

Manual sobre el tratamiento de las **Metástasis Óseas**



Dr. Antoni Fraguas Castany



BARCELONA
Rambla del Celler 117-119. 08172 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

MADRID
Calle Cronos, 24 - bloque 1, bajo E14 - 28037 Madrid

MÉXICO D.F.
Guanajuato, 100, Piso 2 Col. Roma Norte. 06700 México D.F.

BOGOTÁ
Calle 90 nº 16-18, 5ª planta. Bogotá D.C. Colombia

2014. Todos los derechos reservados.

ÍNDICE

Prólogo.....	5
<i>Dr. Antoni Fraguas i Castany</i>	
Introducción.....	6
<i>Dr. Antoni Fraguas i Castany</i>	
Patogénesis y patofisiología.....	12
<i>Andrea Fraguas García</i>	
Fases del proceso metastásico.....	13
Las metástasis osteoblásticas.....	16
Diagnóstico.....	20
Generalidades.....	21
Analítica.....	23
<i>Dra. Mónica Isart Rueda</i>	
Imaginería.....	25
<i>Dr. Romà Vidal Pérez</i>	
Diagnóstico de las metástasis óseas mediante técnicas de medicina nuclear.....	31
<i>Dra. Glòria Moragas Freixas</i>	
Anatomía patológica.....	40
Indicaciones y técnicas de biopsia en tumores.....	41
<i>Dr. Josep Anton Laucirica Alaber</i>	
Metástasis óseas: rol de la anatomía patológica.....	45
<i>Dra. Flavia Guzmán Pineda, Dr. Carles Miquel Llebaria Puig</i>	
Tratamiento.....	51
Ortopédico y quirúrgico.....	52
<i>Dr. Antoni Fraguas i Castany</i>	
Generalidades.....	52
Ortopédico.....	53
Percutáneo.....	53
1. Técnicas de termoablación para el tratamiento de tumores óseos.....	53
<i>Dr. Francesc Fàbrega Roca</i>	
2. Cementación percutánea.....	55
3. Cementación y termoablación combinada (crioterapia o radiofrecuencia).....	56
Quirúrgico.....	56
Fracturas patológicas.....	60
<i>Dr. Osvaldo Gómez Sosa</i>	

<i>Técnicas según las zonas corporales</i>	64
<i>Dr. Antoni Fraguas i Castany</i>	
<i>Pelvis-acetábulo</i>	64
<i>Lesiones de cabeza y cuello de fémur</i>	66
<i>Lesiones pertrocantericas</i>	67
<i>Lesiones subtrocantéricas</i>	68
<i>Diáfisis femoral</i>	70
<i>Supracondílea</i>	73
<i>Tibia</i>	73
<i>Lesiones del húmero</i>	75
<i>Lesiones de la columna</i>	77
<i>Dr. Lluís Aguilar Fernández, Dr. Joan Bagó Granell</i>	
<i>Extras</i>	86
<i>Casos clínicos</i>	87
Tratamiento médico	90
<i>Tratamiento médico de las metástasis óseas</i>	90
<i>Dr. Josep Buxó Costa</i>	
<i>Hipercalcemia</i>	93
<i>Dra. Marta Suárez Pérez</i>	
Tratamiento radioterápico	103
<i>Papel de la radioterapia en el tratamiento de las metástasis óseas</i>	103
<i>Dr. José Ignacio Toscas Vígara, Dra. Sandra Jorcano Picart</i>	
Otros aspectos terapéuticos	111
<i>Manejo del dolor óseo metastásico</i>	111
<i>Dr. José Correa, Dr. Carlos Nebreda, Dr. Luis Aliaga Font</i>	
<i>Aspectos psicológicos de la enfermedad diseminada con metástasis óseas</i>	118
<i>Dra. Eva Juan Linares</i>	
<i>Metástasis óseas y nutrición</i>	120
<i>Dra. Raquel Nogués Boqueras</i>	
<i>Papel de la fisioterapia en el paciente oncológico</i>	128
<i>Dr. Ricard Tutusaus Homs, Vanessa Bayo Tallón, M. Sánchez Padilla, J. Esquirol Causa</i>	
Medidas de soporte al paciente	155
<i>Intervenciones económicas</i>	156
<i>Srta. Marta Sierra</i>	
<i>Atención domiciliaria: personal, tareas domiciliarias</i>	157
<i>Srta. Marta Sierra</i>	
<i>Equipamientos: aparatos ortopédicos</i>	161
<i>Georgina Arbós</i>	

PRÒLEG

Dr. Antoni Fraguas i Castany

Centro Médico Teknon
Barcelona

Encara que acabem els nostres coneixements, no tinguem més habilitats tècniques i ja no tinguem altres aparells o substàncies que oferir, sempre mantindrem la possibilitat d'alentar, acompanyar i donar la mà al nostre pacient en el difícil camí de controlar la vida desbocada en forma de tumor metastàtic que aboca molts cops en un desenllaç amarg i dolorós. Pobre d'aquell metge que no pugui donar la mà fins l'últim alè al seu pacient.

PRÓLOGO

Dr. Antoni Fraguas i Castany

Centro Médico Teknon
Barcelona

Aunque acabemos con nuestros conocimientos, no tengamos más habilidades técnicas ni otros aparatos o sustancias que ofrecer, siempre mantendremos la posibilidad de alentar, acompañar y dar la mano a nuestro paciente en el difícil camino de controlar la vida desbocada en forma de tumor metastático que desemboca muchas veces en un desenlace amargo y doloroso. Pobre de aquel médico que no pueda dar la mano a su paciente hasta su último aliento.

INTRODUCCIÓN

Antoni Fraguas i Castany

Definición

El problema de las Metástasis Óseas (MO) se conoce como la aparición de uno o más focos morbosos en tejido óseo, secundarios a uno primitivo no contiguo. Dicho de otra forma: la metástasis es una diseminación directa de un cáncer primario a los tejidos y/o nódulos linfáticos próximos; la metástasis ósea es la diseminación al tejido óseo. La metástasis es un marcador que nos ayudará a diferenciar un tumor maligno de uno benigno, ya que su presencia apunta siempre a un desarrollo virulento del tumor primario. Es el último paso del ciclo de un tumor y es la que va a causar más fracasos terapéuticos y la mayoría de muertes por cáncer.

Detrás de esta definición se esconde un problema creciente y clínicamente demandante que se entenderá mejor al observar y valorar los siguientes datos:

- Según la Sociedad Española de Oncología Médica, 220.000 personas serán diagnosticadas de cáncer en el año 2015 en España y aproximadamente el 50% acabarán desarrollando enfermedad metastásica ósea. Dicha cifra se eleva entre un 70%-85% si atendemos a las necropsias ya que muchas de dichas metástasis pueden ser silentes.
- El 15-20% de los pacientes con metástasis por algún tumor efectuarán MO detectables durante la vida.
- La MO es la tercera localización de la patología metastásica de origen carcinomatoso o sarcomatoso después de las metástasis pulmonares y hepáticas.
- El 80% de las MO son producidas por las neoplasias de mama, pulmón y próstata. Al mejorar los tratamientos de dichas neoplasias primarias, aumenta la supervivencia y, por tanto, también el tiempo para desarrollar metástasis.
- La metástasis ósea es el primer tumor óseo.
- Entre el 10-30% de los pacientes con MO sufrirán una fractura de hueso largo que precisará tratamiento quirúrgico.
- Hasta un 60% de las pacientes con cáncer de mama diseminado presentan afectación radiológica de metástasis óseas.

En los últimos 20 años se han alcanzado grandes progresos en materia de oncología, biología molecular ligada a la patogénesis, laboratorio, farmacología, cirugía, imaginería y tratamientos relacionados con los tumores malignos; pero, a pesar de todo, las metástasis siguen siendo un problema mayor en el manejo de estos complejos pacientes. Ciertamente, la mayoría de cánceres metastásicos son considerados incurables.

