral es el tratamiento de elección para el dolor oncológico moderado-intenso, cuenta con una biodisponibilidad por esta vía baja (10-50%), lo que a veces obliga al empleo de dosis altas, así como a titular la dosis eficaz, ya que existe importante variabilidad individual en la respuesta (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Además, se debe tener en consideración que los datos de eficacia y tolerabilidad de los que se disponen en pacientes que nunca han recibido opioides son limitados. Aunque el perfil de efectividad y efectos secundarios de la morfina respecto a la oxicodona o la hidromorfona es similar, debe reconocerse el papel extraordinariamente importante que desempeña la morfina como opioide de referencia (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Oxicodona

A diferencia de la morfina y de forma similar a la metadona, tiene una buena absorción y alta biodisponibilidad por vía oral. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis inicial de 5 mg para minimizar la incidencia de reacciones adversas (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

En pacientes con dolor oncológico moderado-grave no hay evidencia científica de que existan diferencias significativas entre la eficacia y tolerabilidad de oxicodona y otros opioides de tercer escalón, en particular con morfina e hidromorfona (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Metadona

Tiene una potencia similar a la morfina pero con una biodisponibilidad por vía oral mucho más alta (90%), posee una vida media muy larga (15-24 horas) que condiciona su acumulación y permite intervalos de dosis de 12 horas (5- 24 horas). Debe vigilarse en los tratamientos crónicos en los cuales se produce acumulación debido a sus riesgos cardiovasculares y de sobredosificación (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Opioides vía transdérmica

Ferrándiz, Santeularia y Catalá (2014) mencionan que si la vía oral está interrumpida o hay efectos secundarios no controlables a la morfina, se puede

utilizar la vía transdérmica con buprenorfina o fentanilo. Refieren que es un sistema simple y no invasivo que permite la administración de un opioide potente de forma continua. Sin embargo, hay que tener presente dos características de esta vía como:

- Los procesos febriles aumentan la liberación del fármaco, que será absorbido más rápidamente (no durará 72 horas) y puede alcanzar concentraciones tóxicas.
- En los estados de hipovolemia, la vascularización periférica se encuentra disminuida, lo que puede provocar una absorción aberrante del fármaco.

Tratamiento del dolor neuropático

Ferrándiz, Santeularia y Catalá (2014) muestran las opciones terapéuticas disponibles para el manejo del dolor neuropático como:

Antidepresivos: tricíclicos o duales (duloxetina o venlafaxina)

Anticonvulsivantes: carbamazepina, gabapentina (NNT: 3.2), pregabalina (NNT: 3.2)

Técnicas de neuromodulación

El término neuromodulación para el tratamiento del dolor se aplica a las técnicas que, de una forma más o menos invasiva y no destructiva (reversible), se usan con la finalidad descrita. Sin embargo, existen fármacos que también modulan la estimulación nociceptiva a nivel del asta posterior (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014):

- estimulación eléctrica transcutánea;
- administración de fármacos vía espinal;

- técnicas neuroablativas;
- técnicas infiltrativas.

En muchas situaciones, además del dolor por afectación propiamente ósea puede existir dolor por afectación de alguna estructura nerviosa adyacente, sin tener que llegar a ser una compresión medular epidural. En estos casos, en los que el paciente se ve afectado por un dolor nociceptivo y también neuropático, es cuando conviene plantearse la utilización de las diferentes técnicas infiltrativas (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

En determinadas ocasiones se administra un anestésico local y/o corticoide; en otras se puede realizar una denervación por alcoholización, y en otros casos convendrá realizar un tratamiento con radiofrecuencia pulsada (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

Ferrándiz y colaboradores (2014) ante el extenso abanico de técnicas infiltrativas, destacan las más importantes, siguiendo una descripción anatómica, mencionando que unas técnicas estarán dirigidas a bloquear los impulsos nociceptivos puramente somáticos y otras bloquearán a la vez impulsos somáticos y simpáticos. Dentro de las técnicas más utilizadas mencionan:

- A nivel craneal, se pueden realizar infiltraciones de la 2ª y 3ª rama del trigémino o de los nervios periféricos faciales (supra- e infraorbitario, mentoniano) en el caso de que el paciente esté afecto de metástasis óseas maxilares o de la arcada ciliar.
- Bloqueo del nervio supra escapular (i.e. ante un hombro congelado por dolor incoercible secundario a una metástasis de húmero proximal). En este caso, se realiza una técnica de radiofrecuencia pulsada sobre el nervio citado, así como una infiltración del mismo con anestésico local y corticoide.

- Bloqueo del plexo braquial a nivel interescalénico, supraclavicular o infraclavicular para dolores secundarios a enfermedad humeral distal y proximal. Se administra anestésico local y se puede realizar la colocación de un catéter para administración continua del mismo.
- Bloqueo del ganglio estrellado (ganglio simpático cervicotorácico) cuando el dolor de la extremidad afectada es de predominio simpático y no somático.
- Bloqueo paravertebral torácico ante dolor de características simpáticas y somáticas secundario a metástasis óseas costales. En este caso, se puede administrar anestésico local y corticoide, aunque también puede colocarse un catéter para tratamiento continuo.
- Bloqueo del nervio ciático o nervio femoral para enfermedad metastásica ósea de extremidad inferior. En esta localización, puede realizarse una técnica de radiofrecuencia pulsada sobre el nervio citado, así como una infiltración del mismo con anestésico local y corticoide.
- Bloqueo de los nervios geniculados de la rodilla en el caso de metástasis ósea peri articular. También puede realizarse, como en el caso anterior, una técnica de radiofrecuencia pulsada sobre los nervios citados, así como una infiltración de los mismos con anestésico local y corticoide.
- En el caso de las metástasis sacras o lumbares muy bajas, se realiza un abordaje del espacio epidural vía caudal. Esta es una zona altamente inervada y el paciente siempre suele referir dolor intenso nociceptivo y neuropático en la zona afecta, el cual puede también irradiarse a las extremidades inferiores. Una dosis de anestésico local y corticoide, o incluso una dosis de morfina, vía epidural a través del hiato sacro disminuirá mucho la intensidad del dolor (Ferrándiz, Santeularia & Catalá, 2014).

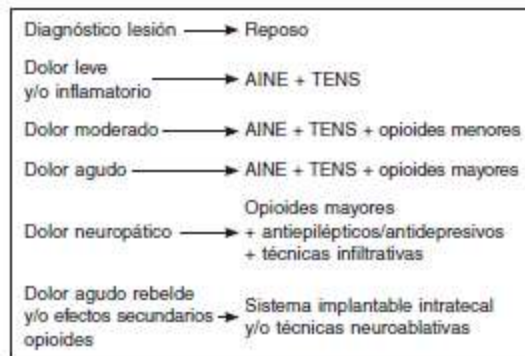


FIGURA 6. ACTUACIÓN ANALGÉSICA ANTE UNA METASTASIS ÓSEA DOLOROSA.
(M. Ferrándiz et al. 2014)

Expectativas para el futuro

Smith (2011) recuerda que el manejo de una metástasis ósea es, por definición, paliativo e, independientemente del tratamiento de la neoplasia primaria, consiste en proporcionar analgesia efectiva y prevenir el riesgo de fracturas patológicas. Además que los pacientes con metástasis vertebrales precisan una evaluación temprana y un seguimiento exhaustivo para prevenir, o al menos minimizar, el posible compromiso neurológico. La estrategia analgésica consiste en asociar a la analgesia convencional (siguiendo la escalada terapéutica de la OMS) el uso de otras terapias analgésicas, como bifosfonatos, radioterapia y hormonoterapia.

Al igual que en otros muchos aspectos del cáncer, el área de investigación en metástasis ha conocido importantes avances recientes, especialmente en los relacionados con la biología celular y molecular implicados en su desarrollo. Este progreso, acompañado por la utilización de un análisis masivo y sistemático de la expresión génica, ha permitido a nivel experimental sentar las bases para la identificación de nuevos marcadores predictivos de metástasis en el tumor primario, con relevancia diagnóstica y pronóstica, abriendo así un enorme abanico terapéutico para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas racionales, selectivas y eficientes (Smith HS, 2011).

Inhibidores del sistema RANK-RANKL

Como ya se ha descrito en el apartado de fisiopatología, el sistema RANK-RANKL juega un importante papel en la maduración y el funcionamiento de los osteoclastos y en el desarrollo y progresión de las metástasis óseas. Parte del dolor de las lesiones metastásicas óseas es secundario a los efectos de la actividad osteoclástica. Cualquier tratamiento que perjudique la interacción OPGL-RANKL impedirá la actividad osteoclástica y la resorción ósea. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano IGG2 que neutraliza específicamente la unión RANKL e inhibe la resorción ósea (Smith HS, 2011).

