

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua

UNAN – Managua

Facultad de Ciencias Médicas

Ministerio de Salud “MINSA”

Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”



**Trabajo de Investigación para optar al grado de especialista en
Radioterapia Oncológica**

Tema:

Analizar la situación actual del manejo radioterapéutico paliativo de los pacientes oncológicos con metástasis óseas que fueron tratados con Cobalto 60 en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, durante el periodo de enero a diciembre 2018.

Autor:

**Dr. Harving Lorente Zamora.
R4 de la Especialidad de Radioterapia Oncológica.**

Tutora:

**Dra. Ana Isabel Ocampo
Radioterapeuta Oncóloga**

Asesor Metodológico:

**Dra. Silvia Máyela Bove
Profesora Titular de la UNAN-Managua
Facultad de Ciencias Médicas**

Managua, Nicaragua, 26 de marzo del 2019

INDICE

Contenido

Lista de Acrónimos	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTO.....	4
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
II. ANTECEDENTES	9
III. JUSTIFICACION	10
IV. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	11
Sistematización del problema:	11
V. OBJETIVOS.....	12
Objetivo General	12
Objetivos específicos	12
VI. MARCO TEÓRICO.....	13
Fisiopatología.....	13
Incidencia.	14
Epidemiología.	15
Localización.	15
Clínica.	15
Laboratorio.....	16
Radiología.	16
Gammagrafía ósea.....	17
Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética.	18
Tomografía por Emisión de Positrones (PET).	18
DIAGNÓSTICO.	19
Biopsia y Estudio Histológico.....	19
Concepto de Fractura Inminente	20
Tratamiento	21
Radioterapia	24
Radioterapia metabólica.....	25

Cirugía.....	25
VII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	28
VIII. DISEÑO METODOLOGICO	29
8.1 Tipo de estudio:.....	29
8.2 Área de estudio:.....	29
8.3 Unidad de análisis:	29
8.4 Población en estudio:	29
8.4.1 Universo:	29
8.4.2 Muestra:.....	29
8.5 Criterios de inclusión:	29
8.6 Criterios de exclusión:.....	29
8.7 Consideraciones éticas:	30
8.9 Operacionalización de las variables	30
8.10 Plan de Análisis Estadístico de los Datos:.....	32
IX. RESULTADOS.....	34
9.1 Características socio-demográficas de los pacientes en estudio.....	34
9.2 Identificar las enfermedades oncológicas y sitios más frecuente de metástasis ósea.....	36
9.3 Describir el manejo radioterapéutico paliativo (Fraccionamiento y número de eventos) más frecuente utilizado en el CNR.....	38
9.4 Describir la oportunidad de inicio de su radioterapia.....	38
9.5 Determinar el índice de sobrevida global post radioterapia paliativa, de acuerdo a estadio clínico, dosis de radioterapia, tumor primario y localización anatómica de la lesión.	39
9.5.1 Índice de sobrevida global posterior a la radioterapia paliativa.	39
9.5.2 Índice de sobrevida global en función al estadio clínico post radioterapia paliativa.	40
9.5.3 Índice de sobrevida global en función de la dosis de radioterapia paliativa.	41
9.5.4 Índice de sobrevida global en función del tumor primaria que realizo metástasis.....	43
9.5.5 Índice de sobrevida global en función de la localización anatómica de la metástasis ósea.	44
X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	46
XI. CONCLUSIONES	49
XII. RECOMENDACIONES.....	50
XIII. BIBLIOGRAFIA.....	51

Lista de Acrónimos

ACS: American Cáncer Society

AP: Anteroposterior

CNR: Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”.

Co-60: Cobalto 60.

ECOG: East Cooperative Oncology Group.

IK: Índice Karnofsky

MINSA: Ministerio de Salud.

PET: Tomografía de emisión de positrones, (o TEP) o del inglés positrón emisión tomography

QT: Quimioterapia.

RT: Radioterapia.

RTP: Radioterapia Paliativa.

RM: Resonancia magnética.

RMf: Resonancia magnética funcional.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SNC: Sistema nervioso central.

SV: Sobre Vida Global.

TC: Tomografía computarizada

DEDICATORIA

A Dios todo poderoso, creador de la vida, del cielo y la tierra.

A mi madre Alba Nidia Zamora.

A mi Esposa Tatiana Ordóñez Soriano por todo el amor y la paciencia demostrada durante mi ausencia.

A nuestros pacientes, la razón de ser.

AGRADECIMIENTO

A mis maestros Dra. Ana Isabel Ocampo y Dr. Mario José Pinell, por su paciencia y dedicación; de quienes cada día aprendo más.

A mí apreciado colega Dr. Frank Soto, por su amistad, guía y ejemplo.

A mis compañeros de trabajo, amigos, trabajadores y equipo de radioterapia del CNR, quienes hoy son parte de mi familia.

OPINION DEL TUTOR

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-Managua)
Facultad de Medicina

Por medio de la presente, hago constar de la legitimidad, coherencia metodológica, calidad estadística y veracidad de los datos para uso exclusivo y con carácter científico de la investigación de Tesis Monográfica titulada “Metástasis óseas y radioterapia paliativa en pacientes oncológicos atendidos en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, durante el periodo de enero a diciembre 2018”, elaborada por la **Dr. Harving Lorente Zamora**, la cual cumple con las Normas Internacionales de Buenas Prácticas Clínicas y parámetros de calidad necesarios para su defensa final, como requisitos para optar al título que otorga la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-Managua como **Especialista en Radioterapia Oncológica**.

Se extiende la presente constancia en tres tantos de un mismo tenor, en la ciudad de Managua a los 25 días del mes de marzo del año dos mil diecinueve.

Atentamente,

Dra. Ana Isabel Ocampo
Especialista en Radioterapia Oncológica
Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”

***CARTA AVAL DEL ASESOR METODOLÓGICO
DE TESIS MONOGRÁFICA DEL RESIDENTE***

Dra: Silvia Myela Bove

Por este medio, hago constar que la Tesis Monográfica titulada “Metástasis óseas y radioterapia paliativa en pacientes oncológicos atendidos en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, durante el periodo de enero a diciembre 2018”, elaborada por la **Dr. Harving Lorente Zamora**, tiene la coherencia metodológica consistente, así como la calidad estadística suficiente, cumpliendo de esta manera con los parámetros de calidad necesarios para su defensa final, como requisito parcial para **optar al grado de Especialista en Radioterapia Oncológica** que otorga la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-Managua.

Se extiende la presente constancia en tres tantos de un mismo tenor, en la ciudad de Managua a los 25 días del mes de marzo del año dos mil diecinueve.

Atentamente,

Dra: Silvia Myela Bove
Profesora Titular de la UNAN-Managua

RESUMEN

La radioterapia paliativa (RTP) en metástasis óseas, tiene un rol importante en el control de síntomas, promover la remisión tumoral y mejorar la calidad de vida. ²⁸

Las metástasis óseas (MO), son la diseminación secundaria de células cancerígenas hacia el hueso por vía hematogena, linfática y de contigüidad. De todos los casos de metástasis, representan el 35% y en la primera consulta se diagnostican en menos del 15%; siendo estas la segunda causa más común de las urgencias oncológicas tratadas con RT. ^{24, 28,29} ,

En el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, se realizó un estudio descriptivo, analítico, no experimental, retrospectivo y de corte transversal de una serie consecutiva de 72 casos de pacientes con metástasis óseas (MO) que fueron tratados con Radioterapia Paliativa (RTP) entre enero a diciembre 2018. Se tomó como fuente de referencia, la base de datos del Registro del Cáncer (REGCAN₄-CNR) y para analizar la información se utilizó el software estadístico SPSS versión 20. Entre los principales resultados se destacaron; una mayor incidencia de casos en el sexo masculino (51%), con una mediana de presentación de las metástasis óseas a los 54 años. Las principales enfermedades oncológicas que presentaron metástasis óseas fueron: Ca. Próstata, Mama, Melanoma y Pulmón; siendo el sitio santuario más frecuente la columna lumbar y pelvis en el 50% y 17% de los casos. La radioterapia externa paliativa más utilizada fue la planificación 3D, con esquemas hipo-fraccionado de 8Gy en dosis única. El 88% de los pacientes recibieron la RTP en menos de 48 horas y en más de 3 sitios anatómicos (14%). El índice de sobrevida global de pacientes con MO post RTP según localización anatómica de la lesión (estadísticamente significativa), es del 42% a los 12,5 meses y la sobrevida acumulada a 5 años, fue del 4 % a los 11 meses.

I. INTRODUCCIÓN

La radioterapia paliativa (RTP) en metástasis óseas, tiene un rol importante en el control de síntomas, promover la remisión tumoral y mejorar la calidad de vida. ²⁸

Las metástasis óseas (MO), son la diseminación secundaria de células cancerígenas hacia el hueso por vía hematológica, linfática y de contigüidad. De todos los casos de metástasis, representan el 35% y en la primera consulta se diagnostican en menos del 15%; siendo estas la segunda causa más común de las urgencias oncológicas tratadas con RT. ^{24, 28,29} ,

“Las enfermedades oncológicas que causan comúnmente MO son el cáncer de mama, próstata, tiroides, riñón y pulmón; sin embargo, se observan importantes variaciones en su incidencia y mortalidad, siendo muy altas las tasas de frecuencia y mortalidad para el cáncer de pulmón (menos de 3 meses de sobrevida), mama, próstata, linfomas, melanoma y tiroides (de 9-19 meses de sobrevida)”. ²⁸

El pronóstico y sobrevida de estos pacientes depende de muchos factores, siendo el más importante el sitio primario de la lesión, distribución de la metástasis, afectación de órganos viscerales, caquexia y funcionalidad del paciente (Performance Statu-PS), demostrándose así que los pacientes con un ECOG (East Cooperative Oncology Group) mayor o igual a 3, Índice Karnofsky- IK menor del 50%, más Caquexia y afectación de órganos viscerales, tienen una sobrevida global entre 3 y 12 meses. ^{3, 4, 5, 6, 7, 28}

En Nicaragua, según estadísticas institucionales y de investigaciones realizadas en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga” (CNR);²⁸ en pacientes oncológicos las MO , se observaron en el 20% de los casos, representando el 8% de los casos nuevos vistos de primera vez, así como la primera causa de atención de urgencias oncológicas, es por ello que en este contexto se decidió realizar un exhaustivo análisis de los pacientes con el objetivo de conocer el manejo radioterapico paliativo con Cobalto⁶⁰, las enfermedades oncológicas mas frecuentes y sitios anatómicos más comunes de metástasis oseas y sobrevida global post Radioterapia

II. ANTECEDENTES

A nivel mundial, las metástasis óseas representan la 2da causa más común de las urgencias oncológicas tratadas en Radioterapia (RT). Se observan en menos del 15% de los pacientes con cáncer y su incidencia y mortalidad varía en dependencia de la región y factores de riesgo oncológicos del paciente y de presentación de la enfermedad metastásica.^{1,2,3} En el grupo de radioterapia oncológica, el estudio 97-14 randomizado el fraccionamiento en pacientes con expectativa de vida larga no encontrando diferencias en el hipofraccionamientos administrados²⁹.

En Nicaragua, sobre MO y RTP hay pocos estudios científicos publicados; solamente se destaca el realizado por el Dr. Soto, que entre sus principales resultados reporta una prevalencia de las MO del 20% así como una mayor incidencia de casos del sexo Femenino (65%) con una relación Hombre-Mujer (1:1.9). El 64% de los pacientes se encontraron en el rango de mayores de 50 años y las principales enfermedades oncológicas que presentaron metástasis óseas son: mama, próstata, CaCu y pulmón con un descenso porcentual anual del 4%. El sitio santuario más frecuente de metástasis ósea es la columna dorsal y lumbar en el 48%. Post diagnóstico histopatológico y culminación del tratamiento general, la sobrevida libre de enfermedad ósea metastásica para el estadio clínico-patológico III fue de aproximadamente 22.1 meses.