Como vemos, la cantidad de metástasis óseas que se producen va en aumento y el paciente se encuentra en progresión agresiva de su enfermedad de base tumoral. Por todo ello ya nos damos cuenta que nuestra intervención será normalmente a petición de otros especialistas que están tratando al paciente: oncólogos, hematólogos, neumólogos, urólogos, especialistas en dolor, etc. que, al aparecer la MO, solicitan nuestra colaboración. Pocas veces el paciente recalará en la consulta del traumatólogo ortopeda con un problema de metástasis como primera manifestación de su enfermedad neoplásica. Igualmente, por nuestra parte, habremos de integrarnos en un equipo de tratamiento multidisciplinar donde las sesiones clínicas y protocolos serán decisivos a la hora de determinar el orden de actuación de cada especialista en cada caso.

Clínica básica

- Puede ser indoloro en sus primeras fases (del 30 al 50%).
- Dolor.
- Masa.
- Inflamación.
- Compresión neurológica medular o radicular.
- Fractura patológica. Afectación de la función estructural del hueso.
- Compromiso hematopoyético. Afectación de la función hematopoyética del hueso.
- Hipercalcemia e insuficiencia renal por alteración de la función de control del balance mineral del hueso.

No hay que olvidar que estas manifestaciones se producen normalmente en el contexto de pacientes diagnosticados de enfermedad neoplásica y que ello nos exige establecer unos objetivos en el tratamiento, distintos de la población sana o de los tumores primarios óseos. Es fundamental la valoración del estado general del paciente con su índice de Karnofsky para establecer el mejor tratamiento en cada caso y en cada momento de la enfermedad.

Objetivos del tratamiento

En líneas generales los objetivos son:

- Alivio del dolor.
- Preservación o restauración de la función.
- Estabilización del esqueleto (recalcificación y prevención de las fracturas patológicas).
- Control local de la enfermedad.

Como se desprende de las manifestaciones clínicas, el dolor será el primero de los síntomas y quizás uno de los mayores problemas a controlar por distintos especialistas (radioterapeutas, clínica del dolor o traumatólogos), por ello su control es el principal objetivo del tratamiento ya que se pretende siempre dar la mayor calidad de vida al paciente neoplásico dentro de los innumerables tratamientos que debe soportar hasta la curación de la enfermedad si es posible o hasta el fallecimiento del paciente.

En términos generales, el paciente metastásico es una persona alrededor de los 55 años pero no se puede descartar ninguna edad. Dicha edad también nos puede orientar al tumor primario que produce la MO.

Edad

Habida cuenta de la edad de las neoplasias primarias principales (próstata y mama), el 70% de metástasis ocurren entre la 5ª y 7ª décadas de la vida.

Origen por edades

- Niños: neuroblastomas, leucemias o sarcoma de Ewing.
- Adolescentes: linfomas.
- Adultos: mama, próstata, pulmón, tiroides o riñón.

Cuando el origen del tumor primario es desconocido hay que pensar en un posible origen en pulmón y riñón. Otros posibles orígenes primarios son tiroides, hígado, tracto gastrointestinal y vejiga urinaria.

Sexo

Dentro de los adultos está publicada una ligera predominancia de mujeres sobre hombres (60/40), posiblemente por la incidencia de los tumores de mama.

Frecuencia

La frecuencia de metástasis óseas producidas por las distintas neoplasias es:

- Mama entre el 50 y el 85%.
- Próstata entre el 33 y el 85%.
- Tiroides entre el 30 y el 60%.
- Pulmón entre el 30 y el 65%.

Localización

La localización normalmente es:

- Más frecuente en el esqueleto axial, raquis y pelvis, en más de un 70%.

Ello es debido al “sistema venoso vertebral de Batson”, red venosa de paredes finas intercomunicadas y de baja presión dispuesta a modo de sistema longitudinal desde el cráneo al sacro, con distribución segmen-

taria en cada vértebra, sin válvulas que permite el embolismo retrógrado en conexión con determinados órganos (mama, próstata, pulmones, riñones y tiroides) y en conexión con huesos largos proximales.

- Dentro de la columna, un 70% de metástasis serán en segmento dorsal.
- Metáfisis proximal de huesos largos.
- Extremidades. Hay que buscar un tumor primario pulmonar o tiroideo.
- Raras por debajo de codo y rodilla. Pulmón.

El número

- Normalmente múltiples.
- Si son únicas hay que buscar origen renal o neuroblastoma.

Forma radiológica de presentación

- Mixta: mama.
- Lítica: mieloma, pulmón, tiroides, riñón y mama.
- Blástica: típica de próstata, carcinoide, pulmón (célula pequeña) y mama.

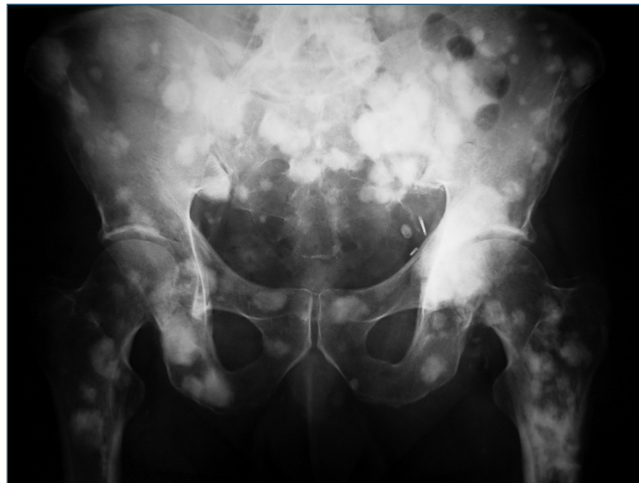


Figura 1. Para ilustrar que lo más frecuente no siempre es lo que sucede, vemos lesiones blásticas múltiples en una neoplasia de vejiga urinaria. Al no coexistir con lesiones líticas no existe un peligro aumentado de fractura. En caso de osteosíntesis de este tipo de hueso puede ser muy difícil hacer progresar las brocas a causa de la dureza del hueso pétreo.

Supervivencia

La supervivencia media de un paciente con metástasis óseas es muy variable y, sobre todo, dependerá del tumor primario:

- Próstata 4 años.
- Mama entre 2-3 años pero en aquellos pacientes seleccionados con sólo metástasis óseas puede llegar a 4 años según el tipo histológico y ganglios negativos.
- Tiroides 4 años.
- Riñón 1 año.
- Vejiga urinaria 9 meses.
- Pulmón 7 meses.
- Melanoma menos de 6 meses.

Vemos como la supervivencia media ha ido en aumento gracias la mejoría global de los tratamientos. En las décadas entre los 60-80 la supervivencia media, después de la primera fractura patológica, era de 7 meses.

En las últimas décadas varios autores publican una supervivencia media entre los 12 y los 19 meses. Actualmente se pueden obtener aún mejores cifras y, especialmente, si analizamos dicha supervivencia por estirpes tumorales.

En el seguimiento del paciente con metástasis hay que tener en cuenta:

- La evolución del tumor primario. Debemos tener contacto directo con el oncólogo.
- La aparición de hipercalcemia. Debemos estar atentos a las manifestaciones clínicas y efectuar analíticas seriadas ante la mínima sospecha.
- Control de la aparición de fracturas patológicas y/o variaciones en los dolores óseos.
- Control de la aparición de compresiones medulares.

Pacientes de pronóstico vital entre 2 y 4 meses: se debe valorar la evolución del dolor de forma prioritaria y no demorar ningún posible tratamiento para aliviarlo.

Si el pronóstico es superior a los 4 meses, el seguimiento radiológico y/o gammagráfico es mandatorio para evitar las complicaciones típicas que conllevan una grave pérdida de calidad de vida en los pacientes.

El pronóstico desfavorable está ligado a:

- La agresividad del tumor primario.
- Poca efectividad del tratamiento primario con un periodo corto sin recurrencia.
- Lesiones óseas múltiples.
- Lesiones líticas agresivas sin esclerosis o formación de hueso.
- Otras metástasis orgánicas (sobre todo hígado).
- Gran volumen tumoral global.
- Mal estado general.