Inhibidores de la catepsina K

Odanacatib, balicatib y relacatib son inhibidores de la catepsina K que se están utilizando actualmente con éxito en ensayos clínicos para el tratamiento preventivo y analgésico de la osteoporosis, osteoartritis y metástasis óseas, si bien aún no existen estudios con evidencia sustancial que los apoye (Smith HS, 2011).

Inhibidores del SRC

El SRC es un no-receptor de la tirosina cinasa. Está implicado en numerosas funciones celulares. Dasatinib, saracatinib y bosutinib son inhibidores del SRC que están siendo investigados en pacientes con cáncer de próstata o mama. (Smith HS, 2011).

Inhibidores del BAFF

BAFF es un factor activador de las células B, cuya función es ser un factor de crecimiento de los osteoclastos derivados del mieloma múltiple; su inhibición reduce el crecimiento celular y las lesiones líticas en modelos animales.

Actualmente están en investigación en ensayos clínicos con un anticuerpo que neutraliza el BAFF (LY2127399) en combinación con velcade (Smith HS, 2011).

Inhibidores del factor de necrosis tumoral β

En modelos preclínicos se han utilizado receptores negativizantes o inhibidores del TGF- β , que han demostrado su habilidad para impedir el crecimiento de las metástasis óseas del cáncer de mama (Smith HS, 2011).

Antagonistas CXCR4

Plerixafor (AMD 3100), una molécula antagonista del CXCR4, está actualmente en investigación en ensayos clínicos. Por otro lado, la activación del CXCR4 puede producir hiperalgesia táctil inducida por mórficos. Por lo cual, una combinación de antagonistas del CXCR4 y un opioide representaría un potencial beneficio para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas en un futuro próximo (Smith HS, 2011).

Receptor potencial vanalinoide 1 y receptor del canal iónico sensible al ácido

Varios estudios han demostrado que ciertos subgrupos de neuronas sensitivas expresan diferentes canales iónicos. El receptor potencial vanalinoide 1 (TRPV1) y el receptor del canal iónico 3 sensible al ácido (ASIC3) se sensibilizan y se excitan por una disminución del pH entre 4-5, es decir, en un medio ácido, el cual es generado por los osteoclastos (Smith HS, 2011).

Receptores purinérgicos

AF-353 es un antagonista selectivo de los receptores P2X3 y P2X2/3. Administrados en ratas, los receptores purinérgicos han conseguido bloquear los nociceptores periféricos y centrales responsables del dolor secundario a las

metástasis óseas: disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal del asta posterior medular cuando se administran directamente en la médula espinal de los animales con neoplasia ósea. (Smith HS, 2011).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con metástasis óseas que reciben Radioterapia Paliativa en el servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios del 1 de enero al 31 de diciembre del año 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Mencionar cuales son los tumores primarios que producen metástasis óseas en la población en estudio.
2. Determinar cuántos pacientes fueron referidos con el objetivo de controlar su dolor.
3. Analizar cuáles analgésicos reciben con mayor frecuencia los pacientes antes de recibir radioterapia
4. Detectar si hay descenso en las dosis de analgésicos un mes posterior a recibir radioterapia.
5. Identificar el sitio anatómico irradiado.

METODOLOGÍA

El siguiente es un estudio descriptivo, retrospectivo de revisión de casos. Se revisaron los expedientes de pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios durante el periodo entre el 1 de enero del 2014 y el 31 de diciembre del 2014; para esto se obtuvo la lista de pacientes que recibieron este tratamiento a partir de la base de datos de Física Médica y se recolectó la información a partir de un instrumento previamente aprobado.

Este estudio fue aprobado por la Directora, Jefe del Servicio de Radioterapia y el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital San Juan de Dios en la sesión número 04-2015 CLOBI-HSJD celebrada el 25 de febrero del 2015. Número de protocolo asignado CLOBI-HSJD-005-2015.

RESULTADOS

Cuadro I.

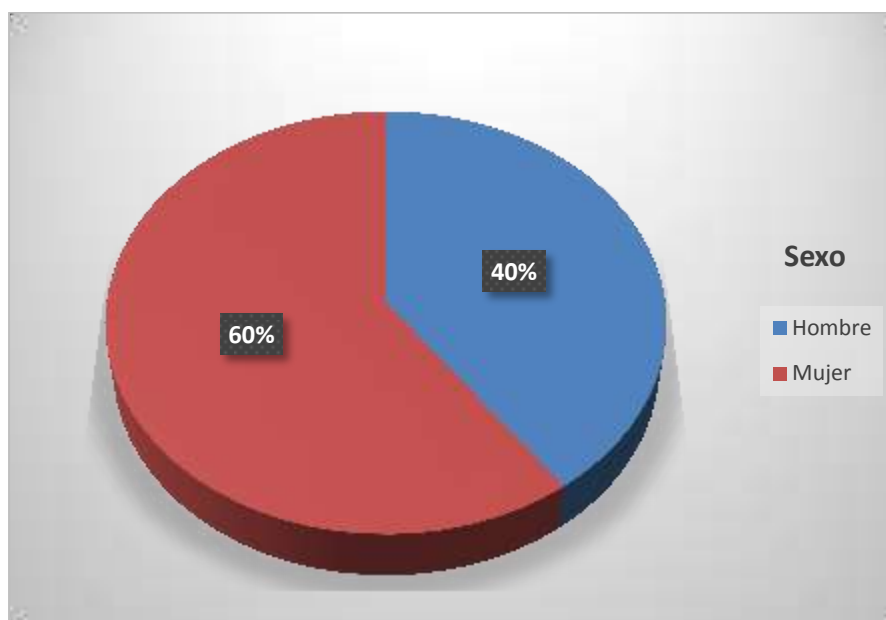
Sexo de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	14	40,0
Mujer	21	60,0
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 1.

Sexo de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



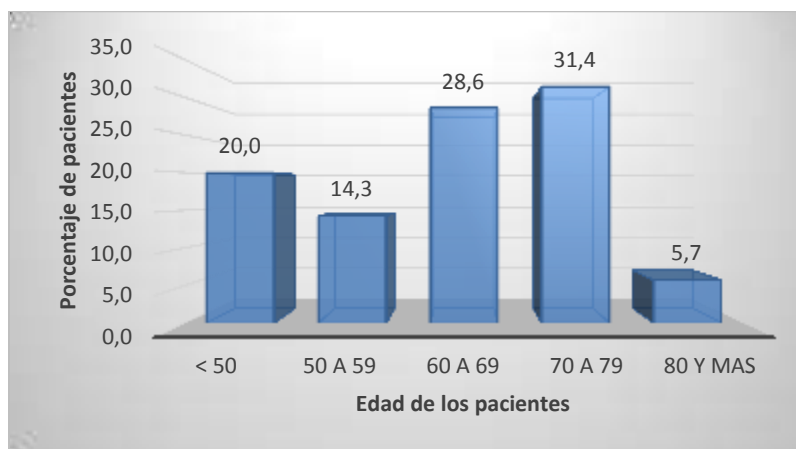
Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas 21 (60%) fueron mujeres y 14 (40%) hombres.

Cuadro II.**Edad de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.**

Edad	Frecuencia	Porcentaje
< 50	7	20,0
50 a 59	5	14,3
60 a 69	10	28,6
70 a 79	11	31,4
80 y mas	2	5,7
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 2.**Edad de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.**

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas una pequeña mayoría de 11 (31.4%) se encontraba con edades entre 70 y 79 año.

Se observó que 17 (48.6) eran menores de 65 años y 18 (51.4%) fueron adultos mayores. La edad promedio fue de 62,6 años (desviación estándar 12,8).

Cuadro III.