La radioterapia externa paliativa más utilizada fue la planificación 2D, con esquemas hipofraccionados de 8Gy en dosis única; la radio-dermitis y la enteritis grado I y II fueron las complicaciones agudas más comunes. Las Mejorías en el control del dolor fueron observadas a los 11 días post RTP. La sobrevida global de pacientes post diagnóstico de metástasis óseas y aplicación de RTP es del 63% a los 13.5 meses. La sobrevida acumulada a 5 años, fue del 9%.²⁸

III. JUSTIFICACION

La Radioterapia externa es un componente importante de cuidados paliativos es muy útil para tratar el dolor por metástasis óseas , invasión tumoral local, hemorragia, obstrucción, disnea, y el daño funcional por metástasis a sistema nervioso central o daño las raices nerviosas La Radioterapia proporciona un significativo alivio del dolor, de las metástasis óseas cerca del 70% de los pacientes , induce la remineralizacion ósea, previene e impide fracturas y promueve las recuperación de los tejidos tumorales de las fracturas patológicas , , reduce los eventos relacionados con el esqueleto , mejorando asi el índice de calidad de vida .

fEn Nicaragua, según estadísticas del CNR 2017, las metástasis óseas representaron 8% de casos nuevos de primera vez y la 1ra causa de atención de urgencias Oncológicas.^{26, 28}

Con el objetivo de mejorar los síntomas del dolor y la calidad de vida de los pacientes con metástasis óseas, tratados en el Centro Nacional de Radioterapia consideramos importante conocer el abordaje radioterapéutico paliativo de los pacientes oncológicos con metástasis óseas tratados con Cobalto⁶⁰ enfermedad neoplásica mas frecuente y el sitio anatomico mas comúnmente encontrado asi como la sobrevida encontrada post tratamiento. Que servirá para actualizar los protocolos y guías nacionales del manejo oncológico radioterapéutico paliativo con nuestros pacientes

Además este estudio presenta un valor teórico e histórico, al ser el segundo estudio en Nicaragua sobre el abordaje radioterapéutico paliativo de las metástasis oseas

La RT ha sido aclamada como una métrica de calidad y destacada en cuidado paliativo con el fraccionamiento único, y esquemas cortos , con un costo menor, Estos enfoques son más convenientes para los pacientes, muchos de los cuales tienen molestias durante el transporte ya que son de lejos ayudándole así mejorar en calidad al final de la vida

Single fraction RT has been hailed as a quality metric and singled out as part of the “Choosing Wisely” campaign. Similarly, in other clinical situations, there is a body of literature demonstrating equivalence of shorter courses of therapy. These approaches are more convenient for patients, many of whom have discomfort during transport. As

IV. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

En Nicaragua, la incidencia de enfermedades oncológicas es de aproximadamente 126 casos por c/ 100,000 habitantes y se estima que el 20% de estos pacientes presentarán metástasis ósea durante su tratamiento. ^{27, 28}

Se estima que en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, anualmente se atiende un promedio de 53 a 70 pacientes oncológicos con metástasis óseas, a los cuales se les aplica radioterapia paliativa con Cobalto⁶⁰; ^{26, 28} por lo que surge la interrogante:

¿Cuáles es la situación actual del manejo radioterapéutico paliativo de los pacientes oncológicos con metástasis óseas tratados con Cobalto⁶⁰ en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, durante el periodo de enero a diciembre 2018?

Sistematización del problema:

1. ¿Cuáles son las características socio-demográficas de los pacientes en el presente estudio?
2. ¿Cuáles son las enfermedades Oncológicas y sitios anatómicos más frecuentes de metástasis óseas?
3. ¿Cuál es el manejo radioterapéutico paliativo más frecuente que recibieron los pacientes en el CNR?
4. ¿Cuál es oportunidad de inicio de su radioterapia?
5. ¿Cuál es el índice de supervivencia global post radioterapia paliativa, de acuerdo a estadio clínico, dosis de radioterapia, tumor primario y localización anatómica de la lesión?

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar la situación actual del manejo radioterapéutico paliativo de los pacientes oncológicos con metástasis óseas que fueron tratados con Cobalto⁶⁰ en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, durante el periodo de enero a diciembre 2018.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes en el presente estudio.
2. Identificar las enfermedades Oncológicas y sitios anatómicos más frecuentes de metástasis óseas.
3. Describir el manejo radioterapéutico paliativo (Fraccionamiento y numero de Eventos) más frecuente utilizado en el CNR.
4. Describir la oportunidad de inicio de su radioterapia.
5. Determinar el índice de sobrevida global post radioterapia paliativa, de acuerdo a estadio clínico, dosis de radioterapia, tumor primario y localización anatómica de la lesión.

VI. MARCO TEÓRICO

La magnitud global del problema y su grave repercusión en los pacientes obligan a un proceso constante de revisión en los métodos de detección y tratamiento de la llamada enfermedad metastásica ósea.

Fisiopatología.

Las metástasis óseas se desarrollan a partir de émbolos de células malignas que, procedentes del tumor primario y favorecidas por el crecimiento y la necrosis tumoral, acceden a través de los vasos linfáticos y sanguíneos al tejido óseo. Otras vías menos frecuentes son la extensión directa desde el tumor primario (carcinoma nasofaríngeo hacia base de cráneo) o desde una localización secundaria (extensión vertebral desde adenopatías retroperitoneales).^{4,5}

El número de émbolos tumorales en circulación se correlaciona con el tiempo de evolución y el tamaño del tumor original, aunque no es pronóstico de una incidencia segura de metástasis a distancia.

Debido a peculiaridades en su anatomía vascular y hemodinámica, las células tumorales en circulación son filtradas principalmente por tres órganos: el pulmón, el hígado y la médula ósea; Por otra parte, factores quimio tácticos segregados por el propio tejido huésped, favorecen una "apetencia selectiva" de las células tumorales por determinados órganos. Esto explica el que algunos tumores como el carcinoma de próstata o mama tengan una especial "atracción" por el tejido óseo. Este conjunto de factores anatómicos y bioquímicos proporciona un "microambiente" adecuado para la colonización y desarrollo de las células tumorales. Una vez en el hueso, su destrucción se produce por un doble mecanismo: el crecimiento del tumor y la activación de los osteoclastos. Las células tumorales aportan poco de forma directa en la reabsorción ósea, sin embargo, producen factores que estimulan el reclutamiento y la activación de los osteoclastos. Algunos de los factores involucrados en la reabsorción ósea mediada por los tumores son: interleucinas 1 y 6, colágeno tipo I, TGF-b (Transforming Growth Factor-b), TNF-a (Tumor Necrosis Factor-a) y osteocalcinal. Recientemente se ha descrito otra vía importante en la osteoclastogénesis: la vía RANKL/RANK/osteoprotegerina.¹⁰ RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa

b-Ligand) la producen los osteoblastos y los osteoclastos expresan RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b). RANKL estimula la diferenciación y activación de los osteoclastos. La osteoprotegerina es una sustancia que compite con RANK para su receptor RANKL y modula su efecto, disminuyendo la osteolisis y favoreciendo la formación ósea. Por el contrario, la ausencia de osteoprotegerina aumenta la reabsorción ósea. Esta vía tendrá importante repercusión clínica, todavía en desarrollo, en el tratamiento de las metástasis óseas; Otra sustancia importante en la fisiopatología de las metástasis óseas es la PTHrP (Parathyroid Hormone-Related Peptide). La PTHrP actúa sobre los receptores de la hormona paratiroidea (PTH) y estimula la reabsorción ósea, además de favorecer la reabsorción renal del calcio. [10,11,14,17](#)

A diferencia de lo que sucede en el remodelado óseo normal, la reabsorción ósea que se produce en la enfermedad metastásica se acompaña de una formación de hueso compensatoria insuficiente, lo que deriva en una osteolisis progresiva con deterioro de las capacidades mecánicas del hueso y en último término fractura patológica.

Incidencia.

Es difícil valorar la incidencia exacta global de las metástasis óseas. Es bien conocido que, con distintas frecuencias, cualquier tumor maligno puede metastatizar en hueso. Con gran diferencia, el tumor maligno óseo más frecuente es la metástasis, habitualmente en relación con carcinomas y menos con sarcomas. La incidencia varía dependiendo de los medios utilizados para el diagnóstico. Así, cuando empleamos datos clínicos y radiológicos, el 15% de los pacientes con algún tipo de carcinoma presenta metástasis en hueso, cifra que aumenta al 30% si los datos provienen de autopsias. Probablemente hay muchos casos en los que pasan desapercibidas y la incidencia real es mucho mayor, y ronda globalmente el 50%. Por otra parte, se trata de cifras en aumento debido al incremento en la esperanza de vida. [1,2,3,4,5](#)

Para determinados tipos de tumores primarios, con especial afinidad por el tejido óseo (mama, próstata, pulmón, tiroides y riñón), la posibilidad de presentar metástasis esqueléticas aumenta oscilando entre el 30 y 85%.

Epidemiología.

La enfermedad metastásica ósea puede aparecer en pacientes jóvenes, pero es más habitual en mayores de 40 años. En cuanto al sexo, los tumores de mama son los que más metastatizan en mujeres y los de próstata en hombres.⁵

Localización.

Las metástasis pueden afectar a cualquier hueso del cuerpo. Presentan mayor afinidad por el esqueleto axial. La columna vertebral constituye el asiento más frecuente. La región lumbar es la más afectada, seguida de la torácica, cervical y sacra. Costillas y pelvis son también localizaciones habituales de este tipo de lesiones. En la vértebra, inicialmente la invasión tiene lugar en el cuerpo, si bien la primera manifestación radiológica puede ser la lesión en el pedículo.^{3,5}

En las extremidades es frecuente la afectación proximal de fémur y húmero. Son raras las metástasis distales a la rodilla y al codo, aunque las hay descritas hasta en los pequeños huesos de manos y pies.

Clínica.

El dolor es el síntoma más frecuente y suele ser el inicial. Las características son típicas: insidioso, progresivo, constante, no cede con el reposo, se exagera con el descanso nocturno y con mala o nula respuesta a los analgésicos ordinarios⁵. Es un síntoma revelador si se tienen en cuenta los antecedentes de enfermedad maligna del paciente y puede comenzar antes de que las metástasis se manifiesten en la radiología.^{2,6,8}

No siempre el dolor está presente. Entre el 30 y el 40% de los pacientes con metástasis óseas no refieren dolor y el motivo del diagnóstico es una fractura patológica⁶. Éstas son más comunes en el fémur (68%) y en el húmero (28%). A veces la fractura patológica no se muestra con claridad en la radiografía, porque no se aprecian lesiones destructivas nítidas en un paciente de edad avanzada y con osteoporosis, pero hay que sospecharla si se ha producido como consecuencia de un traumatismo de baja energía o sin traumatismo claro.

Cuando la metástasis afecta a los pequeños huesos de manos y pies, además del dolor aparecen signos de inflamación local que provocan demoras y errores en el diagnóstico.

En los casos de afectación vertebral, puede existir dolor local e irradiado, con o sin signos de déficit neurológico.

Laboratorio.

La bioquímica no ayuda mucho en la detección y evaluación de metástasis óseas. Casi todos los parámetros alterados son inespecíficos y pueden verse en otras afecciones no neoplásicas.

En metástasis osteolíticas múltiples diseminadas con gran destrucción ósea aumentan la calcemia y la calciuria. La elevación de la fosfatasa alcalina, más relacionada con metástasis blásticas, es totalmente inespecífica, al estar elevada en otros procesos (Paget, hiperparatiroidismo) y no ser constante. Los niveles de fosfatasa ácida sí tienen cierta significación en el carcinoma de próstata. Los niveles de hidroxiprolina en orina, reflejo del metabolismo del colágeno y por tanto indicador de reabsorción ósea, también están anormalmente elevados en otras patologías ya mencionadas.^{23,25}

Radiología.

La radiología simple es el primer estudio y el más usado en la detección y evaluación de las metástasis óseas junto con la gammagrafía.