Bibliografía

1. Sim FH. Diagnosis and management of metastatic bone disease. Ed. Raven Press 1988.
2. Habermann ET, Sachs R, Stern RE, Hirsh DM and Aderson WJ Jr. The pathology and treatment of metastatic disease of the femur. *Clin Orthop* 1982, 169:70-82.
3. Beals RK, Lawrton GD and Snell WE. Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer. *Cancer* 1971, 28: 1350.
4. Jaffe HL. Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Philadelphia, Lea & Febiger, 1958.
5. Sherry HS, Levy RN and Siffert RS. Metastatic disease of bone in orthopedic surgery. *Clin Orthop* 1982, 169: 44-52.
6. Jaffe HL. Cited in Campbell CJ. Palliation of metastatic bone disease. In: Hickey RC (ed): Palliative care of the cancer patient. Boston, Little Brown, 1967, pp 313-340.
7. Campanacci M. Bone metastasis from carcinoma. In: Campanacci M (ed), Bone and soft tissues tumours.
8. Murray RO, Jacobson HG, Stoker DJ. The radiology of skeletal disorders. Ed. Churchill Livingstone, pag 458.
9. Galasko CS. Pathological fractures secondary to metastatic cancer. *J R Coll Surg Edinb.* 1974 Nov;19(6):351-62.
10. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, Johnston JO, Dick HM and Gristina AG. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures: experience with three hundred and seventy-five cases. *J Bone Joint Surg. (Am)* 1976, 58: 1047-1055.
11. Koskinen EV, Nieminen, RA. Surgical treatment of metastatic pathological fractures of major long bones. *Acta Orthop Scand* 1973, 44: 539-549.

12. Parrish FF and Murray JA. Surgical treatment for secondary neoplastic fractures: a retrospective study of ninety-six patients. *J Bone Joint Surg. (Am)* 1970, 52: 665-686.
13. Pérez CA, Bradfield JS and Morgan HC. Management of pathologic fractures. *Cancer* 1972, 29: 684-693.
14. Vicent S. An Sist. Sanit Navar 2006, Vol.29.
15. Drzymalski DM, Oh WK, Werner L, Regan MM, Kantoff P, Tuli S. Predictors of survival in patients with prostate cancer and spinal metastasis. *J Neurosurg Spine*. 2010 Dec;13(6):789-94.
16. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2010 Nov 16. [Epub ahead of print]
17. Coleman RE. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:165-176.
18. Chiappori A *et al*. *Oncology*. 2005;68:382-390.
19. Harrington KD. The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. *J Bone Joint Surg. (Am)* 1981, 63: 653-664.
20. Harrington KD, Sim FH, Enis JH, Johnston JO, Dick HM and Gristina AG. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures. Experience with three hundred and seventy-five cases. *J Bone and Joint Surg*. 58A 1047-1055. Dec 1976.
21. Mc Kenna RJ. Bone metastasis; rehabilitation. Read at the bone metastasis workshop. U.S.C. Comprehensive Cancer Center. Sep 21 1979.
22. Habermann ET, Sachs R, Stern RE, Hirsh DM and Aderson WJ Jr. The pathology and treatment of metastatic disease of the femur. *Clin Orthop* 1982, 169:70-82.
23. Sugarbaker PH, Malawer MM. Cirugía del cáncer músculo esquelético: principios y técnicas. Ed. Mosby / Doyma libros 380-381.

PATOGÉNESIS Y PATOFISIOLOGÍA

Andrea Fraguas García

La invasión de una célula metastásica se considera una vez que ésta ha conseguido atravesar la membrana basal de dicho tejido.

Las metástasis óseas son comunes cuando la enfermedad está avanzada y se asocian particularmente al carcinoma de mama y próstata, mieloma maligno, ciertos linfomas y cáncer de tiroides, pulmones y renal. Son los tumores llamados osteofílicos. Un 30% de los tumores malignos se presentarán con metástasis óseas y se calcula que un 30% más las tienen en su presentación pero que se manifestarán posteriormente.

Ya en 1838 Robert Conswell sugiere que las metástasis se diseminan del cáncer principal vía la circulación sanguínea. Hoy día sabemos que las principales vías de diseminación del cáncer son:

1. Vía sanguínea. Sobre todo es importante en los sarcomas, pero también de relevancia en carcinomas y tumores hematopoyéticos.
2. Vía linfática. Sobre todo es importante en carcinomas. Parece que algunos tumores producen factores linfangiogénicos que facilitarán más aun la diseminación en esta vía. Una vez alcanzado el torrente linfático las células tumorales pueden:
 - Adherirse al seno del ganglio. Algunas células tumorales manifiestan moléculas que aumentan esta capacidad.
 - Sucumbir a las defensas del cuerpo.
 - Dejar el ganglio vía linfática eferente.

El desarrollo de un tumor maligno y las metástasis, está regulado de la misma forma que el desarrollo y la reparación de un tejido sano. Este proceso debe coordinarse a la perfección para poder mantener el orden, la integridad y la función del tejido. Es su incoordinación la que hace que la proliferación sea anárquica y es la base de los tumores malignos y la metástasis.

Estos procesos están mediados por una variedad de factores que estimulan o reprimen la expresión de ciertos genes, llamados factores de crecimiento. Estos factores van a enlazarse con un receptor celular y así inducir una cascada de reacciones dentro de la célula que culmina generalmente en la mitosis. El término factor de crecimiento está mal utilizado ya que estos no sólo inducen el crecimiento celular, sino que también afectan al estatus de diferenciación celular, organización del citoesqueleto, movilidad y otras funciones celulares.

Así, vemos como:

- Las MMP (matrix metaloproteinasas) son responsables de la destrucción colágena y con ello de la invasión y angiogénesis. Activan también al VEGF (*vascular endothelial growth factor*) y liberan factores quimiotácticos.
- El TIMPs (inhibidor tisular de la metaloproteinasa) también es potenciador del crecimiento celular y de la angiogénesis.
- La urokinasa (uPA) y tPA (*tissue type plasminogen activator*). Son activadoras de la MMP y también de la migración celular.
- PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*) es el antagonista natural de la uPA y tPA. Controla la proteólisis y la formación de vasos pero a concentraciones fisiológicas es promotor de la angiogénesis y a dosis altas se muestra antiangiogénico.

El proceso por el cual una célula maligna llega a un hueso y desarrolla una metástasis es un proceso complejo y multifactorial que implica la manifestación coordinada de múltiples genes que pueden variar según el tumor primario.

Fases del proceso metastásico

Para que una célula tumoral pueda llegar a desarrollar una metástasis ósea debe conseguir superar una serie de fases que son:

1. Liberarse del tumor primitivo gracias a la pérdida de capacidad de adherencia a las membranas basales y a la matriz extracelular. Ello les permite separarse del tumor primario y tejidos cercanos y ganar así la circulación. A ello se une la falta de expresión de las integrinas (PI3 kinasa) que efectúan el trabajo de aumentar

la adhesividad. Dentro de un tumor, la población celular es heterogénea, la mayoría no consiguen separarse del tumor primario ni sobrevivir en el torrente sanguíneo.

2. Ganar el acceso hacia el torrente vascular o linfático (angiogénesis, o invasión directa de venas mayores) gracias a:
 - Migración celular y motilidad mediada por múltiples factores “de crecimiento”, como el EPF (*epidermal growth factor*) o el PDGF (*platelet-derives growth factor*).
 - Las propiedades proteolíticas de las MMP que diluirán la membrana basal para así entrar en el torrente sanguíneo y poder tener un acceso más fácil al tejido deseado.

Todos estos factores están normalmente implicados en la reparación y remodelado fisiológico de tejidos pero en este caso anormalmente regulado.