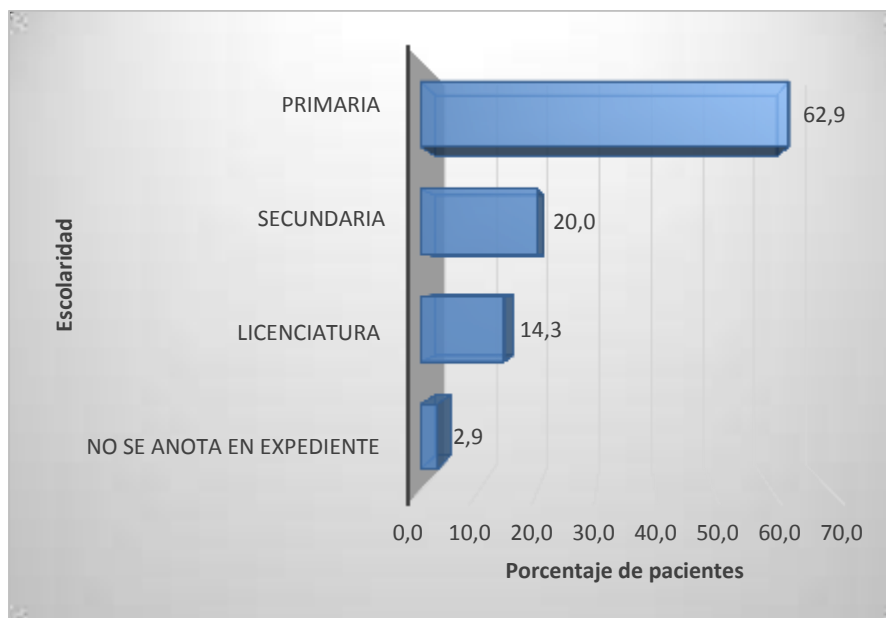
Escolaridad de los pacientes con metástasis óseas que reciben Radioterapia Paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje
Estudios de Primaria	22	62,9
Estudios de Secundaria	7	20,0
Estudios universitarios	5	14,3
No se anota en expediente	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 3

Escolaridad de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas 22 (62.9%) cursaron algún tipo de educación primaria, 7 (20%) cursaron algún tipo de educación secundaria y solo 5 (14.3%) tenían estudios universitarios.

Cuadro IV.

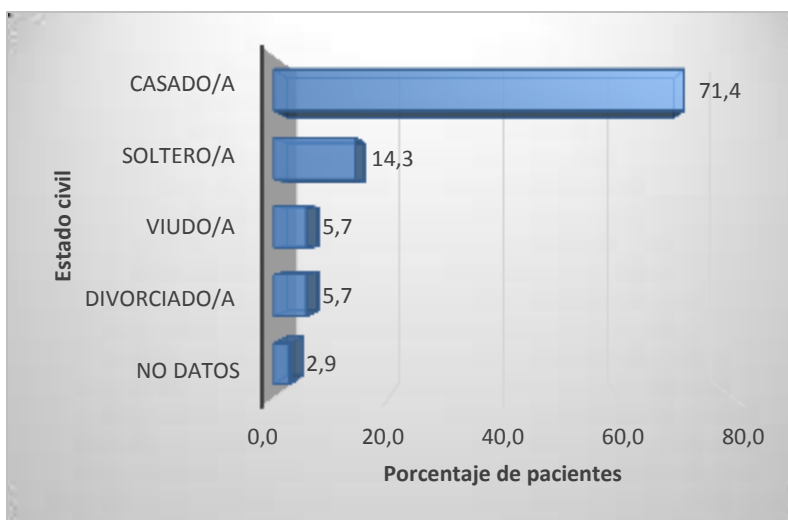
Estado civil de los pacientes con metástasis óseas que reciben Radioterapia Paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Estado civil	Frecuencia	Porcentaje
Soltero/a	5	14,3
Casado/a	25	71,4
Divorciado/a	2	5,7
Viudo/a	2	5,7
No datos	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 4.

Estado civil de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas 5 (14.3%) eran solteros, 2 (5.7%) eran viudos, 2 (5.7%) eran solteros y 25 (71.4%) eran casados.

Cuadro V.

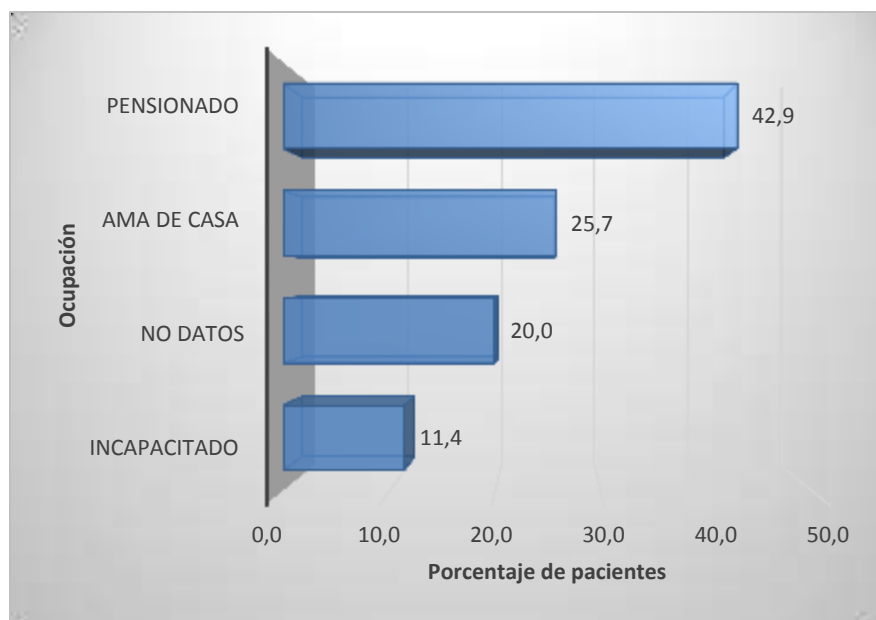
Ocupación de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Pensionado	15	42,9
Incapacitado	4	11,4
Ama de casa	9	25,7
No datos	7	20,0
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 5

Ocupación de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas 15 (42.9%) eran pensionados, 4 (11.4%) estaban incapacitados, 9 (25.7%) indicaban ser amas de casa y en 7 (20%) expedientes no se obtuvo esa información.

Cuadro VI.

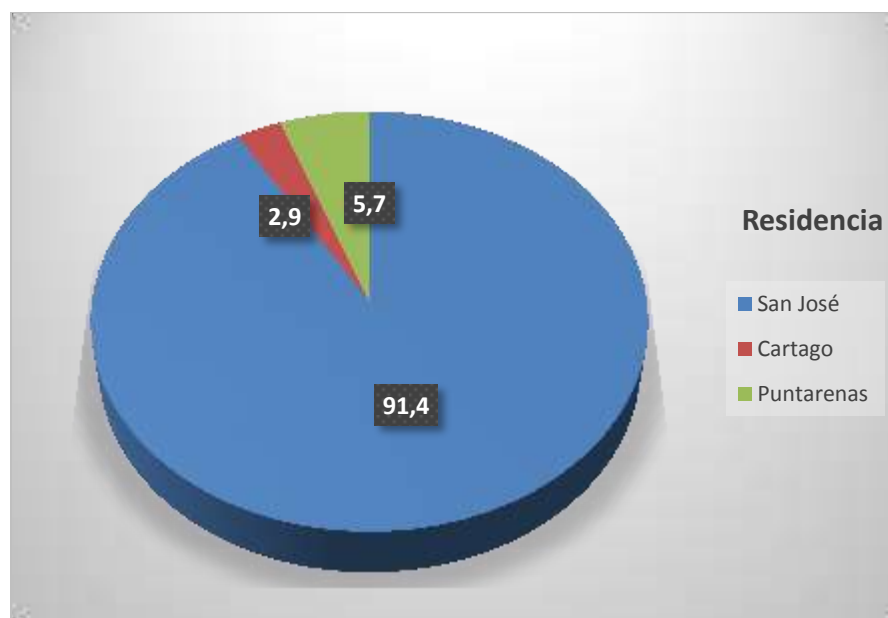
Residencia de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Residencia	Frecuencia	Porcentaje
San José	32	91,4
Cartago	1	2,9
Puntarenas	2	5,7
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 6

Residencia de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas 32 (91.4%) vivían en San José lo cual corresponde al área de atracción de este centro médico, 1 (2.9%) se anotaba que vivía en Cartago y 2 (5.7%) se anotaba que vivían en Puntarenas.

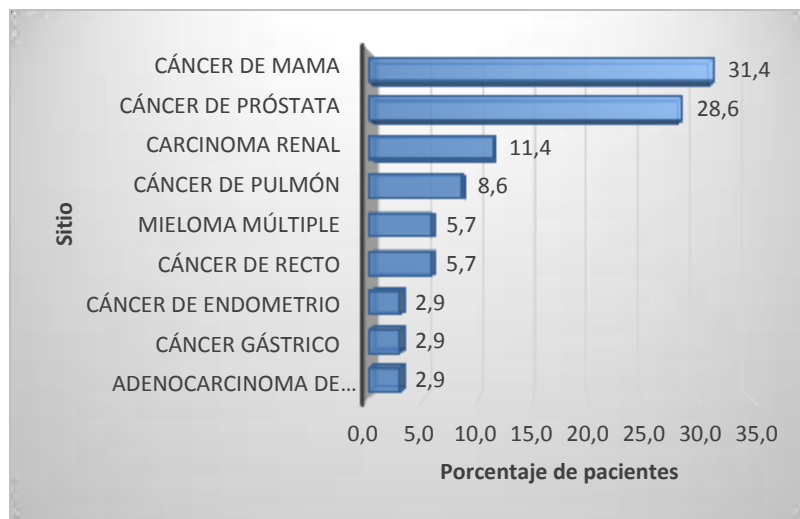
Cuadro VII.