Por su aspecto, la metástasis puede ser lítica, blástica o mixta. En el cáncer de mama la lesión es lítica casi siempre, sin embargo, en el 10-20% de los casos puede aparecer como una imagen mixta de osteólisis y osteoesclerosis. Algo similar ocurre con el cáncer de pulmón. El carcinoma prostático produce lesiones típicamente blásticas, mientras que las de riñón y tiroides son líticas.^{9,11}

Se han descrito tres tipos de lesiones radiológicas según la forma y características de la destrucción ósea. La primera asemeja una imagen geográfica, con una osteólisis grande, solitaria, con buena definición de márgenes, que puede confundir en ocasiones con una lesión benigna. La segunda es una imagen moteada, con múltiples pequeñas áreas líticas afectando a hueso esponjoso y cortical, con bordes poco definidos o indefinidos, dando ya un aspecto claro de malignidad. La tercera es una imagen premiativa de múltiples pequeñas áreas osteolíticas de 1 mm de tamaño o menores que se unen para dar un aspecto de destrucción cortico medular franco, límites indefinibles y apariencia de gran agresividad.

Hay un período de latencia entre el comienzo de la destrucción ósea y la aparición de los primeros signos radiológicos. La radiología es por tanto un método de detección bastante tardío. Es bien conocido que se precisa una destrucción de al menos el 40-50% del tejido óseo para que la lesión sea visible en la radiología, especialmente en el hueso esponjoso. En el cortical una destrucción menor puede ser apreciada antes. Por otra parte, la radiología simple proporciona pocos datos de la lesión en cuanto a la extensión en el hueso y hacia partes blandas.^{23,24}

Para llegar a un diagnóstico más precoz y exacto del proceso es necesario el empleo de otros medios complementarios.

Gammagrafía ósea.

Es un método muy usado y de una gran sensibilidad en la detección de metástasis esqueléticas. Es muy útil en la evaluación de la extensión en la diseminación metastásica. El isótopo más utilizado es el fosfato de Tecnecio 99. El ion fosfato se incorpora en todas las áreas con formación ósea activa, permitiendo la fijación del Tecnecio que puede ser detectado.^{1,3,5}

La mayor parte de las metástasis esqueléticas, aunque sean de tipo osteolíticas, se asocian en mayor o menor grado con una neoformación de hueso y aumento de la vascularización local. El radioisótopo se localiza en este nuevo hueso reactivo por presentar una mayor actividad osteoblástica y ser metabólicamente más activo que el hueso normal. Este es el motivo de la alta sensibilidad de la prueba, que permite descubrir lesiones precoces, silenciosas desde el punto de vista clínico y radiológico.

Tiene en su contra, sin embargo, su pobre especificidad, ya que existe un amplio abanico de situaciones no malignas que cursan con un aumento de la formación de hueso y marcada captación isotópica. Por ello, se considera que la gammagrafía es una prueba sensible pero poco específica que debe ser correlacionada siempre con los datos clínicos.

Hay una serie de situaciones en las que una insuficiente respuesta neoformativa ósea puede cursar con falsos negativos: lesiones muy pequeñas o iniciales, o muy agresivas con rápida e intensa destrucción y pobre o nula formación ósea reactiva.

A pesar de ello se considera a la gammagrafía como una prueba muy eficaz en la detección precoz y determinación del grado de extensión o diseminación en el esqueleto de la enfermedad metastásica ósea.^{1,3}

Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética.

Estas técnicas son de más ayuda en la valoración de las características de la lesión (tamaño, extensión real dentro del hueso, afectación de partes blandas y tejidos adyacentes), que, en la detección de su presencia, probablemente ya establecida por la radiología y/o gammagrafía.

La Tomografía Computarizada (TC) puede mostrar detalles óseos sutiles sobre la cantidad de destrucción ósea, invasión cortical, calcificación intralesional. Es la mejor prueba para valorar el grado de alteración de la estructura ósea.^{1,2,3}

La Resonancia Magnética (RM) ha mostrado su eficacia en dos aspectos: es el método más seguro para evaluar la extensión en hueso medular de una metástasis y es la mejor técnica para delimitar la extensión a partes blandas y su relación con estructuras neurovasculares y tejidos adyacentes. La extensión intramedular se visualiza en las secuencias T1, mediante cortes coronales y sagitales, debido a que el tumor da una baja intensidad de señal en contraste con la alta señal normal de la médula ósea grasa. La lesión extra ósea se evalúa en la secuencia T2 mediante cortes axiales, en los que en condiciones normales la masa muscular que rodea al hueso es de baja intensidad de señal y el tumor es de alta señal, permitiendo una buena diferenciación.

En contra de lo que pueda parecer, ambas técnicas se complementan y refuerzan. La mejor información se obtiene cuando se interpretan juntas. Son especialmente importantes cuando el tumor afecta a la columna vertebral porque permiten valorar la extensión hacia canal espinal y la posible compresión medular, de cola de caballo o radicular. Juegan un papel primordial en la planificación previa a la cirugía.

Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Es una prueba reciente y en desarrollo por lo que no se sabe aún con certeza el papel que puede desempeñar en el diagnóstico de la enfermedad metastásica ósea. El trazador más

empleado es la fluorodesoxiglucosa (FDG), análogo de la glucosa, que alcanza las células a través de las mismas proteínas transportadoras de la glucosa. El aumento de la actividad metabólica en procesos malignos explica su acumulación.^{1,2,3,5,6}

Aunque la resolución de las imágenes obtenidas con PET no es tan buena como la que da la gammagrafía, su sensibilidad es superior. Es una prueba importante para la identificación de tumores primarios desconocidos con metástasis como primer signo de la enfermedad¹⁵ y para el diagnóstico diferencial entre lesión benigna o maligna en fracturas patológicas cuando esta duda se plantea.

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de una metástasis ósea se produce en tres posibles contextos generales: la metástasis ósea se diagnostica a la vez que el carcinoma primario al realizar un estudio de extensión, la metástasis ósea se diagnostica en la evolución de un carcinoma primario ya diagnosticado y en tratamiento o ya tratado y la metástasis ósea es la presentación de un carcinoma desconocido hasta ese momento.¹

Aunque las dos primeras situaciones puedan parecer las que razonablemente con más frecuencia nos podemos encontrar, la tercera no es rara, y plantea un interrogante a veces complicado de solventar: la localización y características del tumor primario, origen del proceso.

Biopsia y Estudio Histológico.

La biopsia ósea de las lesiones en que el tumor primario no es conocido tiene su importancia y a menudo puede ser la única pista si el resto de estudios no revelan ningún dato.^{1,2}

Existen diversas formas para la obtención de la muestra: punción aspiración con aguja fina (PAAF), punción con aguja guiada por TC, punción percutánea clásica bajo control radiológico con trócar y biopsia abierta.

El diagnóstico histológico de metástasis es sencillo, no así el reconocimiento del órgano origen, al que no se llega en todos los casos. Encontrar tejido epitelial neoplásico en el interior de un hueso no puede significar otra cosa que la presencia de una metástasis. Los marcadores inmunohistoquímicos específicos de las metástasis son la citoqueratina y el antígeno epitelial de membrana.

Concepto de Fractura Inminente

Se define como aquella situación en la que puede producirse una fractura con una carga fisiológica, caminando, por ejemplo, en ausencia de traumatismo o aumento de sollicitación mecánica sobre el hueso. La intensidad del dolor y el aspecto radiológico de la metástasis son las variables que, en determinadas circunstancias, sugieren que la fractura puede producirse de forma inmediata o a corto plazo, durante las actividades de la vida diaria. Aun sin ser una definición exacta, viene a expresar lo que en la literatura anglosajona se denomina fractura inminente. Otras formas de llamarla son amenaza de fractura¹⁹ o metástasis con alto riesgo de fractura.^{1,5}

Existe un acuerdo generalizado en que este tipo de lesiones deben tratarse mediante una estabilización quirúrgica profiláctica antes de que se produzca definitivamente la fractura, lo que condicionaría aumento del dolor, de la limitación funcional, cirugía probablemente en peores condiciones generales y con más complicaciones técnicas. Sin embargo, no hay tanta unanimidad a la hora de establecer qué metástasis reúnen los requisitos para ser catalogadas en el grupo de fracturas inminentes.

Para Fidler el riesgo de fractura está directamente relacionado con el porcentaje de destrucción cortical cuantificable en una radiografía normal²⁰. Considera que la destrucción de más de 2/3 partes de la circunferencia que forma la cortical ósea en una metástasis de un hueso largo evoluciona en alrededor de un 70% de los casos hacia una fractura patológica. Otros autores estiman que ya por encima del 50% de destrucción circunferencial el riesgo es alto y debe considerarse la cirugía. Un dato similar es la medida de la relación entre la anchura de la metástasis y la del hueso. Si es igual o superior a 0,60 parece necesario indicar la fijación interna. La longitud de la destrucción cortical en un hueso largo igual o superior a 2,5 cm también se relaciona con una mayor frecuencia de fractura, especialmente en huesos de carga

Mirels propone un sistema de valoración para calcular las posibilidades de fractura en metástasis basado en el estudio de cuatro variables. Además del tamaño de la destrucción cortical circunferencial, introduce la localización, el tipo de lesión y la intensidad del dolor. Para el autor el riesgo de fractura es menor en la extremidad superior, aumenta si la localización es en la extremidad inferior y todavía más si afecta a la región trocantérea del

fémur. También varía de menos a más si la intensidad del dolor es leve, moderada o incapacitante. Y ocurre lo mismo si el tipo de lesión es blástica, mixta o lítica. Obtiene para cada caso una puntuación global que relaciona con la posibilidad de sufrir una fractura.

Hipp introduce un nuevo factor de riesgo relacionando la necesidad de carga con la capacidad de carga de un hueso concreto. La necesidad de carga se calcula atendiendo a la edad y el peso del paciente, su actividad y capacidad para proteger la extremidad afectada. La capacidad de soportar carga depende de la geometría del defecto óseo, tipo de lesión (lítica, mixta, blástica) y localización.

En resumen, se aceptan como criterios básicos de riesgo alto de fractura: la destrucción del 50% o más de hueso cortical circunferencial, la afectación de más de 2,5 cm de longitud en un hueso largo, el tipo de lesión que produce osteólisis y la localización trocantérea en el fémur.

Tratamiento

El planteamiento terapéutico de las metástasis óseas, como el del resto de la patología neoplásica, es multidisciplinar. La coordinación de esfuerzos entre oncólogos, anatomopatólogos, radiólogos intervencionistas, especialistas en tratamiento del dolor y cirujanos ortopédicos es esencial.^{1,5,9}

Antes de planificar un tratamiento es necesaria una valoración previa del paciente tanto global, estado de evolución y tratamiento del tumor original, supervivencia estimada, condiciones generales, como local: metástasis presumiblemente única o múltiple, localización, tamaño, extensión.

Las posibilidades de tratamiento de los tumores con metástasis óseas incluyen: quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia, tratamiento médico del dolor y la destrucción ósea, técnicas de supresión vascular tumoral (embolización) y cirugía. Su uso combinado aumenta las posibilidades de éxito. Los más empleados específicamente en el tratamiento de las complicaciones óseas y por tanto a los que nos referiremos son los regeneradores óseos, la radioterapia y la cirugía. El tratamiento del tumor primario y del dolor estarán siempre presentes, pero no son el motivo de este trabajo.¹

Los objetivos globales del tratamiento son en primer lugar aliviar el dolor mejorando así la calidad de vida del paciente y en segundo lugar recuperar la función de una forma rápida y duradera para conseguir, si es posible, autonomía para las actividades cotidianas habituales.