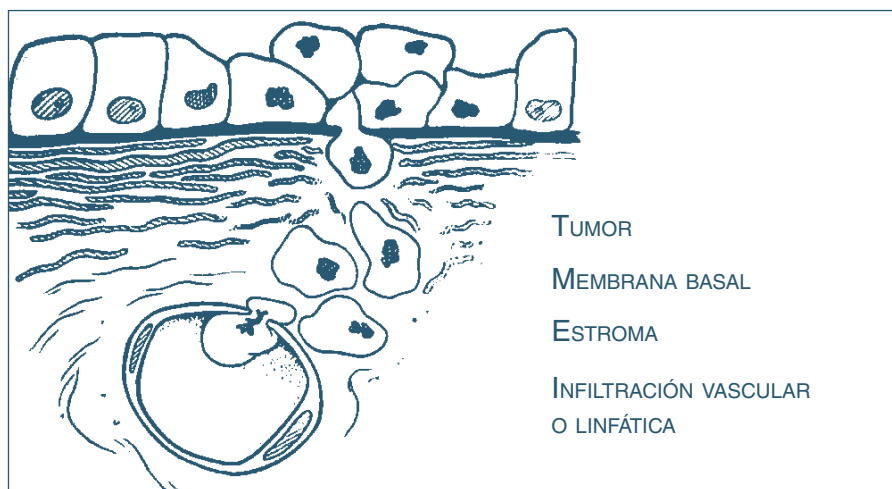


Figura 1. Una vez ganado el torrente linfático o sanguíneo la célula tumoral debe salir del mismo y crecer en algún lugar donde se den las condiciones necesarias para ello.

3. Una vez ganado el torrente linfático o sanguíneo la célula tumoral debe salir del mismo y crecer en algún lugar donde se den las condiciones necesarias para ello (Figura 1). También aquí juegan un papel importante las propiedades proteolíticas (MMP) pero parece que también juega un papel determinante la capacidad de trombogénesis y crecimiento intravascular o intralinfático del tumor hasta romper la membrana basal y poder alcanzar el tejido diana.

También aquí las integrinas facilitan la adhesividad a las matrices extracelulares y otras células permitiendo salir del torrente circulatorio. La integrina $\alpha v \beta 3$ se expresa en altos niveles en las células óseas del cáncer de mama y permite al tumor metastatizar en el hueso gracias a la propiedad de unirse a proteínas óseas como la sialoproteína o la vitronectina o el colágeno tipo 1. Esta integrina podría tener valor pronóstico en predecir la progresión metastásica ósea.

4. Sobrevivir en el lugar de implantación invadiendo y alterando la respuesta inmunológica normal del tejido huésped (teoría de la semilla y el sustrato). La MO inicia en la médula ósea y después afecta al córtex, debido a factores mecánicos de la circulación de la sangre en los capilares. Ello hace más difícil la interpretación radiológica de los estadios primeros de la afectación metastásica ósea. Los lugares distantes más comunes dentro del esqueleto son: columna, pelvis, fémur y húmero. El plexo de Batson, carente de válvulas alrededor de la columna vertebral, permite la circulación retrógrada de sangre. Esto comporta que al menos el 60% de las MO se ubiquen en la columna.

Lo normal es que la metástasis tenga lugar en el primer lecho capilar o ganglio linfático encontrado. Así los sarcomas alcanzan primero los pulmones, los carcinomas de colon alcanzan el hígado y los tumores de mama alcanzan el ganglio centinela; pero existen ciertas localizaciones atípicas:

Cáncer bronquial	Glándulas suprarrenales
Cáncer ductal de mama	Hígado
Cáncer lobulillar de mama	Siembra peritoneal
Mama	Hueso, ovario
Pulmón	Cerebro
Melanoma ocular	Hígado
Próstata	Hueso

Ello es debido a distintos factores y combinaciones, entre ellos:

- a. Adhesión selectiva de las células tumorales a distintos endotelios. Probado en la próstata para el endotelio de la médula ósea.
 - b. Quimiotaxis según receptores tumorales y tisulares. Por ejemplo, carcinoma de mama CXCR4 ++ actuando sobre los receptores tisulares CXCL12 o CCL21 presentes en ganglios, pulmón, hígado y hueso donde más metastatiza esta neoplasia; dicho receptor actúa aumentando la formación de pseudópodos.
 - c. Factores de crecimiento local:
 - Interactuando con receptores tumorales. Por ejemplo, carcinoma de colon con EGFR ++ actuando con su ligando en el hígado TGF α .
 - Modificando el entorno local potenciando el crecimiento (un ejemplo: tumor de pulmón expresando PTH-like (PTHrP) activando osteoclastos y metástasis en hueso).
 - Factores inhibidores. Hay tejidos que contienen potentes inhibidores de la invasión y angiogénesis como el cartílago (TIMPs: inhibidor tisular de la metaloproteinasa), la córnea o el músculo estriado (antagonistas al receptor A3 adenosina).
5. Formar una masa en el lugar de implante. La interacción con el medio donde la célula tumoral asienta puede influir limitando o favoreciendo el crecimiento. Algunas células consiguen llegar a lugares distantes pero permanecen “dormidas” a causa de la falta de factores de crecimiento, del control de las defensas del huésped o a la falta de capacidad de inducir la neoangiogénesis. Ésta es fundamental para el crecimiento de la metástasis y sabemos que la mayoría de tumores pueden inducir la formación de su propia red sanguínea. Ya hemos mencionado como tejidos “resistentes” a las metástasis. Lo son, por tener potentes inhibidores de la angiogénesis.
6. Producir destrucción ósea por:
- Efecto directo de la célula tumoral.
 - Efecto de enzimas osteolíticas como la matriz metaloproteinasas MMP (muy importantes en los cánceres de mama y de próstata), la cathepsina y la urokinasa y las heparinasas.
 - Mediante el efecto osteolítico aumentado de los osteoclastos normalmente mediado por los factores de crecimiento que transforman precursores hematopoyéticos en osteoclastos activos.

Factores activadores de los osteoclastos:

- 1,25 dihidroxivitamina D3.
- Hormona paratiroidea (PTH).
- PTHrP (*parathyroid hormone related protein*).
- Prostaglandina E₂.
- Interleukina 6.
- Interleukina 11.

Factores inhibidores de los osteoclastos:

- Interleukinas 4, 10, 13 y 18.

Todos estos factores actúan sobre las células osteoblásticas que producen el RANK (*Receptor of nuclear factor κ B*). Este receptor (RANK) es activado por el RANKL que actúa en las células mononucleares programando la diferenciación osteoclástica.

Esta acción mediada por RANKL/RANK es inhibida por la osteoprotegerina (OPG) uniéndose al mismo RANKL (activador) quedando inutilizado. Se forma un sistema de regulación exquisito del metabolismo formador o destructor del hueso.

La PTHrP está relacionada con:

- Diferenciación de osteoblastos en osteoclastos.
- Hipercalcemia sin metástasis promocionando la reabsorción ósea.
- Reducción de la excreción de calcio renal.
- Relajación de músculo liso.

Se produce de forma fisiológica pero también se sobreexpresa en muchos tumores como la mama, la próstata, leucemias y linfomas donde se puede dar con facilidad la hipercalcemia.

El hueso, que es un gran almacén de $TGF\beta$, al ser destruido lo libera y en presencia del calcio provoca un aumento de la producción de PTHrP por las células tumorales facilitando la progresión invasiva ósea. A pesar de ello, se demuestra que los tumores de mama con PTHrP + se asocian a menor número de metástasis y mayor supervivencia.

Vemos como las células tumorales producen un círculo vicioso que provoca por un lado la osteolisis y esta osteolisis libera los factores de crecimiento, $TGF\beta$ y citoquinas que potencian el crecimiento del propio tumor (Figura 2).