Tipo de Tumor Primario de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

SITIO	Frecuencia	Porcentaje
Cáncer de mama	11	31,4
Cáncer de próstata	10	28,6
Carcinoma renal	4	11,4
Cáncer de pulmón	3	8,6
Mieloma múltiple	2	5,7
Cáncer de recto	2	5,7
Adenocarcinoma de primario desconocido	1	2,9
Cáncer gástrico	1	2,9
Cáncer de endometrio	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 7



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas los tipos primarios de neoplasias fueron en orden de frecuencia: cáncer de mama 11 (31.4%), cáncer de próstata 10 (28.6%), cáncer renal 4 (11.4%), cáncer de pulmón 3 (8.6%), mieloma múltiple 2 (5.7%), cáncer de recto 2 (5.7%), cáncer gástrico 1 (2.9%), cáncer de endometrio 1 (2.9%) y adenocarcinoma no especificado 1 (2.9%).

Cuadro VIII.

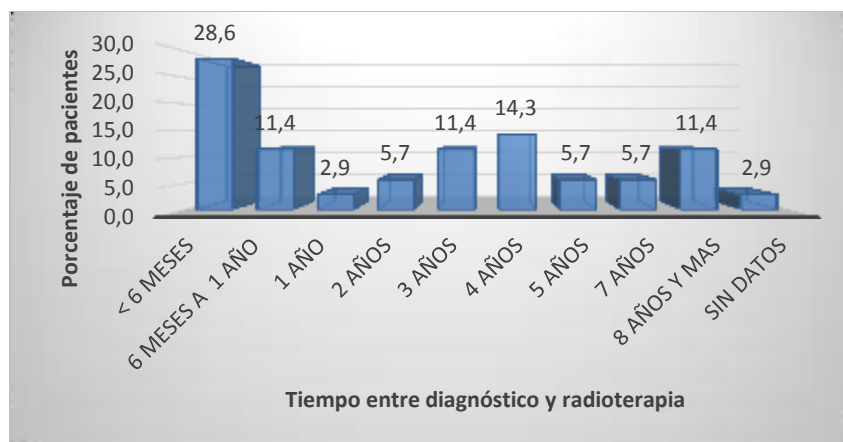
Tiempo transcurrido entre diagnóstico del cáncer y tratamiento radioterápico de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Tiempo transcurrido entre diagnóstico y radioterapia	Frecuencia	Porcentaje
< 6 meses	10	28,6
6 meses a 1 año	4	11,4
1 año	1	2,9
2 años	2	5,7
3 años	4	11,4
4 años	5	14,3
5 años	2	5,7
7 años	2	5,7
8 años y mas	4	11,4
Sin datos	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 8

Tiempo transcurrido entre diagnóstico y radioterapia de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de radioterapia será de 3,6 años (desviación estándar 3,8 años), el tiempo mínimo fue de 10 días y el máximo de 15,5 años.

Cuadro IX.

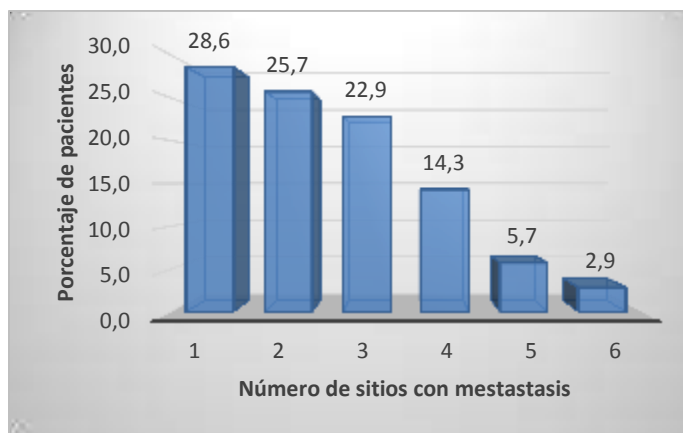
Numero sitios metástasis de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Número sitios metástasis	Frecuencia	Porcentaje
1	10	28,6
2	9	25,7
3	8	22,9
4	5	14,3
5	2	5,7
6	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 9

Numero sitios metástasis de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas el número de sitios anatómicos afectados fue el siguiente:

En la mayoría (10 pacientes) 1 fue el sitio anatómico afectado mientras que el paciente con mayor número de sitios afectados tuvo 6 sitios anatómicos.

Cuadro X.

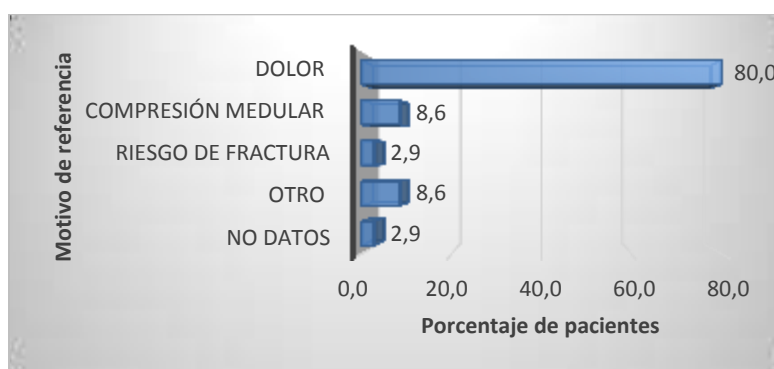
Motivo de referencia de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Motivo Referencia	Frecuencia	Porcentaje
Dolor	28	80,0
Compresión Medular	3	8,6
Riesgo de Fractura	1	2,9
Otro	3	8,6
No datos	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 10.

Motivo de referencia de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas 28 (80%) fueron referidos para control de dolor, 3 (8.6%) fueron referidos por compresión medular, 1 (2.9%) fue referido por riesgo de fractura y 3 (8.6%) fueron referidos por otros motivos.

Cuadro XI.

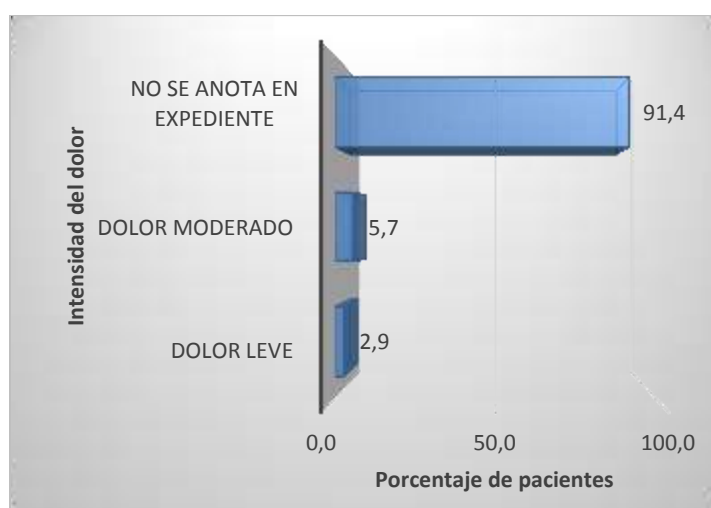
Intensidad del dolor de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Intensidad del dolor	Frecuencia	Porcentaje
Dolor Leve	1	2,9
Dolor Moderado	2	5,7
No se anota en expediente	32	91,4
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 11

Intensidad del dolor de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas. La intensidad del dolor que presentaba esta población previo a la radioterapia solo fue descrita en 3 (8.6%) de los pacientes.

Cuadro XII.