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica, causante directa de la destrucción ósea en las metástasis. Se asocian a la matriz ósea liberándose durante su reabsorción, interfiriendo en los procesos bioquímicos de los osteoclastos y anulándolos. Los bifosfonatos también son antagonistas de la génesis osteoclástica y favorecedores de la diferenciación osteoblástica. Como consecuencia de la disminución de la formación y actividad osteoclástica, inhiben la osteólisis inducida por el tumor, reduciendo su morbilidad.¹³

En los años 80 se publicaron los resultados con los bifosfonatos de primera generación (clodronato, etidronato) en el tratamiento de la hipercalcemia, posteriormente se han desarrollado los de segunda y tercera generación (pamidronato, ibandronato, alendronato, ácido zoledrónico), que requieren menor dosificación y se han asociado a menor toxicidad renal.

Ross y colaboradores desarrollaron una revisión sistemática de todos los ensayos randomizados en pacientes con metástasis óseas²⁸. Se trata de un metanálisis a partir de 18 ensayos randomizados, en los que se han comparado diferentes bifosfonatos frente a placebo o entre ellos. La mayoría de los estudios se realizaron en pacientes con carcinoma de mama, pero también se incluyeron pacientes con mieloma óseo y en uno de ellos con carcinoma de próstata.

Cuando se comparan frente a placebo, los bifosfonatos reducen significativamente el índice de fracturas patológicas vertebrales, de fracturas no vertebrales, fracturas combinadas, indicaciones de radioterapia y de hipercalcemia. No disminuye el número de cirugías ortopédicas ni la aparición de compresión medular.^{1,3,6}

El tratamiento con los bifosfonatos intravenosos (pamidronato, ácido zoledrónico) mostró resultados semejantes al estudio global y además un retraso en la aparición del primer evento óseo. El empleo de pamidronato (90 mg iv al mes durante 12 meses) en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, ha demostrado una reducción en la incidencia y un aumento en

el tiempo transcurrido hasta la aparición de complicaciones óseas, con mejor evolución del dolor y la capacidad funcional, con respecto al grupo control con placebo.¹² Un ensayo comparó los dos bifosfonatos intravenosos y no mostró diferencias.

El tratamiento con los bifosfonatos orales (clodronato, etidronato) redujo el número de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no las indicaciones de radioterapia ni la hipercalcemia.

En ninguno de los ensayos individuales se observó una mejoría en la supervivencia con la utilización de bifosfonatos. En cuanto a la mejoría de la calidad de vida, la mayoría de los ensayos no realizaron estas mediciones con escalas adecuadas.

Los autores recomiendan continuar la investigación en bifosfonatos en diversas líneas: ensayos que determinen el momento óptimo del inicio de los bifosfonatos en pacientes sintomáticos o tras el diagnóstico inicial de las metástasis óseas; estudios sobre la combinación de bifosfonatos con fármacos que bloqueen la acción de la PTHrP; ensayos sobre coste-eficacia; papel de los bifosfonatos en la prevención de morbilidad ósea en el tratamiento del carcinoma de próstata.⁸

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), en relación al tratamiento con bifosfonatos en pacientes con carcinoma de mama y metástasis óseas, recomienda iniciarlo cuando exista evidencia radiológica de lesión lítica independientemente de si produce dolor.¹³

Como se describió previamente, una de las vías más estudiadas hoy día, implicada en la fisiopatología de las metástasis óseas, es la vía RANKL/RANK/ osteoprotegerina. Está en desarrollo una osteoprotegerina recombinante que bloquea la unión RANKL-RANK y disminuye la activación de los osteoclastos. Un ensayo clínico mostró una eficacia semejante al pamidronato en el control de la hipercalcemia³⁶. También están en estudio anticuerpos monoclonales que bloquean a RANK y disminuirían la activación de los osteoclastos.^{1,16,18}

La producción de la osteoprotegerina puede estimularse con los bifosfonatos, el raloxifeno o el 17b-estradiol.

Otra vía de actuación es la PTHrP sobre la que se están desarrollando anticuerpos monoclonales que en estudios animales han logrado disminuir las lesiones líticas óseas¹⁰.

Radioterapia

La radioterapia es el método de tratamiento paliativo más utilizado en metástasis óseas. Es el tratamiento de elección para metástasis óseas dolorosas líticas sin riesgo de fractura a corto plazo y se combina con la cirugía cuando la fractura es inminente o ya se ha producido. Su efecto es la necrosis de las células tumorales que permite la regeneración posterior del tejido óseo. El resultado es el alivio del dolor y más tardíamente la recalcificación de las zonas de hueso destruidas, importante para la recuperación funcional del paciente y en la prevención de fracturas patológicas.^{1,12}

Se utilizan dos métodos de irradiación: la radioterapia externa localizada y la radioterapia sistémica o metabólica.

La radioterapia consigue un alivio del dolor en el 80-90% de los pacientes^{8,38-40} y en el 55-60% de ellos el efecto se mantiene durante al menos un año. Tong y col encontraron en un ensayo que el 50-70% de los pacientes que presentan alivio del dolor en la zona radiada no vuelven a presentar dolor en la misma localización durante toda su vida⁴¹. La recalcificación ósea se objetiva en las radiografías entre el mes y los tres meses después de la irradiación en el 60-80% de los pacientes, por lo que se hace necesario un período de protección y prevención de solicitaciones mecánicas que puedan poner en riesgo la integridad del hueso afectado durante este período.

La radioterapia se administra sobre la lesión ósea con unos márgenes que son variables según la localización y el tipo de tumor. En la planificación del tratamiento resultan necesarias las técnicas de imagen antes descritas para definir la lesión ósea y la posible afectación de partes blandas.

Se han utilizado diversos cursos y fraccionamientos del tratamiento. En los años 80 se publicaron los resultados de un ensayo donde se comparaban diversos fraccionamientos (15 fracciones de 275cGy, 15 fracciones de 300cGy, 10 fracciones de 300cGy, 5 fracciones de 400cGy, 5 fracciones de 500cGy). No se encontraron diferencias significativas en el control

del dolor, si bien los más eficaces a largo plazo fueron los esquemas más fraccionados: 15 fracciones de 275cGy y 10 fracciones de 300cGy.¹

Algunos grupos europeos han realizado estudios con la administración de radioterapia en una sola fracción, mostrando un alivio sintomático del dolor en el 70% de los pacientes⁴³. Cuando se han comparado los ensayos con radioterapia fraccionada frente a la radioterapia en una sola fracción, esta última mostró mayor necesidad de retratamientos y mayor número de fracturas patológicas.

Radioterapia metabólica

El tratamiento sistémico con radiofármacos está indicado en pacientes con afectación ósea difusa sintomática y como tratamiento adyuvante en pacientes que reciben radioterapia localizada y tienen además afectación difusa.^{1,2,4}

Los pacientes deben tener una gammagrafía positiva, dolor progresivo en múltiples localizaciones o dolor sobre una zona previamente radiada. Está contraindicada en el momento agudo de una fractura patológica o de una compresión medular, pero una vez resuelto el tratamiento urgente puede administrarse.

Los radiofármacos más utilizados son el estroncio-89 y el samario-153. Ambos se depositan sobre el tejido óseo con una preferencia 10/1 frente a tejidos blandos, permitiendo el tratamiento de lesiones óseas de manera bastante específica.

El tratamiento con radioterapia metabólica consigue un alivio del dolor en el 70-75% de los pacientes que se mantiene por un período de 2-4 meses. En pacientes con buena respuesta clínica es posible repetirlo.

Los resultados clínicos han sido probados en estudios durante los últimos 10-15 años. Se observa un beneficio significativo en el control del dolor tras el tratamiento con radiofármacos frente a placebo.

Cirugía.

La cirugía de las metástasis óseas requiere una valoración previa general y local completa, tiene unas indicaciones, busca unos objetivos, utiliza unas técnicas y medios concretos y se

asocia con un programa de radioterapia postoperatoria en términos similares a los ya descritos.¹

Antes de la intervención debe conocerse si el estado general del paciente la permite y la supervivencia estimada según la fase de la enfermedad y el tipo de tumor original. Hay carcinomas como el de tiroides con supervivencias largas, de varios años a pesar de la aparición de metástasis óseas, mientras que en el carcinoma de pulmón el pronóstico es sombrío a corto plazo, en meses⁴⁸. La estrategia quirúrgica puede cambiar según varíen estos datos y otros propios de la metástasis como la localización, el tamaño y extensión.^{3,6}

El tratamiento quirúrgico está indicado en: las fracturas patológicas, las fracturas inminentes y las lesiones que no perteneciendo a los dos grupos anteriores tienen una pobre o nula respuesta a la radioterapia, permaneciendo sintomáticas y siendo previsible su progresión. Aunque estos conceptos referidos a los huesos largos de las extremidades, por generales, pueden aplicarse también a raquis y pelvis, estas localizaciones tienen unas connotaciones específicas que se abordarán más adelante.

El objetivo principal de la cirugía en las metástasis óseas es restaurar la función de la región afectada. Concretando, los efectos que se buscan son: la desaparición parcial o completa del dolor mediante la estabilización ósea asegurando la mejor función posible, conseguir resultados de forma inmediata y duradera al tratarse de pacientes con esperanza vital limitada, no interferir en el tratamiento global del cáncer primario y prevenir o disminuir la ansiedad y depresión que provocan las fracturas patológicas en pacientes ya de por sí afectados por el diagnóstico de una enfermedad grave.^{1,5}

Con respecto a las técnicas quirúrgicas, se emplean placas y clavos endomedulares para las lesiones diafisarias. Si se incluye la resección del fragmento óseo afectado, deberá planificarse su sustitución por cemento óseo, aloinjertos masivos intercalares u otro tipo de sustitutos biológicos o metálicos que den una solidez mecánica suficiente a la osteosíntesis y eviten su fracaso. Para las lesiones localizadas en la epífisis y/o metáfisis, se utilizan diversos tipos de prótesis articulares normales o especiales de resección, asociadas o no a aloinjertos articulares.

La radioterapia postoperatoria de la zona de hueso afectada con amplios márgenes, se haya realizado resección o no, es obligada. Su efecto será detenerla progresión tumoral que pueda poner en peligro la estabilidad de la osteosíntesis, disminuyendo así los riesgos de fallo de la fijación interna.

VII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

“El tratamiento de las metástasis óseas con radioterapia paliativa, podría tener un efecto significativo en la calidad de vida y Sobrevida global de los pacientes oncológicos atendidos en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga” en el período de enero a diciembre 2018”, siempre y cuando hayan sido tratados con Cobalto⁶⁰ en planificación 3D y con dosis única de 8Gy.

VIII. DISEÑO METODOLOGICO

8.1 Tipo de estudio:

De acuerdo al método de investigación es observacional y según el propósito del diseño metodológico, el tipo de estudio es descriptivo. De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, el tipo de estudio es correlacional. De acuerdo al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo, por el periodo y secuencia del estudio es transversal; y según el alcance de los resultados, así como el campo de la investigación Clínico–Epidemiológico, el estudio es analítico y de estudios de casos.^{22 23}

8.2 Área de estudio:

Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, Managua, Nicaragua.

8.3 Unidad de análisis:

Pacientes oncológicos diagnosticados con metástasis ósea, que fueron atendidos en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, a los cuales se les aplico radioterapia externa paliativa con C0-60.

8.4 Población en estudio:

8.4.1 Universo: 72 pacientes oncológicos diagnosticados con metástasis ósea, que fueron atendidos en el CNR, a los cuales se les aplico radioterapia externa paliativa con Cobalto⁶⁰, durante el periodo de enero a diciembre 2018.

8.4.2 Muestra: se seleccionó al 100 % de los pacientes.

8.5 Criterios de inclusión:

- 1- Pacientes oncológicos con el diagnóstico de metástasis ósea, confirmado por estudios histopatológico y radiológico (TAC, RM, Serie óseas o gammagrafía ósea).
- 2- Expediente clínico completo.
- 3- Que hayan completado la RT indicada.
- 4- Pacientes o familiares contactados en entrevista médica o vía telefónica, para conocer su último estatus.