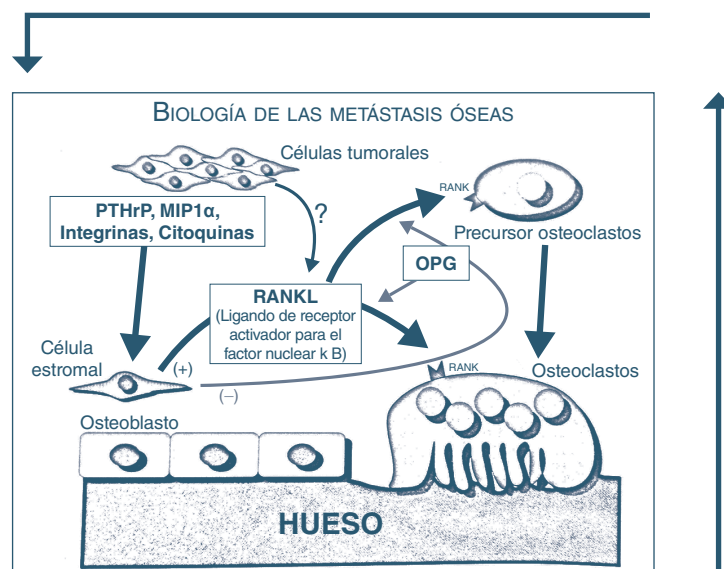


Figura 2. Vemos que la osteolisis está mediada por factores como PTHrP y otros factores proresortivos que, actuando sobre los osteoblastos y células estromales, incrementan la producción del RANKL produciendo el desequilibrio con la OPG que, finalmente, aumenta la actividad osteoclástica.

Las metástasis osteoblásticas

Siguen el mismo proceso formativo que las osteolíticas pero sutiles diferencias en el fenotipo celular tumoral y pequeñas diferencias en el microambiente en el hueso huésped determinan la evolución de metástasis lítica a blástica. En este caso, las células tumorales pueden incrementar el remodelado óseo de forma positiva (disminuyendo la reabsorción y/o aumentando la formación). Ello puede estar mediado por factores secretados por las propias células tumorales que podrían actuar sobre las células óseas o sobre la matriz ósea; la producción de factores solubles o el contacto directo célula a célula también podría tener cierta importancia.

La patofisiología de la metástasis blástica presenta un remodelado positivo que se inicia con un incremento en la actividad osteoclástica y aumento analítico de todos los marcadores de destrucción ósea.

Incremento de actividad osteoclástica

- Parece que el antígeno prostático específico (PSA) podría adherirse a la PTHrP disminuyendo su efecto osteoclástico.
- Mediante el complejo RANKL/RANK y osteoprotegerina (OPG).

Incremento de la formación osteoblástica

Factores estimulantes que parecen estar implicados:

- TGF β (*Transforming growth factor beta*).
- BMP_s (*Bone morphogenetic proteins*).
- IGF (*Insulina-like growth factors*).
- FGF (*Fibroblast growth factor*).
- ET1 (*Endothelin -1*). Potente vasoconstrictor con actividad osteoblástica.
- Otros.

Hay que mencionar que se han descrito genes “potenciadores de metástasis” y “supresores de metástasis” que facilitan o bloquean la proliferación secundaria de células malignas. Se puede facilitar la metástasis al perder genes implicados en la regulación de la división celular, en la reparación del material cromosómico (ADN) o en la regulación de la muerte celular programada (apoptosis). Por ejemplo, el oncogen c-erbB está sobreexpresado en cánceres con alto potencial metastásico y ello activa la motilidad celular, invasión, producción de proteasas y angiogénesis.

La célula metastásica no es una entidad independiente y autónoma; al igual que influye en su microambiente también está expuesta a la influencia de éste. Así, podemos comprobar como fenotipos celulares malignos pueden permanecer “dormidos” gracias a microambientes “no permisivos”. Existen asociaciones multimoleculares y enlaces recíprocos que regulan los procesos celulares que ocurren en la metástasis y en la angiogénesis.

Bibliografía

1. Eccles SA. Cell biology of lymphatic metastasis: the potential role of c-erbB signalling. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157: 41-54.
2. Brodt P. Adhesion mechanisms in lymphatic metastasis. *Cancer Metast Rev* 1991; 10: 23-32.
3. Kainz C *et al.* Immunohistochemical detection of adhesion molecule CD44 splice variants in lymph node metastases of cervical cancer. *Int J Cancer* 1996; 69: 170-3.
4. Textbook of bone metastasis. Claude Jasmin, Robert E Coleman, Lawrence R Coia, Rodolfo Capanna, Gerard Saillant. Ed. John Wiley and Sons, Ltd.
5. Al Mehdi AB, Tozawa K, Fisher AB *et al.* Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis. *Nature Med* 2000; 6: 100-2.
6. Siffert RS and Levy RN. Trabecular patterns and the internal architecture of bone. *Mt. Sinai J Med.* 48: 221, 1981.
7. Batson OV. Role of vertebral veins in metastatic processes. *Am Int Med* 1942; 16:38-45.
8. Cooper CR, McLean L, Walsh M *et al.* Preferential adhesion of prostate cancer cells to bone marrow endothelial cells as compared to extracellular matrix components in vitro. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4839-47.
9. Muller A, Homey B, Soto H *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-6.

10. Bar-Yehuda S, Barer F, Volfsson L, Fishmann P. Resistance of muscle to tumor metastases: a role for $\alpha 3$ adenosine receptor antagonists. *Neoplasia* 2001; 3: 125-31.
11. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med* 1995; 1: 149-53.
12. Lochter A, Bissell MJ. An odyssey from breast to bone: multistep control of mammary metastases and osteolysis by matrix metalloproteinases. *APMIS* 1999; 107: 128-36.
13. Nemeth JA, Yousif R, Herzog M *et al.* Matrix metalloproteinase activity, bone matrix turnover and tumor cell proliferation in prostate cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 17-25.
14. Welch DR, Steeg PS, Rinker-Schaeffer CW. Molecular biology of breast cancer metastasis: genetic regulation of human breast carcinoma metastasis. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 408-16.
15. Yoshida B, Solokoff MM, Welch DR, Rinker-Schaeffer CW. Metastasis-suppressor genes: a review and perspective on an emerging field. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1717-30.
16. Fidler IJ, Radinsky R. Search for genes that suppress metastasis. *J Natl Center Inst* 1996; 88: 1700-3.
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
18. Van del Pluijm G, Lowie C, Papapoulos S. Tumour progression and angiogenesis in bone metastasis from breast cancer: new approaches to an old problem. *Cancer Treatment Rev* 2000; 26: 11-27.
19. Devy C, Blacher S, Grignat-Debrus C *et al.* The pro-or antiangiogenic effect of plasminogen activator inhibitors dose dependent. *FASEB J* 2002; 16: 147-54.
20. McCawley LJ, Matrisian LM. Metalloproteinases: multifunctional contributors to tumour progression. *Mol Med Today* 2000; 4: 149-46.
21. Mignatti P, Rifkin D. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Enzyme* 1986; 49: 117-37.
22. Yoshida BA *et al.* Prostate cancer metastasis-suppressor genes: a current perspective. *In vivo* 1998; 12: 49-58.
23. Liapis H, Flath A, Kitazawa S. Integrin $\alpha v \beta 3$ expression by bone residing breast cancer metastases. *Diagn Mol Pathol* 1996; 5: 127-35.
24. Gasparini G, Brooks PC, Biganzoli E *et al.* Vascular integrin $\alpha v \beta 3$: a new prognostic indicator in breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2625-34.
25. Guise TA *et al.* Evidence for a casual role of parathyroid hormone related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest* 1996 ; 98: 1544-9.
26. Sim FH. Diagnosis and management of metastatic bone disease. Ed. Raven Press 1988.
27. Mundy GR, Martin TJ. The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 1982; 31: 1247-77.
28. Lelekakis M, Moseley JM, Martin TJ *et al.* A novel orthotopic model of breast cancer metastasis to bone. *Clin Exp Metast* 1999; 17: 163-70.
29. Suda T, Takahashi N, Udagawa N *et al.* Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumour necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999; 20: 345-57.
30. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N *et al.* Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteopontin/osteoclastogenesis-inhibitory and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95: 3597-602.