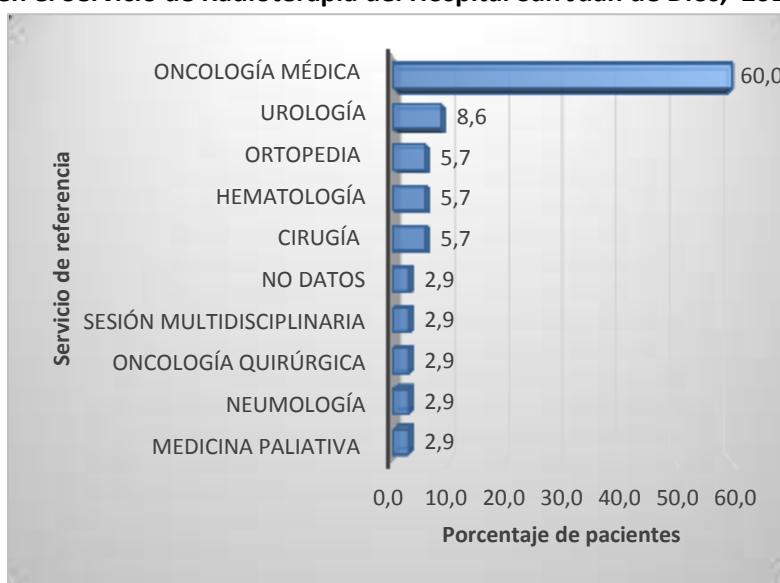
Servicio de referencia de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Servicio de referencia	Frecuencia	Porcentaje
Oncología Médica	21	60,0
Urología	3	8,6
Cirugía	2	5,7
Hematología	2	5,7
Ortopedia	2	5,7
Medicina paliativa	1	2,9
Neumología	1	2,9
Oncología quirúrgica	1	2,9
Sesión Multidisciplinaria	1	2,9
No datos	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 12

Servicio de referencia de los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas: 21 fueron referidos por Oncología Médica, 3 por Urología, 2 por Cirugía, Hematología, Ortopedia y 1 por Medicina Paliativa, Neumología, Oncología Quirúrgica y sesión Multidisciplinaria.

Cuadro XIII.

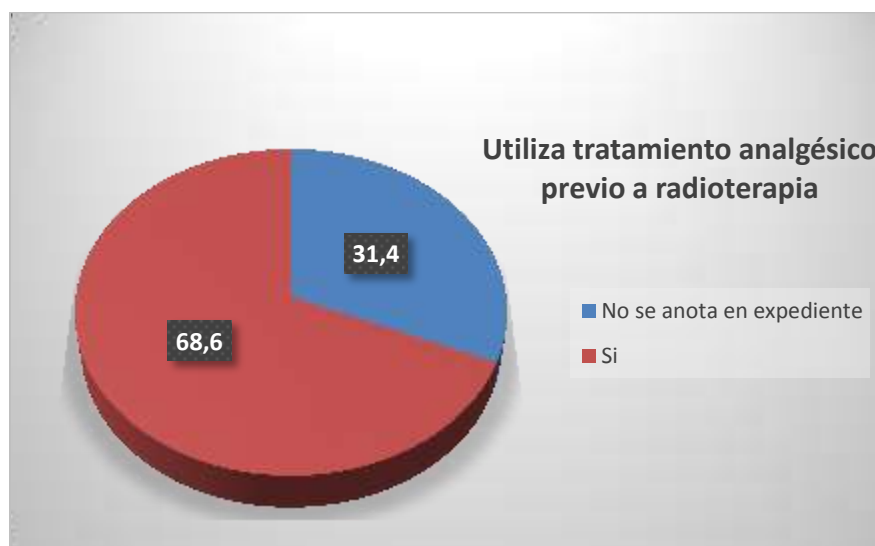
Utilización de tratamiento analgésico previo a radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Utiliza tratamiento analgésico previo a radioterapia	Frecuencia	Porcentaje
No se anota en expediente	11	31,4
Si	24	68,6
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 13

Utilización de tratamiento analgésico previo a radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas: 24 (68.6%) recibían tratamiento analgésico previo a radioterapia y en 11 pacientes (31.4%) no se anotaba en expediente si recibían tratamiento analgésico previo a radioterapia.

Cuadro XIV.

Analgésico utilizado previo a radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

<u>Tipo de analgésico que recibe</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Porcentaje</u>
<u>Opioide fuerte</u>		
Metadona	4	13,7
<u>Opioide débil</u>		
Arcedol	1	3,4
Tramal	10	34,5
<u>No opioide</u>		
Acetaminofén	6	20,7
Amitriptilina	1	3,4
Carbamazepina	1	3,4
Ibuprofeno	2	6,9
Indometacina	2	6,9
Tenoxicam	2	6,9
Total de Analgésicos	29	100

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 14

Tipo de analgésico prescrito previo a radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Del total de analgésicos prescritos en la población en estudio previo a Radioterapia: 13.8% recibían opioides fuertes: Metadona en 4 pacientes, 37.9% utilizaban opioide débil de los cuales 10 (34.5%) utilizaban Tramal y 1 (3.4%) Arcedol. 48.3% utilizaban no opioides, de los cuales 6 (20.7%) usaban Acetaminofén, 2 (6.9%) Indometacina, 2 (6.9%) Ibuprofeno, 2 (6.9%) Tenoxicam, 1 (3.4%) Amitriptilina y 1 (2.9%) Carbamazepina.

Cuadro XV.

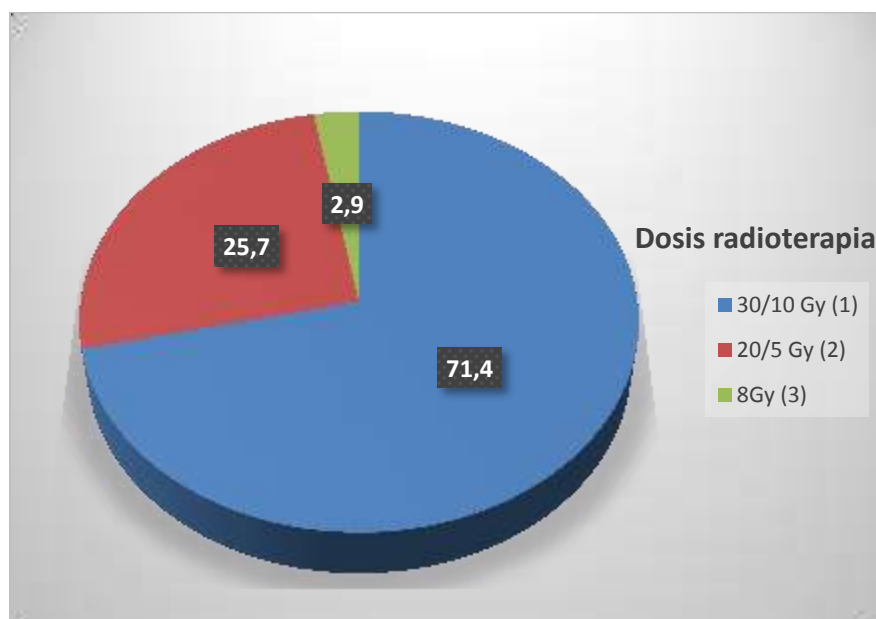
Dosis de radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Dosis radioterapia	Frecuencia	Porcentaje
30/10 Gy (1)	25	71,4
20/5 Gy (2)	9	25,7
8Gy (3)	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 15

Dosis de radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas: 25 (71.4%) recibieron el esquema de 30/10 Gy, 9 (25.7%) recibieron el esquema de 20/5 Gy, 1 (2.9%) recibió esquema de dosis única de radioterapia con 8Gy.

Cuadro XVI.

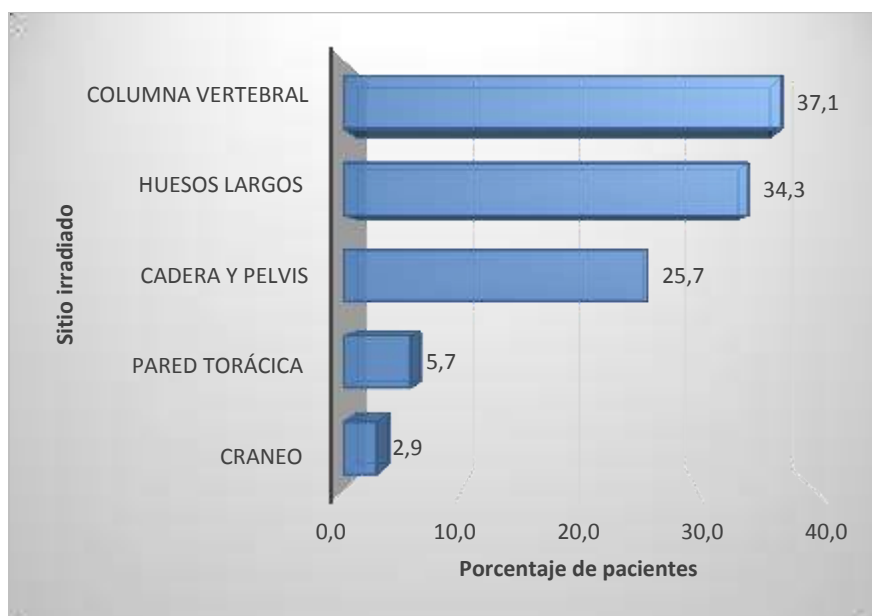
Sitio irradiado en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Sitio irradiado	Frecuencia	Porcentaje
Columna vertebral	13	37,1
Huesos largos	12	34,3
Cadera y pelvis	9	25,7
Pared torácica	2	5,7
Cráneo	1	2,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 16

Sitio irradiado en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

El sitio anatómico que fue irradiado en mayor cantidad de ocasiones fue la columna vertebral en 13 (37.1%) y el que menos fue irradiado fue cráneo en 1 (2.9%) ocasión.