8.6 Criterios de exclusión:

1. Pacientes oncológicos con lesión ósea no metastásica.

8.7 Consideraciones éticas:

Puesto que no se intentará cambiar una conducta médica, sino tomar los datos del expediente clínico, interrogatorio mediante una consulta médica o llamada telefónica para saber el estatus del paciente; se considera como una investigación sin riesgo, no obstante, se firmó un Consentimiento Informado de tratamiento. Como toda investigación médica, prevaleció el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los pacientes de acuerdo a la Ley General de Salud.

8.9 Operacionalización de las variables

Objetivo General: Analizar la situación actual del manejo radioterapéutico paliativo de los pacientes oncológicos con metástasis óseas que fueron tratados con Cobalto⁶⁰ en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, durante el periodo de enero a diciembre 2018.					
Objetivos Específicos	Variables	Sub - variables	Definición Operacional	Indicadores	Escala
1.Describir las características sociodemográficas de los pacientes en el presente estudio.	Edad	-----	Años cumplidos al momento de la atención	Años registrados en el expediente	20 – 39 años 40 – 50 años 51 – 60 años > 61 años
	Sexo	-----	Diferencia física constitutiva basada en la morfología de los órganos genitales.	Sexo registrado en el expediente clínico	Femenino Masculino
	Raza	-----	Raza de los participantes en estudio	Raza registrada en el expediente clínico	Blanca Negra Mestiza
	Procedencia	-----	Lugar donde reside actualmente el paciente.	Dirección registrada en el expediente clínico	Urbano Periferia Urbana Rural
	Escolaridad	-----	Se basará en el nivel escolar de los participantes al momento del estudio	Nivel Académico registrada en el expediente clínico	Analfabeta Primaria Secundaria Universitaria

2. Identificar las enfermedades Oncológicas y sitios anatómicos más frecuentes de metástasis óseas	Clasificación Clínica e Histopatológica.	Clasificación Clínica	Estatificación según TNM	Según Expediente Clínico	Estadio Clínico
	Localización anatómica de la lesión Metastásica Ósea.	-----	Localización de la lesión metastásica descrita en la hoja de simulación.	Según el expediente clínico.	Columna (C,T,L) Miembro Sup (D,I) Miembro Inf (D,I) Pelvis
	Patologías que dan metástasis Oseas		Enfermedades oncológicas que causan metástasis óseas.	Según expediente clínico.	Mama, Pulmón, Próstata, Riñón, Tiroides
3. Describir el manejo radioterapéutico paliativo (Fraccionamiento y número de Eventos) más frecuente utilizado en el CNR.	Tratamiento recibido.	Tratamiento quirúrgico.	Procedimiento quirúrgico utilizado para resección metástasis ósea.	Técnica descrita en el expediente clínico	Cirugía paliativa
		Tratamiento Paliativo Quimioterapéutico Recibido.	Tratamiento a base de agentes Quimioterápicos.	Esquemas de tratamiento registrado en el expediente clínico	Tipo de Quimioterapia recibida para metástasis ósea.
		Tratamiento Paliativo Radioterapéutico Recibido.	Radioterapia Recibida en CNR.	Tipo de Simulación.	Convencional TACSIM
	Tipo de Planificación.			2D 3D	
	Intención del Tratamiento.			Curativa Paliativa	
	Dosis aplicada.			En Gy	
	Tiempo que duro la RT	En días.			
Estado General del Paciente al momento de RT	ECOG Performance Status (PS). Karnofsky				

4.Describir la oportunidad de inicio de su radioterapia	Duración del tratamiento	Tratamiento recibido.	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de MO e inicio RT	Expediente clínico.	Ficha de tratamiento.
		Tratamiento recibido.	Tiempo.		
5.Determinar el índice de sobrevida global post radioterapia paliativa, de acuerdo a estadio clínico, manejo radioterapéutico, dosis de radioterapia, tumor primario y localización anatómica de la lesión.	Recaída a distancia.	-----	Tiempo que transcurrió post aplicación de radioterapia, para que presentara una metástasis ósea.	Descritos en el expediente.	Días, meses, años.
	Sobrevida global de los pacientes.	Vivo muerto	Tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de la metástasis ósea hasta la muerte del paciente.	Descritos en el expediente.	Días, meses, años.

8.10 Plan de Análisis Estadístico de los Datos:

A partir de los datos que se recolectaron, se diseñó la base de datos correspondiente, utilizando el software estadístico SPSS, v. 20 para Windows. Una vez que se realice el control de calidad de los datos registrados, serán realizados los análisis estadísticos pertinentes.

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas o cualitativas) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos, se realizaron los análisis descriptivos correspondientes a las variables nominales y/o numéricas, entre ellos: (a) El análisis de frecuencia, (b) las estadísticas descriptivas según cada caso. Además, se realizaron gráficos del tipo: (a) pastel o barras de manera uní-variadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, (b) barras de manera uní-variadas para variables dicotómicas,

que permitan describir la respuesta de múltiples factores en un mismo plano cartesiano, (c) gráfico de cajas y bigotes, que describan en forma clara y sintética, la respuesta de variables numéricas, discretas o continuas.

También se realizaron los Análisis de Contingencia pertinentes, (crosstab análisis), para todas aquellas variables no paramétricas, a las que se les aplicó la prueba de Correlación no Paramétrica de Spearman (Rho de Spearman) y Tau C de Kendall, estas pruebas se tratan de una variante del coeficiente de correlación de Pearson, los cuales permiten demostrar la correlación lineal entre variables de categorías, mediante la comparación de la probabilidad aleatoria del suceso, y el nivel de significancia pre-establecido para la prueba entre ambos factores, de manera que cuando $p \leq 0.05$ se estará rechazando la hipótesis nula planteada de $\rho = 0$.

Así mismo, se realizó el análisis inferencial específico o prueba de hipótesis, de acuerdo al compromiso establecido en los objetivos específicos tres y cuatro, tal como: (a) el Análisis de Varianza Univariado (ANOVA de Fisher) y el test de Fisher (prueba de LSD). Asimismo, se realizaron para las variables pertinentes, las Técnicas de Análisis Multivariados, tales como: el Análisis de Componente Principal (ACP), el Análisis de Correspondencia (ACo), el Análisis de Conglomerados (AC), el Análisis de Varianza Multivariado (MANOVA, Lambda de Wilk) y el test de Bonferroni y el Análisis de Correlación Canónica (ACC).

IX. RESULTADOS

Según los datos obtenidos de la investigación, podemos hacer análisis de los siguientes resultados:

9.1 Características socio-demográficas de los pacientes en estudio.

El cuadro 1, representa la procedencia por departamentos y región de los pacientes incluidos en el estudio; pudiéndose observar que:

La mayor frecuencia de casos se presentó en pacientes provenientes de la región del pacifico con el 72%, seguida de la región central y atlántico con el 26% y 1% respectivamente; los departamentos con mayor incidencia de casos son Managua con el 42%, León 15% y Estelí 7%, seguidos por Jinotega, Granada, Carazo, Masaya León y Boaco con el 6%, y 4%.

Cuadro 1. Procedencia de los pacientes oncológicos con metástasis óseas.				
Características de la serie		Departamentos de Nicaragua	n° de pacientes	Porcentaje (%)
Procedencia	Región del Pacífico (72%)	Managua	30	42
		Granada	4	6
		Carazo	3	4
		Rivas	0	0
		León	11	15
		Masaya	3	4
		Chinandega	1	1
	Región Central (26%)	N. Segovia	3	4
		Madriz	2	3
		Estelí	5	7
		Jinotega	4	6
		Boaco	3	4
		Matagalpa	1	1
		RSJ	0	0
	Región del Atlántico (1%)	Chontales	1	1
		RAAN	1	1
		RAAS	0	0

Fuente: Expedientes Clínicos, RAAN: Región Autónoma del Atlántico Norte, RAAS: Región Autónoma del Atlántico Sur.

El cuadro 2, representa la distribución de los pacientes incluidos en el estudio, según el rango de edad y sexo; pudiéndose observar que:

Según el rango de edad, más del 79% de los pacientes se ubican en el rango de los mayores de 50 años; observándose que la mayor frecuencia tiene su pico de presentación en el rango de los mayores de 60 años con el 53% de los casos, seguido de las edades entre 50 a 59 años y 15 a 39 años con el 26% y 13% respectivamente. La media de presentación y el diagnóstico de la metástasis ósea se realizaron a los 58 años.

En cuanto a la frecuencia de casos, el sexo masculino fue el más común al presentar una incidencia del 51 % de los casos, respecto al femenino que solo fue del 49%.

Cuadro 2. Distribución de pacientes con metástasis ósea según rango de edades y sexo					
Rango de Edad		n° de pacientes	Sexo		Porcentaje (%)
			Masculino	Femenino	
Edad	15 - 39 años	9	5 (7%)	4 (6%)	13
	40 – 49 años	6	3 (4%)	3 (4%)	8
	50 – 59 años	19	11 (15%)	8 (11%)	26
	> 60 años	38	18 (25%)	20 (28%)	53
Total		72	37 (51%)	35 (49%)	100

Fuente: Expedientes Clínicos.

En el cuadro 3, se representa los signos y síntomas más comunes presentados por los pacientes antes del diagnóstico de metástasis óseas, así como el manejo complementario recibido; pudiéndose observar que:

Según los signos y síntomas más comunes presentados antes del diagnóstico de metástasis ósea, se puede observar que el dolor, la anemia y fractura patológica fueron los más comunes en el 58%, 18% y 13%, seguido de la hipercalcemia y síndrome de compresión medular en el 6% y 3% de los casos.

En cuanto al manejo complementario farmacológico sintomático del dolor oncológico por MO, el 29% de los casos fueron tratados con fármacos opioides débiles (Tramadol), seguidos por antiinflamatorios no esteroideos y esteroides, en el 24% y 7% de los casos. No obstante, tan solo el 1% de los pacientes fue tratado con opioides fuertes (Morfina).

Cuadro 3. Distribución de pacientes con metástasis ósea según presentación de signos, síntomas y manejo complementario recibido.			
Categoría		n° de pacientes	%
Signos y síntomas	Dolor	42	58
	Anemia	13	18
	Hipercalcemia	4	6
	Sind. Compresión Medular	2	3
	Fractura Patológica	9	13
	Ningún Síntoma	2	3
Manejo complementario recibido	Opioides Débiles	21	29
	AINES	17	24
	Esteroides	5	7
	Anti Eméticos	1	1
	Opioides Fuertes (Morfina)	1	1
	Ninguno	27	38

Fuente: Expedientes Clínicos, Sind: Síndrome, AINES: Anti-inflamatorios No Esteroides.

9.2 Identificar las enfermedades oncológicas y sitios más frecuente de metástasis ósea.

En el cuadro 4, se representa la distribución de las principales enfermedades oncológicas que presentaron metástasis óseas; pudiéndose observar que:

Las principales patologías oncológicas que causaron MO, son el cáncer de próstata, mama, melanoma, pulmón y riñón en un 31%, 25%, 11% y 10%; seguida del CaCu y tiroides en el 8% y 1% de los casos respectivamente.

Cuadro 4. Distribución de pacientes según las enfermedades mas comunes que presentaron metástasis óseas.			
Categoría		n° de pacientes	%
Enfermedades Oncológicas	Próstata	22	31
	Mama	18	25
	Melanoma	8	11
	Pulmón	7	10
	Riñón	7	10
	CaCu	6	8
	Tiroides	1	1
	Hepatocarcinoma	1	1
	Vejiga	1	1
	Colom-Recto	1	1

Fuente: Expedientes Clínicos

El cuadro 5, representa la localización anatómica de la presentación de las metástasis óseas; pudiéndose observar que:

La localización anatómica más frecuente de MO, fue columna lumbar y pelvis en el 50% y 17% de los casos, así como múltiples sitios, columna cervical, dorsal y miembros inferiores en el 14%, 6%, 4% y 3% respectivamente.