31. Lacey DL, Timms E, Tan TL *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulated osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
32. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR *et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-19.
33. Burtis WJ, Brady TJ, Orloff JJ *et al.* Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1106-12.
34. Grill V, Ho P, Body JJ *et al.* Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1309-15.
35. Evely RS, Bonomo A, Schneider HG *et al.* Structural requirements for the action of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) on bone resorption by isolated osteoclasts. *J Bone Min Res* 1991; 6: 85-93.
36. Martin TJ, Moseley JM, Williams ED. Parathyroid hormone-related protein: hormone and cytokine. *J Endocrinol* 1997; 154: S23-37.
37. Yin JJ, Selander K, Chirwin JM *et al.* TGF- β signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastasis development. *J Clin Invest* 1999; 103: 197-206.
38. Henderson MA, Danks JA, Moseley JM *et al.* Parathyroid hormone-related protein production by breast cancers associated with improved survival and reduction in bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 234-7.
39. Nemoto R *et al.* Serum pyridoline cross-links as markers of tumour-induced bone resorption. *Br J Urol* 1997; 80: 274-80.
40. Maeda H *et al.* Correlation between bone metabolic markers and bone scan in prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 539-43.
41. Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteoblasts. *J Urol* 1996; 156: 526-31.
42. Fidler IJ. Angiogenesis and cancer metastasis. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: S134-41.
43. Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment at the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-9.
44. Giordano FJ, Johnson RS. Angiogenesis: the role of the microenvironment in flipping the switch. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 35-40.

DIAGNÓSTICO

Generalidades

La edad media del paciente metastásico es de 55 años con tendencia a incrementarse a causa del aumento de supervivencia de los tumores primarios que posibilita la aparición de las metástasis cada vez de forma más tardía.

El 80% de las MO provienen de tumores primitivos de mama, próstata, riñón y pulmón. Existen otros orígenes menos frecuentes, como los propios tumores malignos de hueso, como el osteosarcoma y el histiocitoma fibroso maligno.

Los pacientes con sospecha de metástasis normalmente se encuentran por encima de la 4ª década de la vida y con una historia de tumoración maligna previa y dolor. Ante este simple cuadro clínico es obligatorio efectuar:

- Historia clínica completa.
- Exploración clínica completa.
- Radiología de la zona sospechosa.
- Seriada ósea metastásica.
- Radiología de tórax.
- Análisis de sangre y orina.

Con todo ello tendremos una idea más precisa del origen del dolor y podrá ser necesario seguir estudiando las lesiones observadas o efectuar más exploraciones. Si las exploraciones previas son negativas y el índice de sospecha sigue siendo alto se efectuará una gammagrafía ósea. En caso de positividad de los estudios previos la gammagrafía nos dará un preciso estudio de extensión en todo el cuerpo.

Los orígenes más frecuentes por edades son:

Niños	Neuroblastomas, leucemias, o sarcoma de Ewing.
Adolescentes	Linfomas.
Adultos	Mama, próstata, pulmón, tiroides o riñón.

Lesiones múltiples

a- Primario reciente conocido

Normalmente no se precisa biopsia, se asume el diagnóstico de enfermedad metastásica y se trata apropiadamente. Precisamos el estudio obligatorio según se ha explicado y añadiremos TAC y/o RNM de las lesiones más conflictivas (peligro de fractura o invasión medular) + una gammagrafía ósea para tener un mapa de todas las metástasis óseas existentes y poder controlar la evolución futura.

- Historia completa.
- Análisis de sangre y orina.
- Radiografía ósea seriada (perfil de cráneo y columna, dorso lumbar, pelvis, húmero y fémur bilateral).
- Rx. de tórax.
- TAC y/o RNM.
- Gammagrafía ósea.

b- Sin historia tumoral conocida

Entre un 10 y un 15% de todos los tumores se presentarán inicialmente con metástasis múltiples pero las metástasis óseas serán las responsables de acudir al hospital por el dolor que producen.

Debemos buscar un primario. Clásicamente se basaba dicha búsqueda en efectuar TAC de tórax, abdomen y pelvis, analítica y exámenes complementarios de próstata (exploración y ecografía) y de pecho (exploración y mamografía). Actualmente con el advenimiento del PET conseguimos una rentabilidad mayor y más rápida. El último paso será la biopsia del lugar más accesible afectado por la enfermedad metastásica. Aproximadamente en un 3% de los casos no se conseguirá encontrar el primario.

Lesión solitaria ósea

a- Primario reciente conocido: el diagnóstico más probable es el de metástasis pero la biopsia debe efectuarse si la lesión puede ser un tumor primario.

b- Sin historia tumoral conocida: hace falta buscar el primario igualmente que si existen lesiones múltiples. Efectuar estudios de imagenaría como si fuese un tumor primario de hueso y en caso de no encontrar primario efectuar biopsia como si fuese un tumor primario.

- Estudio obligatorio general para metástasis.
- Marcadores tumorales (CEA, PSA, LDH, etc).
- Fosfatasas ácidas, proteinograma electroforético.
- Biopsias de la lesión (cielo abierto o por punción dirigida).
- Punción medular si se ha de descartar leucemia o linfoma.
- Estudios morfológicos o analíticos de las vísceras más sospechosas.

Analítica

Dra. Mónica Isart Rueda

Director Laboratorio Echevarne
Centro Médico Teknon
Barcelona

Las metástasis óseas y el laboratorio

Las metástasis óseas se desarrollan a partir de la colonización de células malignas originarias de un tumor primario que viajan a través de los vasos sanguíneos y linfáticos hasta el tejido óseo. Las células tumorales colonizan selectivamente distintos tejidos del propio huésped. El tejido óseo es la diana principal de la metástasis en pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y cáncer de pulmón. En este tejido, las células tumorales encuentran un medio óptimo en el que desarrollarse debido a un innumerable grupo de factores de crecimiento, reguladores de distintos procesos celulares.

Las pruebas comunes (RNM, gammagrafía) son muy poco sensibles en la detección de metástasis microscópicas; estas pruebas detectarían las metástasis en un estado ya avanzado y probablemente irreversible; por lo tanto, serían necesarios marcadores específicos de metástasis o de expresión de potencial metastásico de los distintos tumores.

Los marcadores específicos de los tumores primarios pueden experimentar aumento en su concentración cuando aparece una metástasis, sin embargo sólo indicarán una progresión de la enfermedad (local o a distancia) pero no su localización. Ante una posible metástasis de origen desconocido se recomienda efectuar la determinación de los siguientes marcadores:

En el caso de hombres, determinar PSA total y libre, CA 72.4, CA 19.9, CA 15.3, CA 12.5, CEA, α fetoproteína, b-HCG.

En el caso de mujeres, determinar los mismos marcadores excluyendo el PSA.

Los resultados obtenidos de los marcadores tumorales antes descritos pueden orientar a la localización del tumor primario; sin embargo, es necesario descartar otras patologías como insuficiencia renal y hepatopatías que son las principales causas de resultados falsamente positivos.

Asociación de marcadores tumorales y cáncer:

- Cáncer de próstata: PSA y PSA libre.
- Carcinoma gastrointestinal: CEA, CA 19.9 y CA 72.4.
- Cáncer de mama: CEA y CA15.3.
- Cáncer de páncreas: CA 19.9.
- Cáncer de ovario: CA 12.5, CA 19.9.
- Cáncer de hígado: α fetoproteína.
- Tumores embrionarios: Beta-HCG.
- Mieloma: Proteinograma / Inmunolectroforesis.

Los reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR son muy inespecíficos al igual que la anemia que acompaña a las enfermedades crónicas como las neoplasias. El estudio de los enzimas glicolíticos séricos como la LDH (lactato deshidrogenasa) y ALD (aldolasa) pueden orientar hacia la presencia de un tumor maligno de cierto tamaño o de su evolución hacia la metástasis ósea; también tienen utilidad en la monitorización y evaluación del tratamiento.

Como es conocido, en la mayoría de metástasis óseas coexiste la actividad osteoblástica con la osteolítica y por ello, gracias a la actividad blástica, la FA (fosfatasa alcalina) generalmente está elevada.

La estabilidad del remodelado (formación / resorción) del tejido óseo se ve afectada por la colonización de las células tumorales, las cuales mediante la producción de diversos factores estimulantes (TGF β , TNF α , interleucinas, osteocalcina, entre otras) modifican el equilibrio hacia un aumento de la resorción ósea. A nivel bioquímico, los marcadores de afectación metastásica del hueso coinciden con los marcadores utilizados en la evaluación del metabolismo óseo.