Cuadro XVII.

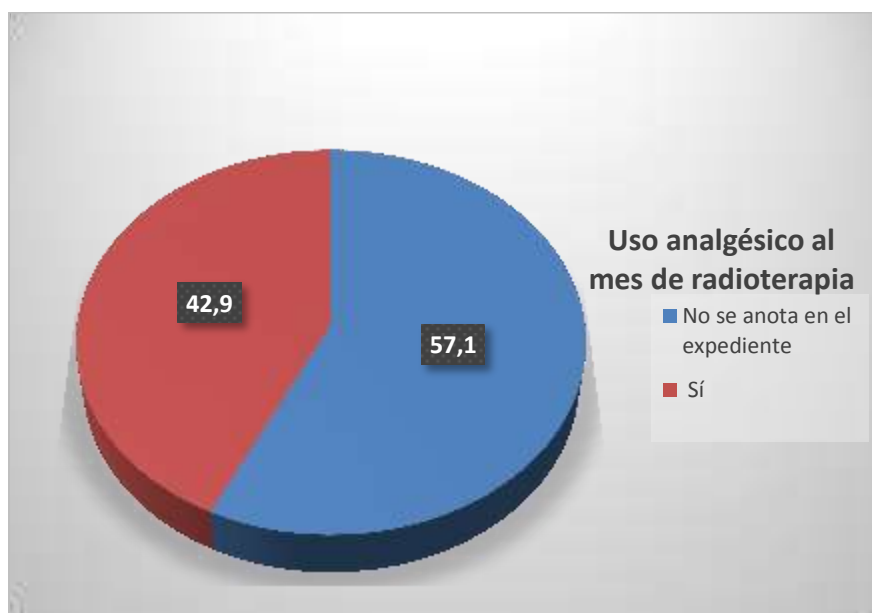
Utilización de analgésico 1 mes posterior a radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Utiliza analgésico después de 1 mes posterior a radioterapia	Frecuencia	Porcentaje
No se anota en el expediente	20	57,1
Sí	15	42,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 17

Utilización de analgésico después de 1 mes posterior a radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas: 15 (42.9%) utilizaban según los datos obtenidos analgésicos después de 1 mes posterior a radioterapia y en 20 (57.1%) no se anotaba en expediente si después de 1 mes posterior al tratamiento con radioterapia utilizaban tratamiento analgésico.

Cuadro XVIII.

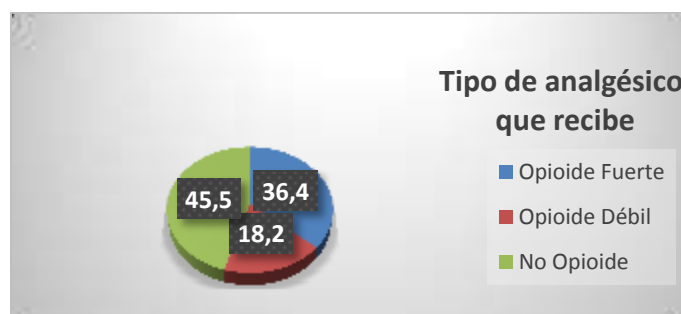
Analgésico utilizado posterior a 1 mes de radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

<u>Tipo de analgésico que recibe</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Porcentaje</u>
<u>Opioide fuerte</u>		
Metadona	3	13,6
Morfina	5	22,7
<u>Opioide débil</u>		
Arcedol	3	13,6
Tramal	1	4,5
<u>No opioide</u>		
Acetaminofén	5	22,7
Ibuprofeno	1	4,5
Amitriptilina	1	4,5
Dexametasona	1	4,5
Tenoxicam	2	9,1
Total Analgésicos	22	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 18.

Tipo de analgésico utilizado posterior a 1 mes de radioterapia en los pacientes con metástasis óseas que reciben radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Del total de analgésicos prescritos en la población en estudio posterior a radioterapia: 36.4% recibían opioides fuertes: Metadona en 3 pacientes y morfina en 5. 18.2% utilizaban opioide débil de los cuales 1 utilizaba Tramal y 3 Arcedol. 45.5% utilizaban no opioides, de los cuales 5 usaban Acetaminofén, 2 Tenoxicam, 1 Ibuprofeno, 1 Amitriptilina y 1 Dexametasona.

Cuadro XIX.

Intensidad del dolor 1 mes posterior a radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Intensidad de dolor	Frecuencia	Porcentaje
Dolor leve	1	2,9
Dolor severo	1	2,9
No se anota en el expediente	33	94,3
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 19

Intensidad del dolor 1 mes posterior a radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas:

Solo en 2 (5.7%) se anotaba la intensidad del dolor un mes posterior a radioterapia.

Cuadro XX

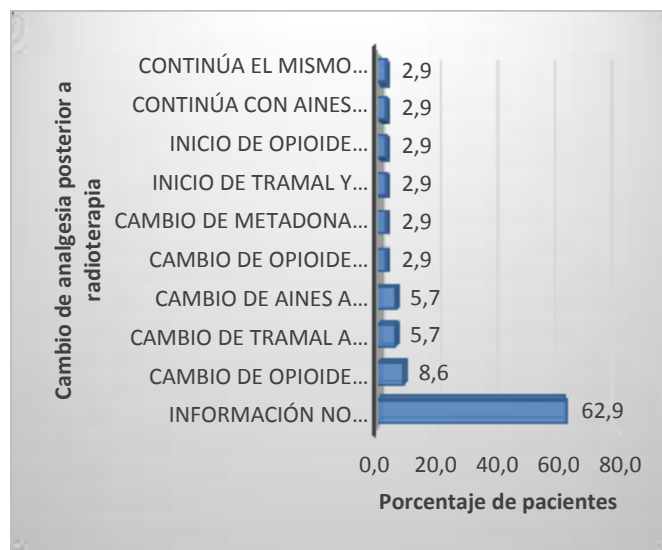
Cambio de analgesia posterior a radioterapia en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.

Cambio de analgesia posterior a radioterapia	Frecuencia	Porcentaje
Cambio de opioide débil a opioide fuerte	3	8,6
Cambio de opioide fuerte a opioide débil	1	2,9
Cambio de Tramal a Arcedol	2	5,7
Cambio de AINES a opioide fuerte	2	5,7
Cambio de Metadona a Morfina	1	2,9
Inicio de Tramal y Acetaminofén	1	2,9
Inicio de opioide fuerte	1	2,9
Continúa con AINES distintos	1	2,9
Continúa el mismo medicamento	1	2,9
Información no permite valorar cambio	22	62,9
Total	35	100,0

Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Gráfico 20

Cambio de analgesia posterior a radioterapia en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, 2014.



Fuente: Expediente Hospital San Juan de Dios

Solo 1 (2.9%) paciente continuó con el mismo medicamento después de la radioterapia, en 3 (8.6%) se tuvo que cambiar de opioide débil a fuerte, en 1 (2.9%) se cambió de opioide fuerte a débil y en 22 (62.9%) no se pudo valorar si se modificó la analgesia.

DISCUSIÓN

El manejo óptimo del paciente con metástasis óseas requiere de un equipo multidisciplinario que incluya oncólogos médicos, oncólogos radioterapéuticos, radiólogos, medicina nuclear, cirujanos ortopédicos y especialistas en medicina paliativa.

La irradiación paliativa en sus múltiples modalidades (localizada, hemi-corporal y tratamiento metabólico) es una terapia analgésica eficaz en el abordaje de las metástasis óseas.

La literatura menciona que genera un buen control del dolor en más del 75% de los pacientes, puede evitar complicaciones neurológicas y presenta una baja tasa de toxicidad lo cual como se observó en este trabajo no siempre se documenta en los expedientes clínicos.

Ante la igualdad de resultados entre los distintos tipos de fraccionamientos de radioterapia, las guías de práctica clínica internacionales recomiendan utilizar dosis única o fraccionamientos cortos en el tratamiento de las metástasis óseas.

En casos de metástasis óseas múltiples la literatura menciona que las terapias metabólicas como los radionucleidos también son una excelente herramienta que debe integrarse en el tratamiento multidisciplinar del dolor.