Cuadro 5. Localización anatómica de presentación de las metástasis óseas.			
Categoría		n° de pacientes	%
Localización Anatómica.	C. Cervical	4	6
	C. Dorsal	3	4
	C. Lumbar	36	50
	Pelvis	12	17
	H. Sacro	2	3
	Tórax	2	3
	M. Superior	1	1
	M. Inferior	2	3
	Mas de 3 Sitios	10	14

Fuente: Expedientes Clínicos, C: Columna.

9.3 Describir el manejo radioterapéutico paliativo (Fraccionamiento y número de eventos) más frecuente utilizado en el CNR.

El cuadro 6, representa el tipo de planeación realizada, dosis y cursos de RTP realizada de las MO; pudiéndose observar que:

La Radioterapia Externa paliativa más utilizada fue la planificación 3D en el 93% y 2D en el 7%, con un esquema hipo-fraccionado de 8Gy en dosis única en el 64% de los casos, seguida de 30Gy (10fx de 3Gy) y 20Gy (5fx de 4Gy) en el 25% y 11% respectivamente. En cuanto a los cursos de radioterapia, se observó que el 50% de los pacientes recibió una sesión de RTP, seguida de dos y más de tres cursos de radioterapia en el 36% y 14% de los casos respectivamente.

Cuadro 6. Tipo de planeación realizada, dosis y cursos de Radioterapia realizada en pacientes con metástasis ósea.			
Categorías		N° de pacientes	Porcentaje (%)
Tipo de Planificación	2D	5	7
	3D	67	93
Dosis	8 Gy	46	64
	20 Gy	8	11
	30 Gy	18	25
Cursos de Radioterapia	Un Curso de RT	36	50
	Dos Cursos de RT	26	36
	Tres o mas Cursos de RT	10	14
Fuente: Expedientes Clínicos, RT: Radioterapia.			

9.4 Describir la oportunidad de inicio de su radioterapia.

El cuadro 7, representa la oportunidad de inicio de RT en pacientes con MO; pudiéndose observar que:

En cuanto a la oportunidad de inicio de RTP, se observó que el 88% de los pacientes iniciaron su RTP antes de las 48 horas y tan solo el 12% de los pacientes recibieron RTP después de las 48 horas.

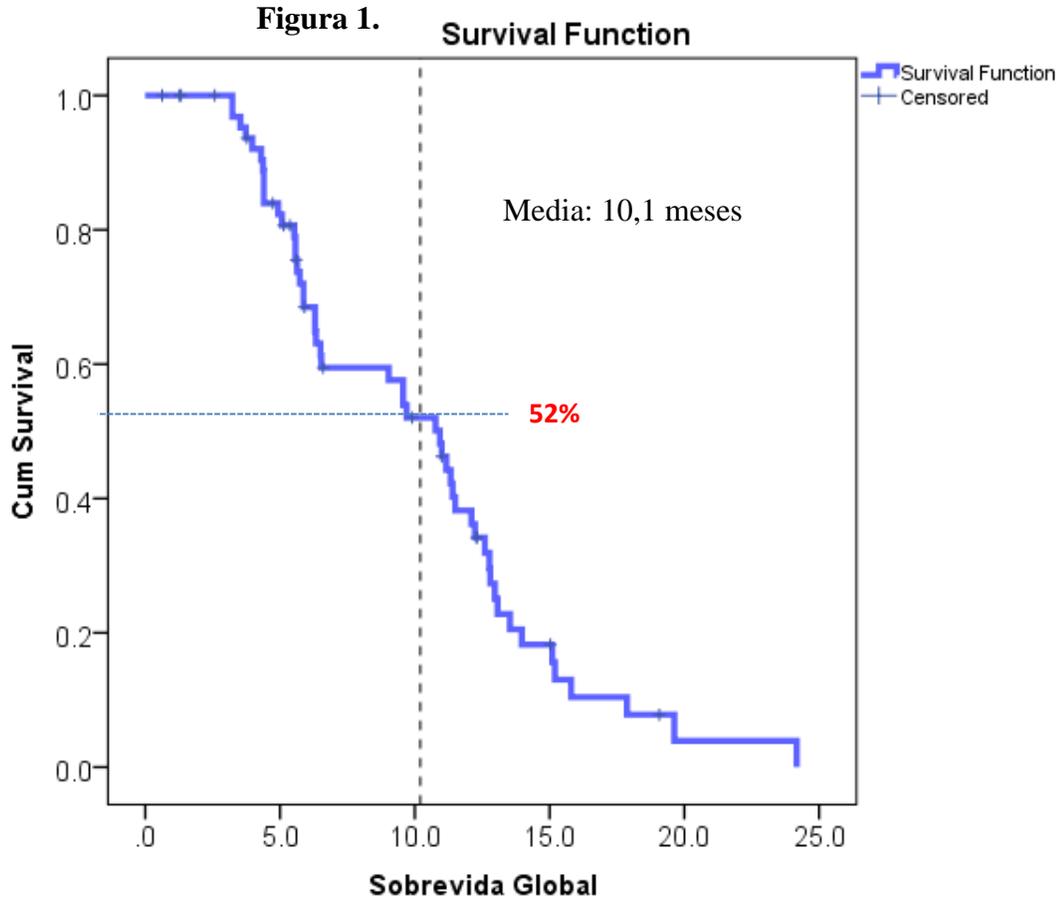
Cuadro 7. Oportunidad de inicio de radioterapia en pacientes con metástasis ósea.			
Categorías		N° de pacientes	Porcentaje (%)
Oportunidad de Inicio de RT	Menos de 48 Horas	63	88
	Mas de 48 Horas	9	12
Fuente: Expedientes Clínicos, RT: Radioterapia.			

9.5 Determinar el índice de sobrevida global post radioterapia paliativa, de acuerdo a estadio clínico, dosis de radioterapia, tumor primario y localización anatómica de la lesión.

9.5.1 Índice de sobrevida global posterior a la radioterapia paliativa.

En la figura 1, se presentan los resultados generales de la Prueba de Sobrevida o de Kaplan-Meier, posterior a la radioterapia paliativa. En estos resultados, se puede observar que:

Se puede observar que la curva de sobrevida que decrece más rápido a los 10,2 meses, presentando un índice de sobrevida del 52%.



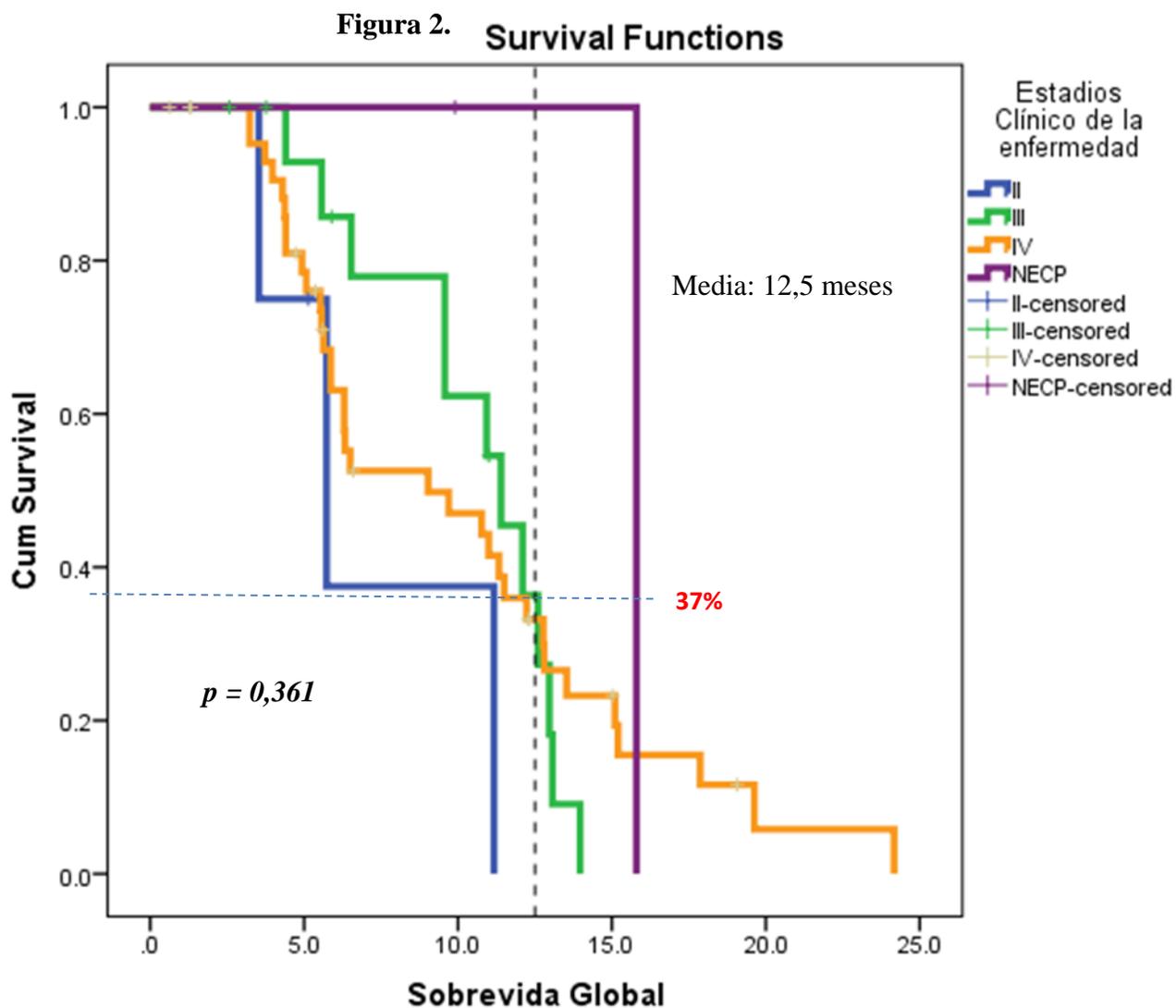
9.5.2 Índice de sobrevida global en función al estadio clínico post radioterapia paliativa.

La figura 2, representa los resultados de la Prueba de Sobrevida o de Kaplan-Meier, en función del estadio clínico. En estos resultados, se puede observar que:

La prueba de Sobrevida o de Kaplan-Meier para el estadio clínico, aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0,361$, el cual es mayor que el nivel de significación $\alpha = 0.05$, lo que indica que no existen diferencias significativas en las curvas de sobrevidas por cada estadio clínicos (Figura 2).

El estadio II presenta la curva de sobrevida que decrece más rápido en comparación a los estadios clínicos IV, III y NECP, alcanzando a los 12,5 meses un índice de sobrevida del 37%. Así mismo, se puede observar que los pacientes en estadio clínico IV, III y NECP, en el mismo

período de 12,5 meses tienen un mayor índice de sobrevida global alcanzando el 40%, 47% y 98% y respectivamente (figura 2), con un promedio de sobrevida de 25, 14 y 16 meses respectivamente.