Marcadores bioquímicos. Marcadores de osteólisis:

1. Calcio sérico.
2. Calcio urinario.
3. Hidroxiprolina en orina.
4. N-Telopéptidoaminoterminal del colágeno tipo I (NTX) en orina.
5. C-Telopéptidocarboxiterminal del colágeno tipo I (CTX –*Crosslaps*) en sangre.
6. Piridinolina / DeoxiPiridinolina en orina.

Los marcadores bioquímicos de formación ósea los buscaremos todos ellos en el suero:

- Fosfatasa Alcalina Ósea.
- Osteocalcina. Marcador de la fase tardía de formación ósea durante la mineralización.
- Procolágeno tipo 1. Aparece en la fase de proliferación osteoblástica y formación de la matriz de colágeno.

Los marcadores más específicos son los involucrados en el análisis de productos de degradación del colágeno tipo I (mayoritario en el hueso) en muestras de sangre y orina. La elevación del NTX sérico se correlaciona con un peor pronóstico.

Actualmente es posible el uso de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para la detección de determinados oncogénos y para detectar la predisposición genética de ciertos tumores a producir metástasis, sin embargo, la predisposición no indica certeza de presencia ni localización de las mismas.

No existen marcadores suficientemente sensibles y específicos que indiquen la presencia de metástasis óseas en su estadio microscópico inicial.

Recientemente se relaciona la BSP (*bone sialoprotein*) como marcador de metástasis óseas. La BSP es una glicoproteína fosforilada que representa el 12% de las proteínas no colagenosas del hueso y, que parece estar implicada en la mineralización y remodelamiento óseo. La BSP está sintetizada principalmente por las células relacionadas con el esqueleto como fibroblastos, condrocitos, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.

La BSP está sobreexpresada en cánceres de mama y próstata que metastatizan el hueso; su expresión correlaciona con el desarrollo de microcalcificaciones. También se expresa en cáncer de pulmón, de tiroides, mieloma múltiple y neuroblastoma, los cuales metastatizan predominantemente el hueso.

Imaginería

Dr. Romà Vidal Pérez

Médico radiólogo
Centro Médico Teknon
Barcelona

Introducción

Las metástasis son la más frecuente de las lesiones malignas en el hueso. Debido a que habitualmente pueden presentarse como una lesión única, algunas veces resulta difícil diferenciarlas de un tumor primario maligno o incluso de lesiones benignas.

En este contexto, las pruebas radiológicas de imagen juegan un papel muy importante en no sólo la localización de las lesiones sino, también, en su caracterización.

El estudio radiológico de las metástasis puede realizarse mediante varias técnicas:

- RX.
- TAC.
- RNM/PET.
- GAMMAGRAFÍA. Originalmente, la prueba más sensible para la detección precoz de las metástasis hasta el advenimiento del PET.
- ANGIOGRAFÍA / DIVAS.

No es infrecuente requerir de varias de estas modalidades de estudio para llegar con seguridad al diagnóstico de la metástasis. De hecho, todas ellas pueden resultar pruebas complementarias entre sí.

La localización, como ya se ha comentado, se distribuye aproximadamente como sigue:

1. 60% en columna vertebral por efecto del plexo de Batson que, al carecer de válvulas, permite la circulación retrógrada.
2. Para el resto de las metástasis (40%) la afectación es de:
 - a. 41% pelvis.
 - b. 25% fémur.
 - c. 14% cráneo.
 - d. 10-15% extremidad superior.

Radiología

Se trata de la menos sensible de estas técnicas en el diagnóstico de las metástasis óseas.

Especialmente, cuando las lesiones están confinadas en el hueso esponjoso, son difíciles de visualizar. Estudios experimentales han mostrado una notable baja sensibilidad cuando estas lesiones destruyen menos del 50 a 70 % del hueso trabecular en un cuerpo vertebral.

La detección de las metástasis puede realizarse en un estadio mucho más precoz cuando existe destrucción de la cortical ósea.

Resulta notablemente útil en lesiones en las que se produce calcificación de la matriz ósea intralesional, ya que pueden valorarse de forma muy exacta las características de la misma.

En los últimos tiempos y debido a la proliferación y perfeccionamiento de las nuevas técnicas de imagen, la radiología convencional ha perdido peso específico en el algoritmo diagnóstico y de seguimiento de las lesiones metastásicas.

Se definen 3 tipos distintos según el aspecto radiológico de las mismas, que son:

1. Destructoras de hueso: líticas (Figura 1): Se presentan como metástasis puramente líticas en orden decreciente las de pulmón, riñón, mama, tiroides, tracto gastrointestinal, neuroblastoma.
2. Formadoras de hueso (blásticas): Se presentan como metástasis puramente blásticas en orden decreciente las de origen prostático, mama, vejiga de la orina y estómago.
3. Mixtas: proliferación metastásica difusa o por confluencia de múltiples lesiones con áreas de formación y áreas de destrucción produciendo los patrones descritos como permeativo o apolillado. Son típicas de las metástasis de origen mamario.



Figura 1. Rx de húmero que muestra lesión lítica en su tercio proximal. Podemos observar la disminución heterogénea de la densidad ósea así como afectación y adelgazamiento de las corticales del hueso.

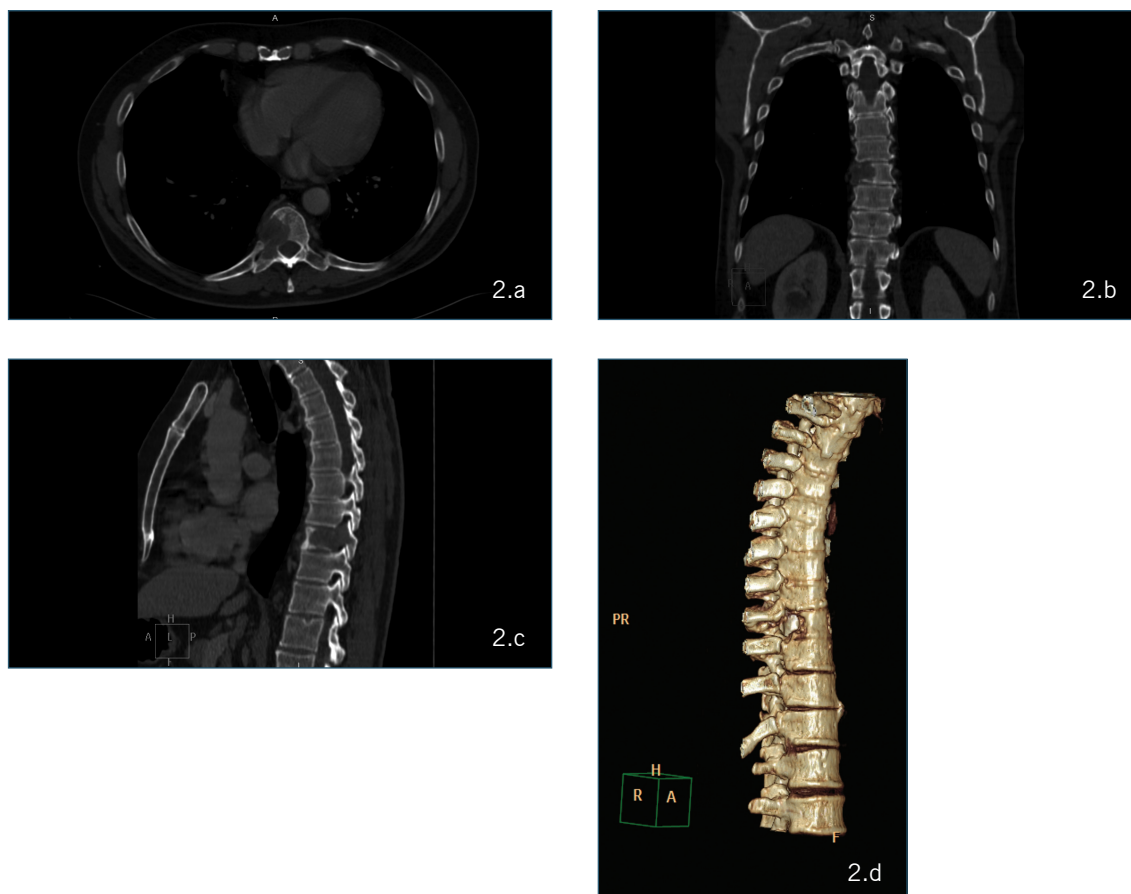
Es característica la aparición radiológica de fracturas metastásicas vertebrales en forma de cuña al igual que las fracturas osteoporóticas con las que habrá que hacer el diagnóstico diferencial. Será preciso valorar el estado pedicular (pedículo blanco tumoral), la afectación de otras vértebras con áreas líticas sin aplastamiento, la afectación de otros huesos o de las partes blandas en el contexto de un paciente neoplásico.