El tratamiento inicial de las metástasis óseas es el reposo y el inicio de la terapia analgésica, según sea la intensidad del dolor, lo cual muchas veces no se consigna en los expedientes clínicos.

La morfina es el opioide de elección así como opioides de inicio rápido y de corta duración para el dolor incidental; sin embargo, la literatura es clara y menciona que el paciente oncológico muchas veces no recibe el tratamiento analgésico adecuado lo cual genera que muchos vean comprometida su calidad de vida.

Si existe un compromiso neurológico y/o dolor neuropático se deben iniciar medicamentos conocidos como neuromoduladores, considerados como los medicamentos indicados para el tratamiento de este tipo de dolor.

Ante un dolor intenso que no responde a los tratamientos citados, se debe plantear una terapia intervencionista, ya sea a nivel infiltrativo o a nivel intratecal (neuromodulación), por lo cual es importante trabajar en conjunto con especialistas en intervencionismo en dolor.

Dado que la fisiopatología de la metástasis ósea es muy compleja, existen muchas líneas de investigación en la búsqueda de nuevas directrices y moléculas que puedan aliviar el dolor, disminuir la incidencia y tamaño de las metástasis óseas. Es por esto que los médicos especialistas en el control de este tipo de dolor deben estar capacitándose constantemente y valorando el beneficio de estas nuevas propuestas terapéuticas para el futuro.

Este trabajo mostró un déficit en la descripción de la semiología del dolor, en aspectos como tipo e intensidad que son vitales para un tratamiento correcto. El conocer estos datos permitiría seleccionar adecuadamente el tipo de analgésico que beneficiaría más a cada paciente.

A pesar de que en un 80% de los casos el motivo de referencia fue el dolor, en solo 3 pacientes se anotó cuál era la intensidad del mismo previo a RT lo cual limitó la posibilidad de valorar el impacto de este tratamiento con radioterapia solicitado.

Además no se analizaron las razones por las cuales se mantuvieron, cambiaron o se ajustaron las dosis de los analgésicos indicados en las citas posteriores a la radioterapia; lo cual evidencia que muchas veces no anotamos en el expediente información valiosa que nos permita valorar el impacto de los tratamientos indicados. Por esta razón no fue posible detectar si hubo descenso en las dosis de

analgésicos un mes posterior a recibir Radioterapia como se planteó dentro de las posibles limitaciones de este estudio.

Se evidenció que algunos pacientes no regresaron a citas subsecuentes, debido a que ingresaron a programa de visita domiciliar, lo cual hace que el resto de los médicos tratantes no cuenten con la información respecto al plan de manejo domiciliar y condición del paciente. Esto limita conocer cuál es la respuesta analgésica obtenida con el uso de radioterapia en esta población.

A pesar de que la mayoría se refirieron por dolor, muy pocos recibían opioides fuertes los cuales deberían considerarse como una opción de primera línea en caso de dolor oncológico no controlado. Esto podría deberse al temor de muchos médicos, como lo menciona la literatura, de iniciar opioides fuertes y el desconocimiento de como titular los mismos correctamente.

Solo un paciente fue referido por el servicio de medicina paliativa a radioterapia para el control del dolor por metástasis ósea. Debería analizarse en conjunto, con todos servicios de medicina paliativa de la red nacional a través de las reuniones mensuales, si las indicaciones para recibir este tratamiento son uniformes y si se tiene claro el beneficio de esta terapia como parte del manejo integral del paciente con dolor por metástasis ósea.

Como recomendación ante la evidencia del pobre control del dolor y uso inadecuado de los medicamentos disponibles para el control del mismo, conviene seguir las guías establecidas por la Organización Mundial de la Salud, siendo la principal medida priorizar el tema del dolor dentro de la formación médica, tanto a nivel de pregrado como de todos los sistemas de estudios de posgrado (ya sean especialidades médicas o quirúrgicas). Esta formación debe realizarse de forma teórica y práctica, lo que podría lograrse incluyendo charlas magistrales por parte de especialistas y rotaciones para los residentes en las clínicas o servicios de Cuidados Paliativos y Control del Dolor.

CONCLUSIONES

- El número total de pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas durante el año 2014 en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios fue de 35.
- La edad promedio de presentación de la enfermedad ósea metastásica en esta población fue de 62.6 años.
- La mayoría eran casados, vecinos de San José, pensionados y habían cursado solo estudios de primaria.
- Los tumores primarios que produjeron metástasis óseas en la población en estudio en orden de frecuencia fueron: cáncer de mama 11 (31.4%), cáncer de próstata 10 (28.6%), cáncer renal 4 (11.4%), cáncer de pulmón 3 (8.6%), cáncer de recto 2 (5.7%), cáncer gástrico 1 (2.9%), cáncer de endometrio 1 (2.9%) y adenocarcinoma no especificado 1 (2.9%). Se refirieron 2 pacientes con mieloma múltiple (5.7%) los cuales no necesariamente podrían catalogarse como enfermedad ósea metastásica. Observando que al igual que a nivel mundial el cáncer de mama y cáncer de próstata son los que con más frecuencia producen metástasis óseas.
- En total 28 (80%) pacientes fueron referidos a radioterapia para control de dolor. Evidenciando que éste es el síntoma principal por el cual se refieren los pacientes a radioterapia cuando presentan metástasis óseas.
- De los 35 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por metástasis óseas: 24 (68.6%) recibían tratamiento analgésico previo a radioterapia y en 11 pacientes (31.4%) no se anotaba en expediente si recibían tratamiento analgésico previo a radioterapia.

- Los analgésicos que recibieron con mayor frecuencia antes de recibir radioterapia fueron: 13.8% opioides fuertes (Metadona en 4 pacientes), 37.9% opioides débiles (10 utilizaron Tramal y 1 Arcedol), 48.3% no opioides (6 utilizaron Acetaminofén, 2 Indometacina, 2 Ibuprofeno, 2 Tenoxicam, 1 Amitriptilina y 1 Carbamazepina).
- La mayoría de los 35 pacientes (71.4% recibieron el esquema de 30/10 Gy), lo cual según la literatura internacional es un esquema adecuado.
- Se identifica que la intensidad del dolor que presentaba esta población previo a la radioterapia solo fue descrita en 3 (8.6%) de los pacientes, lo cual evidencia la mala caracterización del mismo que se consideraría una barrera para establecer un tratamiento analgésico adecuado.
- Se identifica que un 57.1% no se anotaba en expediente si después de 1 mes posterior al tratamiento con radioterapia utilizaban tratamiento analgésico.
- Solo 1 (2.9%) paciente continuó con el mismo medicamento después de la radioterapia, en 3 (8.6%) se tuvo que cambiar de opioide débil a fuerte, en 1 (2.9%) se cambió de opioide fuerte a débil y en 22 (62.9%) no se pudo valorar si se modificó la analgesia. Esto limita el conocer si hay descenso en las dosis de analgésicos un mes posterior a recibir radioterapia. Sin embargo, solo en 1 paciente se pudo observar el cambio de opioide fuerte a opioide débil lo que se interpretaría como posible descenso del dolor posterior a radioterapia.
- El sitio anatómico que fue irradiado en mayor cantidad de ocasiones fue la columna vertebral en 13 (37.1%) y el que menos fue irradiado fue cráneo en 1 (2.9%) ocasión.