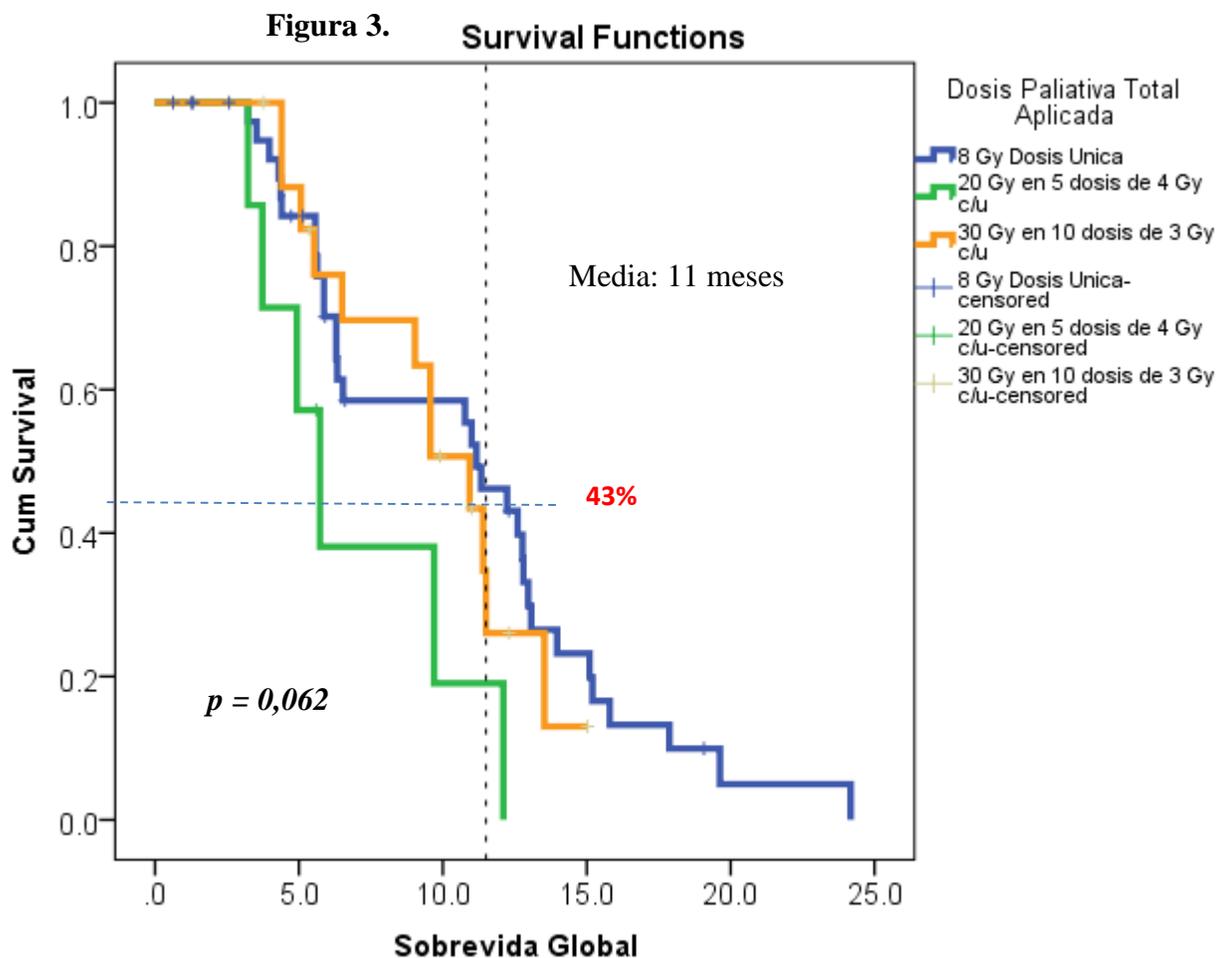


9.5.3 Índice de sobrevida global en función de la dosis de radioterapia paliativa.

La figura 3, representa los resultados de la Prueba de Sobrevida o de Kaplan-Meier, en función de la dosis de aplicada de RTP. En estos resultados, se puede observar que:

La prueba de Sobrevida o de Kaplan-Meier para la dosis de radioterapia paliativa, aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.062$, el cual es mayor que el nivel de significación $\alpha = 0.05$, lo que indica que no existen diferencias significativas en las curvas de sobrevidas para las diferentes dosis de RTP aplicada.

La dosis de radioterapia de 20 Gy presenta la curva de sobrevida que decrece más rápido en comparación a la dosis de 30 Gy y 8 Gy, alcanzando a los 11 meses un índice de sobrevida del 17%. Así mismo, se puede observar que los pacientes con dosis de 30 Gy y 8 Gy, en el mismo período de 11 meses tiene mayor índice de sobrevida global alcanzando el 35% y 43% respectivamente (figura 3), con un promedio de sobrevida de 12 y 13 meses respectivamente. No obstante, también se observa que a partir de los 12 meses existe una mayor sobrevida para la dosis de 8 Gy.

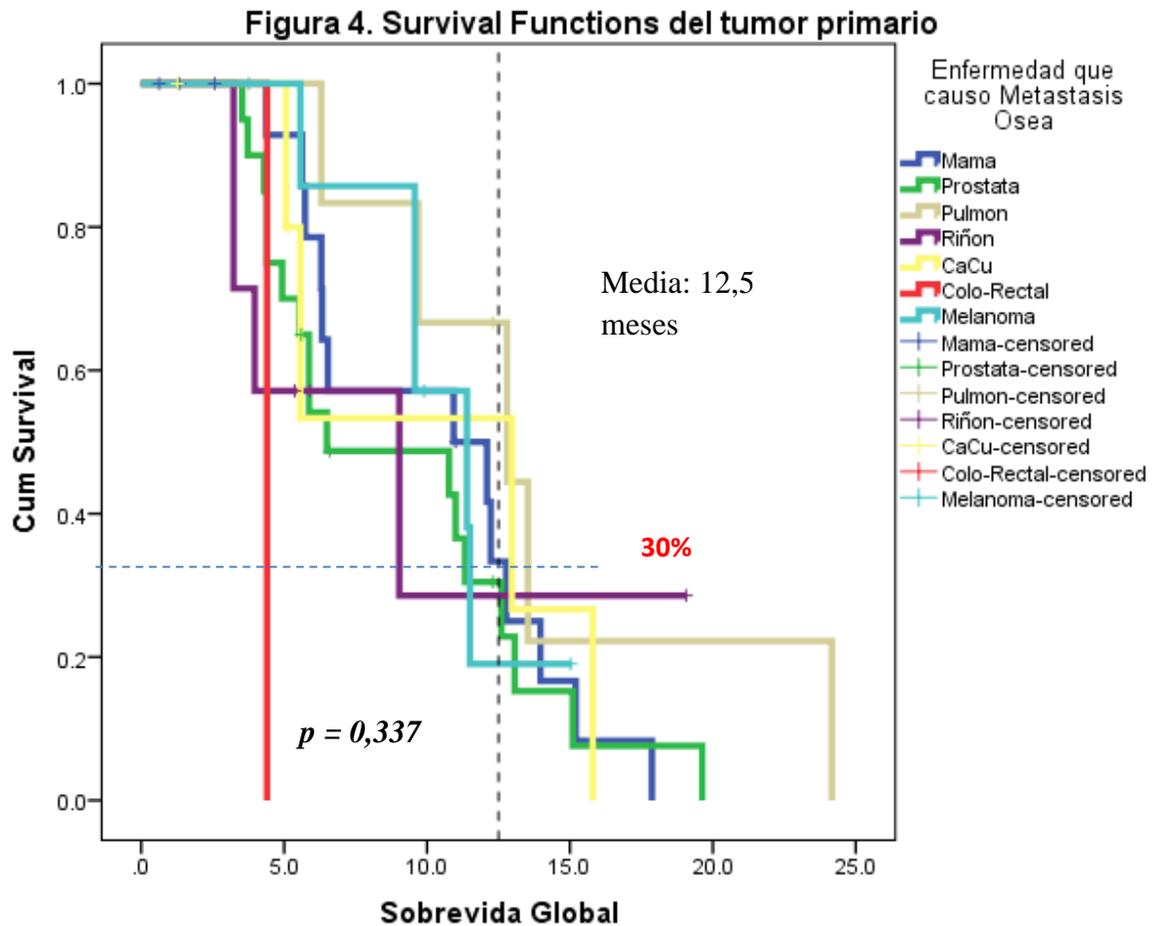


9.5.4 Índice de sobrevida global en función del tumor primaria que realizo metástasis.

La figura 4, representa los resultados de la Prueba de Sobrevida o de Kaplan-Meier, en función del tumor primario que causo metástasis. En estos resultados, se puede observar que:

La prueba de Sobrevida o de Kaplan-Meier para el tumor primario, aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.337$, el cual es mayor que el nivel de significación $\alpha = 0.05$, lo que indica que no existen diferencias significativas en las curvas de sobrevidas para los diferentes tumores primarios.

El Cáncer Colom-Recto presenta la curva de sobrevida que decrece más rápido en comparación al melanoma, próstata, mama, riñón, CaCu y pulmón, alcanzando a los 12,5 meses un índice de sobrevida del 2%. Así mismo, se puede observar que melanoma, próstata, mama, riñón, CaCu y pulmón, en el mismo período de 12,5 meses tienen mayor índice de sobrevida global alcanzando el 31%, 30%, 34%, 35%, 57% y 63% respectivamente (figura 4), con un promedio de sobrevida de 11, 12 y 13 meses respectivamente. No obstante, también se observa que a partir de los 12,5 meses existe una mayor sobrevida para el cáncer de pulmón.

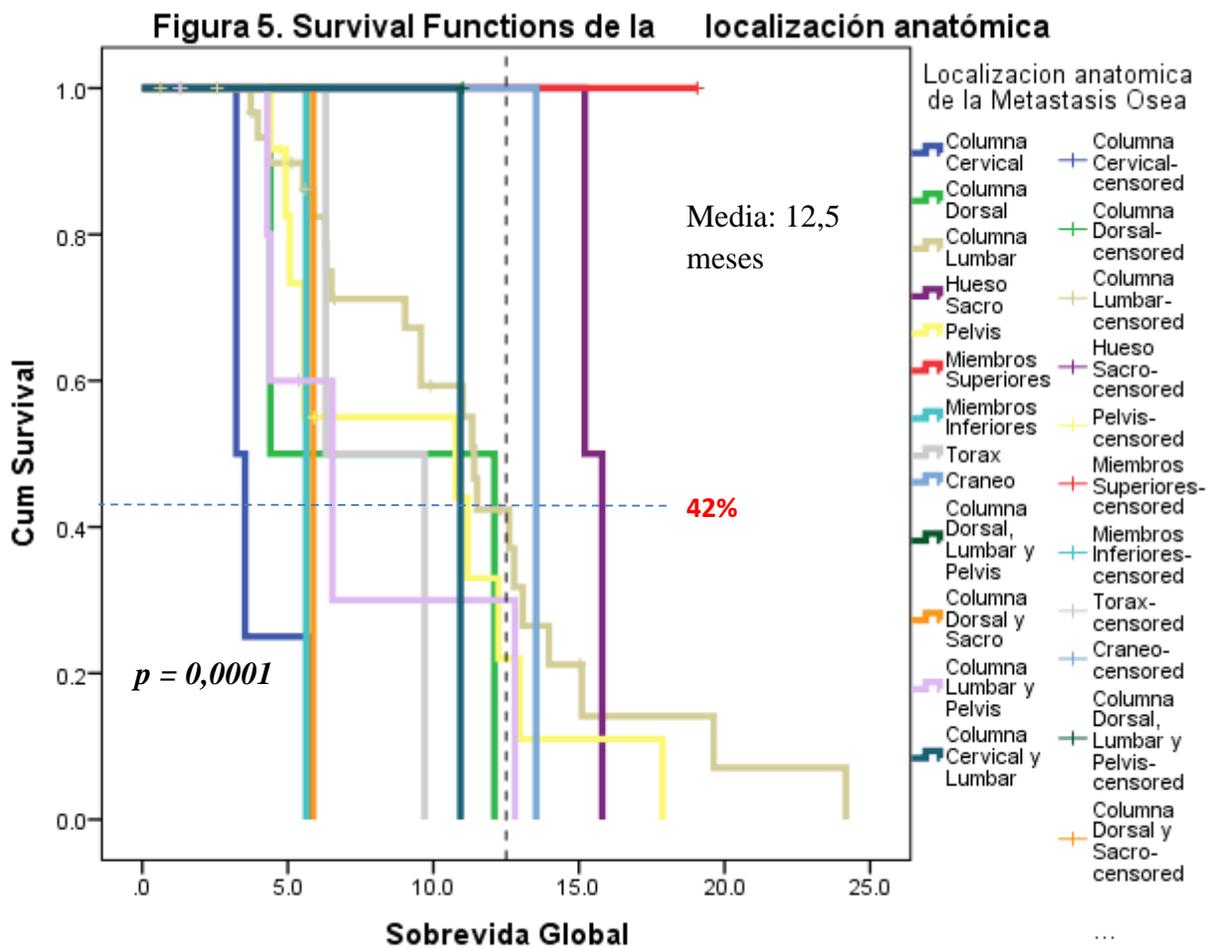


9.5.5 Índice de sobrevida global en función de la localización anatómica de la metástasis ósea.