- Es necesario mejorar el abordaje terapéutico que reciben estos pacientes ya que en la mayoría de los casos no se anota en el expediente un adecuado manejo del dolor ni un seguimiento durante las citas médicas subsecuentes.
- Es importante tener acceso por parte del equipo multidisciplinario a toda la información clínica del paciente incluyendo la información del manejo a nivel domiciliar.
- Se debe caracterizar el tipo de dolor que tiene cada paciente así como especificar la intensidad del mismo lo cual permitirá analizar la respuesta obtenida posterior al uso de las diferentes terapias dirigidas para su control.
- A pesar de que el paciente oncológico muchas veces presenta un inadecuado control de su dolor, todavía se observa un uso limitado de los opioides fuertes lo cual debería analizarse por parte de los médicos encargados en el control del dolor y determinar las causas de este hallazgo.
- La radioterapia a pesar de contar con evidencia científica que avala sus indicaciones y beneficios en el control del dolor de pacientes oncológicos no se utiliza adecuadamente. A pesar de que la literatura mundial la recomienda se limita su uso por no contar con el equipo necesario y/o porque los médicos no conocen las indicaciones de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bermúdez, A. V. (2014). Manejo no adecuado del dolor por cáncer en Costa Rica: ¿Un problema de formación académica? *Acta Médica Costarricense*, 56(2).
2. Bodei, L., Lam, M., Chiesa, C., Flux, G., Brans, B., Chiti, A., & Giammarile, F. (2008). EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, 35(10), 1934-1940.
3. Chow, E., Zeng, L., Salvo, N., Dennis, K., Tsao, M., & Lutz, S. (2012). Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clinical Oncology*, 24(2), 112-124.
4. Farré Bernadó, N., & Estorch Cabrera, M. (2014). Radioterapia en el tratamiento de las metástasis óseas. *Dolor. Investigación Clínica & Terapéutica*, 29(2), 53-59.
5. Ferrándiz Mach, M., Santeularia Vergés, M. T., & Catalá Puigbó, E. (2014). Tratamiento analgésico de las metástasis óseas. *Dolor. Investigación Clínica & Terapéutica*, 29(2), 67-85.
6. Foro, P., Fontanals, A. V., Galcerán, J. C., Lynd, F., Latiesas, X. S., de Dios, N. R., & López, M. A. (2008). Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiotherapy And Oncology: Journal Of The European Society For Therapeutic Radiology And Oncology*, 89(2), 150-155.
7. García, F. B., Valero, J. A., Sánchez, M. Á. A., Oliete, J. B., Sabaté, E. F., & Oltra, T. M. (2014). Estado actual de las metástasis óseas. *Revista española de cirugía osteoarticular*, 49(257), 1-3.
8. Haddad, P., Maddah, A., & Fard, A. (2014). A review of bone metastasis and its treatments, with a special emphasis on local and systemic radiotherapy. *Tehran University Medical Journal*, 71(10), 617-624.

9. Hall, Eric J., Giaccia, Amato (2011) Radiobiology for the Radiologist Hall. Lipincott William&Wilkin, 7th Edition.
10. Hanks, G.W., De Conno, F., Cherny, N., et al. (2002). Morfina y opiáceos alternativos para el tratamiento del dolor oncológico: Recomendaciones de la EAPC. Medicina Paliativa; 9: 22-9.
11. Hess, G., Barlev, A., Chung, K., Hill, J. W., & Fonseca, E. (2012). Cost of palliative radiation to the bone for patients with bone metastases secondary to breast or prostate cancer. Radiation Oncology, 7(1), 1-7.
12. Huguet, F., Haberer-Guillerm, S., & Monnier, L. (2014). Radioterapia. EMC-Tratado de Medicina, 18(3), 1-6.
13. Huisman, M., van den Bosch, M. A., Wijlemans, J. W., van Vulpen, M., van der Linden, Y. M., & Verkooijen, H. M. (2012). Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Radiation Oncology, 84(1), 8-14.
14. Kaasa, S., Brenne, E., Lund, J. A., Fayers, P., Falkmer, U., Holmberg, M. & Bruland, O. (2006). Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy versus multiple fractions in the treatment of painful bone metastases. Radiotherapy and oncology, 79(3), 278-284.
15. Lutz, Stephen et al. (2011) Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. International Journal of Radiation Oncology 79 (4), 965 - 976.
16. Middlemiss, T., Laird, B. A., & Fallon, M. T. (2011). Mechanisms of cancer-induced bone pain. Clinical Oncology (Royal College Of Radiologists), 23(6), 387-392.
17. Ordoñez, S.P. (2015). Generalidades de Oncología Radioterápica y Cáncer de Mama. Curso de Mama Para Médicos Generales Clínica de mama. CCSS, 1, 1-22.
18. Pasquale, N., Scaramucci, L. (2010) Pain Management. Expert Review of Anticancer Therapy. Vol. 10. 415-425.

19. Pérez J, Martínez R, Aliaga L. (2008). Dolor en el paciente con cáncer. Manual del tratamiento del dolor. 2 ed. p. 438-58.
20. Rief, H., Heinhold, M., Bruckner, T., Schlampp, I., Förster, R., Welzel, T., & Rieken, S. (2014). Quality of life, fatigue and local response of patients with unstable spinal bone metastases under radiation therapy - a prospective trial. *Radiation Oncology*, 9(1), 1-14.
21. Roos, D. E., Turner, S. L., O'Brien, P. C., Smith, J. G., Spry, N. A., Burmeister, B. H. (2005). Randomized trial of 8Gy in 1 versus 20Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases. *Radiotherapy and oncology*, 75(1), 54-63.
22. Smith HS. (2011). Painful osseous metastases. *Pain Physician*; 14:373-403.
23. Tabares, V. Z., Rodríguez, J. R., & Jiménez, E. S. (2014). El dolor y su manejo en los cuidados paliativos. *Panorama Cuba y Salud*, 8(2), 41-48.
24. Villaverde, R. M., Yllán, A. V., Martínez, B. M. A., & Gordo, A. J. (2013). Protocolo diagnóstico y terapéutico del dolor de origen óseo en el paciente oncológico. *Medicine-Programa de Formación Médica*, 11(26), 1614-1617.
25. Zeng L, Chow E, Bedard G, Zhang L, Fairchild A, Vassiliou V, Alm El-Din MA, Jesus-Garcia R, Kumar A, Forges F, Tseng LM, Hou MF, Chie WC. (2012). Quality of life after palliative radiation therapy for patients with painful bone metastases: results of an international study validating the EORTC QLQ-BM22. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 84(3), 337-42.

ANEXOS

Apéndice 1: Instrumento para Recolección de datos

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

1. Número de consecutivo: _____
2. Siglas del Paciente: _____
3. Sexo: Hombre: ___ Mujer: ___
4. Edad: _____
5. Escolaridad: Primaria (1) ___ Secundaria (2) ___ Licenciatura (3) ___ Posgrado (4) ___
Ninguna (5) ___ No se anota en expediente (6) ___
6. Estado Civil: Soltero/a (1): ___ Casado/a (2) ___ Divorciado/a (3): ___ Viudo/a (4): ___
Unión Libre (5): ___ Separado/a (6): ___
7. Ocupación: Trabajador Activo (1): ___ Pensionado (2): ___ Incapacitado (3): ___ Ama de casa (4): ___
8. Lugar de Residencia: San José (1): ___ Heredia (2) ___ Cartago (3) ___ Alajuela (4) ___ Limón (5) ___
Guanacaste (6) ___ Puntarenas (7) ___
9. Sitio de Neoplasia Primaria : Mama (1): ___ Pulmón (2): ___ Próstata (3): ___ Otro, cual (4): _____
10. Fecha de diagnóstico de neoplasia primaria por Patólogo : _____
11. Fecha de diagnóstico de Metástasis Ósea: _____
12. Sitio de Metástasis Ósea: Columna Torácica(1): ___ Columna Lumbo sacra (2): ___ Columna Cervical (3): ___
Cráneo (4): ___ Huesos Largos (5): ___ Varios Sitios, cuales (6): _____ Otro (7): ___
13. Motivo de Referencia a Radioterapia: Dolor (1): ___ Compresión Medular (2): ___ Riesgo de Fractura(3): ___
Otro (4): ___
14. Referidos para control del Dolor:
 - No se anota en el expediente (1): _____
 - Si (2): ___ Intensidad de dolor según escala numérica de dolor (NRS): Leve: ___ Moderado: ___
Severo: ___ No se anota en expediente: _____
15. Servicio que refiere al paciente: Oncología Médica (1): ___ Medicina paliativa (2): ___ Cirugía (3): ___
Ortopedia (4): ___ Medicina interna (5): ___ Fisiatría (6): ___ Otro, cual (7): ___
16. Utiliza tratamiento analgésico previo a Radioterapia:
 - No se anota en el expediente (1): ___
 - Si : ___
 - Tipo analgésico que recibe: Opiode Fuerte, cual (2): _____ Opiode Débil, cual (3): _____
No Opiode, cual (4): _____ No se anota en el expediente (5): ___
17. Dosis de Radioterapia recibida: 30/10 Gy (1): ___ 20/5 Gy (2): ___ 8Gy (3): ___ 21/3 Gy (4): ___ Otros (5): _____
18. Sitio irradiado: Columna Torácica (1): ___ Columna Lumbosacra (2): ___ Columna Cervical (3): ___ Huesos Largos, cuales (4): _____ Varios Sitios, cuales (5): _____ Otro, cuál (6): _____
19. Utiliza analgésico 1 mes posterior a Radioterapia
 - No se anota en el expediente (1): _____
 - Sí : ___
 - Tipo de analgésico que recibe: Opiode Fuerte, cual (2): _____ Opiode Débil, cual (3): _____
No Opiode, cual (4): _____ No se anota en el expediente (5) _
 - Intensidad de dolor según escala numérica de dolor (NRS): Leve (1): ___ Moderado (2): ___
Severo (3): ___ No se anota en el expediente (4):__