La figura 5, representa los resultados de la Prueba de Sobrevida o de Kaplan-Meier, en función de la localización anatómica de la metástasis ósea. En estos resultados, se puede observar que:

La prueba de Sobrevida o de Kaplan-Meier para el tumor primario, aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.0001$, el cual es menor que el nivel de significación $\alpha = 0.05$, lo que indica que existen diferencias significativas en las curvas de sobrevidas para la localización anatómica de la metástasis ósea.

La metástasis a Columna Cervical y cráneo presentan las curvas de sobrevida que decrecen más rápido en comparación a la columna dorsal, pelvis, columna lumbar, hueso sacro y miembros superiores, alcanzando a los 6 meses un índice de sobrevida del 2%. Así mismo, se puede observar que la columna dorsal, pelvis, columna lumbar, hueso sacro y miembros superiores, en período de 12,5 meses tienen mayor índice de sobrevida global alcanzando el 3%, 42%, 43% y 98% respectivamente (figura 5), con un promedio de sobrevida de 10 y 12 meses respectivamente. No obstante, también se observa que a partir de los 12,5 meses existe una mayor sobrevida para la columna lumbar.



X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

“La radioterapia paliativa en pacientes oncológicos con MO, tiene como objetivo el control de síntomas, mejorar la calidad de vida, promover la remisión y control tumoral del volumen anatómico seleccionado a irradiar; no es curar y quienes presentan esta entidad, el pronóstico de supervivencia y calidad de vida se ve afectada”.²⁸

En comparación con el estudio publicado por Soto F et al,²⁸ en nuestro estudio, la mayor incidencia de casos se observó en el sexo masculino, con una edad de debut de MO a los 58 años; resultados que son diferentes a los reportados por el Dr. Soto y la literatura internacional. (Ver cuadro 2)

El síntoma más común presentado por los pacientes oncológicos antes del diagnóstico de MO, fue el dolor, seguido por la anemia y fractura patológica. Estos resultados coinciden con los reportados por Soto, Coleman y Chow et al^{7, 10, 28} En cuanto al manejo sintomático del dolor oncológico por MO, en su mayoría estuvo basado en la escala analgésica de la OMS (manejo farmacológico del dolor y de cuidados paliativos), siendo más utilizados los opioides débiles y antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, para el control del dolor, solo en el 1% de los casos se hizo uso de opioides fuertes como la morfina inyectable; resultados que son semejantes a los reportados por Soto F et al²⁸ y distintos a los de Berterame y Palacios et al^{17, 18, 20}, que reportan usos de morfina inyectada o subcutánea y oral, en el orden del 24% y 28% de los casos. Por lo que coincidimos con lo descrito por el Dr. Soto, que reporta que el 97% de los pacientes oncológicos carece de accesibilidad a un opioide fuerte para el manejo y control de su dolor y lo reportados por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) en su informe anual 2013,^{19, 28} en donde afirman que en los países en vías de desarrollo el 99% de los pacientes oncológicos mueren sin tener acceso a un tratamiento adecuado del dolor. (Ver cuadro 2).

En nuestro estudio, el cáncer de próstata (31%), mama (25%), melanoma (11%), pulmón (10%) y riñón (10%) fueron los más comunes, seguida del CaCu (8%) y tiroides (1%). Estos resultados son diferentes a los reportados por Soto, Coleman, Hansen, Svensson y Lutz et al^{3,5,6,10,28}, en donde la mayor prevalencia de metástasis óseas por patologías se observa en el

cáncer de mama (70%), próstata (60%), riñón (12-18%), tiroides (4-13%) y pulmón (10%). (Ver tabla 4)

En cuanto al sitio santuario de MO, resultados similares a los nuestros, fueron reportados por la literatura nacional e internacional,^{14, 15, 16,28} siendo la más frecuente la columna lumbar, región pélvica, columna cervical y más de tres sitios anatómicos. (Ver tabla 5)

La radioterapia externa paliativa más utilizada fue la planificación 3D en el 93% de los casos, siendo el esquema hipo-fraccionado de 8Gy en dosis única el más utilizado, con una alta frecuencia de más de tres cursos de RTP por cada paciente y oportunidades de inicio menos de 8 horas; resultados que discrepan con los reportados por Soto F, et al²⁸ y similares a los de Lutz S, et al⁶, en cuanto al uso de técnica, sistema y tipos de planificación en 3D. (Ver tabla 6 y 7).

En cuanto a los índices de sobrevida, según estadios clínicos (EC), se observó que el estadio clínico III y NECP, presentaron el mejor índice de sobrevida global post RTP, con medias de SV de 12,5 meses respectivamente; estos resultados según la razón de verosimilitudes de Chi Cuadrado no fueron estadísticamente significativos ($p > 0.062$ para $\alpha = 0.05$). No obstante, según el tumor primario, el cáncer de mama, próstata y pulmón, presentaron los mejores índices de SV; resultados que estadísticamente no son significativos ($p > 0.337$ para $\alpha = 0.05$) y equiparables a los reportados en la literatura nacional e internacional^{1, 2, 3, 5, 6, 7, 28} (Ver figura 3 y 4).

En cuanto a la localización anatómica de la MO, resultados similares fueron obtenidos a los reportados por Soto, Coleman y Gottwald et al ^{10, 15, 28}, en donde el número lesiones óseas y sitios metastásicos son un factor pronóstico en la supervivencia de los pacientes oncológicos; y que, en nuestro estudio, estos resultados son estadísticamente significativos ($p < 0.0001$ para $\alpha = 0.05$). (Ver figura 5)

Tomando como directriz central los resultados de nuestro estudio, evidencia científica nacional e internacional sobre pacientes oncológicos con metástasis óseas; coincidimos con la recomendaciones propuestas por el Dr. Soto, en que todo paciente “con metástasis ósea única y IK >75%, la dosis de RTP recomendada es de 30 Gy (diez sesiones de 3 Gy c/u), en pacientes con metástasis ósea única, IK entre 50-75% se recomienda dosis total de 20 Gy

(cinco sesiones de 4 Gy c/u) y en pacientes con múltiples metástasis óseas, IK <50% se recomienda una dosis única de 8 Gy”.²⁸

XI. CONCLUSIONES

Con el objetivo de responder los objetivos definidos en el presente estudio y fundamentados en los resultados obtenidos en el mismo, sobre situación actual del manejo radioterapéutico paliativo de los pacientes oncológicos con metástasis óseas que fueron tratados con Cobalto⁶⁰ en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, durante el periodo de enero a diciembre 2018, se procede a concluir:

1. Se observó una mayor incidencia de casos, en el sexo masculino; con una mediana de presentación de las metástasis óseas a los 54 años.
2. Las patologías Oncológicas más frecuentes que causaron metástasis óseas fueron el Ca. Próstata, Mama, Melanoma y Pulmón; siendo el sitio santuario de metástasis la columna lumbar y pelvis.
3. La Radioterapia Externa paliativa más utilizada fue la planificación en 3D, con esquema hipo-fraccionado de 8Gy en dosis única.
4. El 88% de los casos de pacientes con MO, recibieron RTP en menos de 24 horas.
5. El índice de sobrevida global de pacientes con metástasis óseas post RT paliativa según localización anatómica de la lesión, es del 42% a los 12,5 meses (estadísticamente significativa) y la sobrevida acumulada a 5 años, es del 4 % a los 11 meses respectivamente.

XII. RECOMENDACIONES

1. Realizar un manejo multidisciplinario de los pacientes Oncológicos y de Cuidados Paliativos.
2. Establecer unidades de cuidados paliativos desde los Hospitales, SILAIS, Centros de Salud, Comunidad y Familias.
3. Preparación de RRHH en cuidados paliativos (Médicos, Enfermeras, Psicólogas, Trabajos Social, Red Comunitaria, Etc.).
4. Actualizar la lista básica de medicamentos del MINSA, con medicamentos básicos para el manejo de pacientes oncológicos y de cuidados paliativos.
5. Realizar análisis y estudios epidemiológicos sobre la incidencia de Metástasis por cada patología.
6. Aumentar el número de equipos avanzados y servicios de RT en todo el país.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Bone, Guidelines Version 1.2018.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Palliative Care, Guidelines Version 1.2018.
3. Hansen E M.D, et al. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology 2010. 2nd Edition. Capítulo # 42. Palliation. pag: 680.
4. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Randomized Trial of Short-Course versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Vertebral Bone Metastases: A Retrospective Analysis of RTOG 97-14. *J Clin Oncol* 2009; 27:7s. ASCO 2009, abstract.
5. Svensson E, et al. Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study, *BMJ Open* 2017; 7: e016022. doi:10.1136 / bmjopen-2017-016022.
6. Lutz S M.D, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 79, No. 4, pp. 965–976, 2011. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026
7. Chow E, Harris K, et al. Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: a Systematic Review. *J Clin Oncol* 2007; 25:1423-1436.
8. Ibrahim T, Mercatali L, Amadori D. Bone and cancer: the osteoncology. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013; 10:121–3.
9. Brodowicz T, O'Byrne K, Manegold C. Bone matters in lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23:2215–22.
10. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat* 2001; Rev 27: 165–176.
11. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6243s–9.
12. Yong M, Jensen AÖ, Jacobsen JB, et al. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129:495–503.

13. Drzymalski DM, Oh WK, Werner L, et al. Predictors of survival in patients with prostate cancer and spinal metastasis. Presented at the 2009 Joint Spine Section Meeting. Clinical article. *J Neurosurg Spine* 2010; 13:789–94.
14. Yuasa T, Urakami S, Yamamoto S, et al. Treatment outcome and prognostic factors in renal cell cancer patients with bone metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28:405–11.
15. Gottwald L, Dukowicz A, Piekarski J, et al. Bone metastases from gynaecological epithelial cancers. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32:81–6.
16. Lobos M, et al. Sobrevida de pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea. *Rev Chil Cir.* Vol 65 - Nº 6, diciembre 2013; pág. 489-494.
17. Berterame S, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet* 2016; 387: 1644–56.
18. International Narcotics Control Board (INCB). Statistical information on narcotic drugs 2012. Estimated World Requirements for 2012 and Statistics for 2010.1 / 187
19. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Naciones Unidas. Informe 2012. (E/INCB/2012/1).
20. Palacios C, et al. Consumo de opioides en el Instituto Nacional de Cancerología, México (INCAN) 2012. Trabajo de Investigación Clínica.
21. Ferreira I, et al. Problems with use of composite endpoints in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007. doi: 10.1136/bmj.39136.682083.AE.
22. Pedroza P, M.E. y Dicoyskiy R., L.M. 2006. Sistema de Análisis Estadístico, con SPSS. Primera Edición. INTA / IICA. 139 p.
23. Pedroza, M. (2016). Metodología de la Investigación. La Organización y Diseño de la Investigación Científica. Managua, Nicaragua. Conferencia del Programa de Doctorado Gestión y Calidad de la Investigación Científica, DOGCINV. FAREM-Estelí. UNAN-Managua. 31 p.
24. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer.* 2005; 75:353.
25. Ministerio de Salud de Nicaragua (MINSa). Oficina Nacional de Estadísticas. Mapa de padecimiento de Salud de Nicaragua 2016-2017.
26. Ministerio de Salud de Nicaragua, Registro del Cáncer del Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, (REGCAN₄-CNR), 2017.

27. Agencia Internacional para la investigación sobre el cáncer (GLOBOCAN) 2018. Estimate Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Disponible en: <http://www.globocan.iare.fr/faetsheet.asp>.
28. Soto F, et al. Metástasis óseas y radioterapia paliativa en pacientes oncológicos tratados en el Centro Nacional de Radioterapia “Nora Astorga”, 2012-2017.
29. Candice Johnstone, MD, MPH, Handbook of Palliative Radiation Therapy 2017