Tomografía computadorizada (TC)

La tomografía computadorizada (TC) es la modalidad de estudio que permite valorar de forma más minuciosa el tejido óseo, especialmente su componente mineralizado. Su principal inconveniente es la elevada radiación a la que venían siendo expuestos los pacientes y, aunque este aspecto ha logrado minimizarse con las TC de última generación, no es despreciable la exposición a la que siguen siendo sometidos.

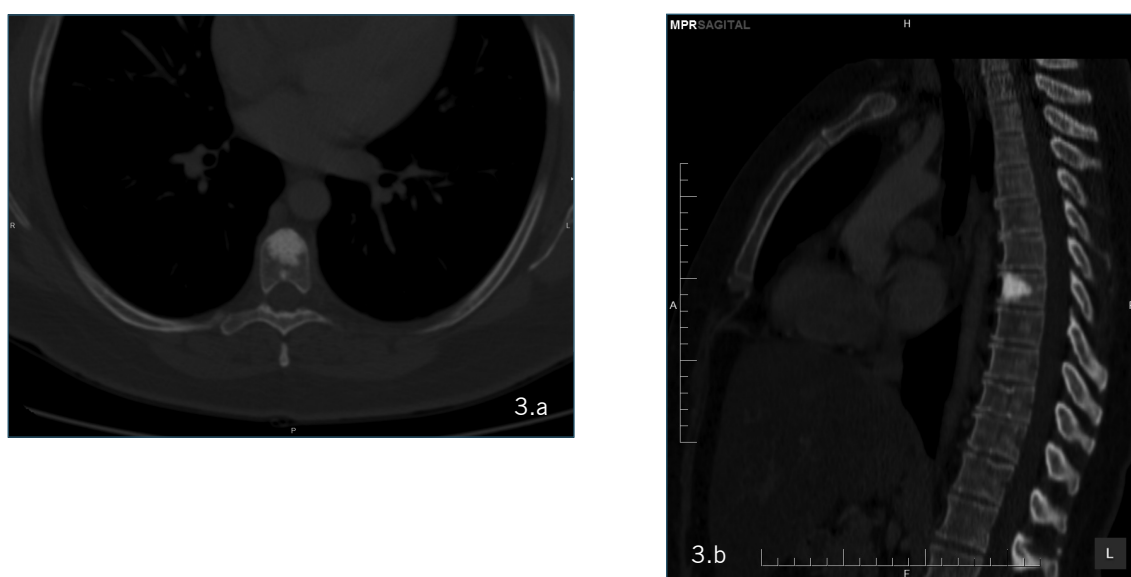
La TC permite diferenciar fácilmente las lesiones líticas de las blásticas. Esta virtud es de mucha utilidad si conocemos el tumor primario y las características densitométricas esperadas de sus metástasis. De este modo, evitamos gran cantidad de falsos positivos en forma de lesiones benignas.

Característicamente, las lesiones líticas muestran menor densidad que el resto del hueso, márgenes parcialmente bien delimitados y sin reborde escleroso (siendo esta característica de benignidad) (Figura 2). Las lesiones blásticas u osteocondensantes suelen presentar densidad superior a la del hueso esponjoso e inferior a la del hueso cortical (Figura 3).



Figuras 2a, 2b y 2c. Se muestran imágenes en los tres planos del espacio de una lesión lítica en cuerpo y pedículo vertebral. Podemos apreciar destrucción de la cortical ósea e insuflación. El cuerpo de la vértebra ha experimentado leve pérdida de altura.

Figura 2d. Reconstrucción tridimensional en la que se aprecia la solución de continuidad en la cortical del hueso y una mínima deformidad del mismo.



Figuras 3a y 3b. Las imágenes en plano sagital y axial muestran una lesión en cuerpo vertebral que se caracteriza por un importante aumento de la densidad ósea. Afecta tanto al hueso esponjoso como a la cortical pero sin condicionar deformidad ni pérdida de altura.

Esta técnica permite valorar de forma muy exacta la afectación de las corticales óseas en las lesiones destructoras de hueso y también la afectación del periostio.

Resulta notablemente efectiva para evaluar las características de calcificación de la matriz ósea de las lesiones cuando ésta existe (de forma similar a la Rx convencional). De este modo podremos diferenciar las metástasis de otras lesiones benignas como el encondroma, o de tumores primarios agresivos como los sarcomas.

La TC es de gran utilidad para obtener muestras histológicas. Mediante esta técnica es posible realizar biopsias al mismo tiempo que visualizamos la lesión, lo que permite asegurar que las muestras obtenidas serán válidas para estudio. En lesiones que se extienden a los tejidos blandos adyacentes será posible discriminar la procedencia exacta de la muestra: intra o extraósea (Figura 4).

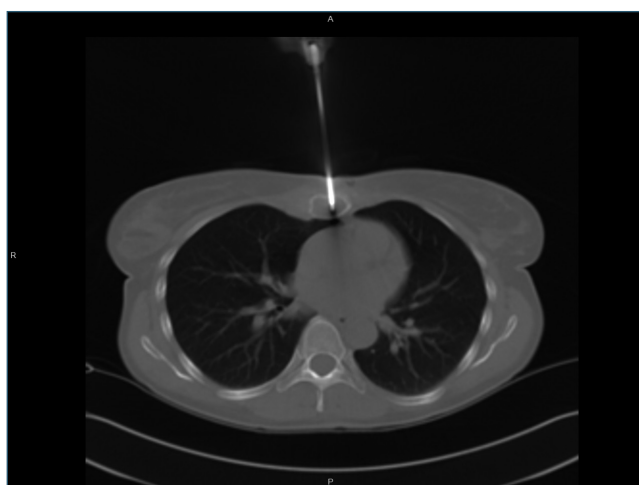


Figura 4. Procedimiento de obtención de muestra mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada mediante TC-fluoroscopia. La lesión corresponde a una metástasis lítica e insuflante en esternón.

Para minimizar las molestias que sufre el paciente, este procedimiento puede realizarse bajo sedación ya que, a diferencia de otras intervenciones (biopsia pulmonar, hepática...), prácticamente nunca se requiere una colaboración activa por parte del paciente.

Los equipos de TC de última generación incorporan accesorios que permiten efectuar la intervención visualizando la lesión y el instrumental percutáneo al tomar la muestra y prácticamente en tiempo real. Es la llamada escopia virtual.

Resonancia magnética (RM)

La RM es en la actualidad el tipo de exploración diagnóstica que mejor define y contrasta las metástasis del resto de hueso sano. Resulta excelente para valorar los tejidos de partes blandas y ofrecer una mejor definición de los planos tisulares si existe afectación de los mismos, así como también para descartar, aunque ésta es poco frecuente, la afectación intraarticular.

Cada tipo de secuencia ofrece unas características de imagen concreta y nos mostrará los diferentes componentes del hueso normal y patológico de una forma determinada.

En secuencias T1 *Spin Echo* (SE) y T2 SE las metástasis del hueso se visualizan hipointensas respecto al hueso medular y discretamente más hiperintensas que el hueso cortical. Este efecto no se relaciona con las características líticas o blásticas de la lesión y es más manifiesto en las secuencias.

En las secuencias STIR (T2 con saturación de grasa) las metástasis presentan una marcada hiperintensidad de señal respecto al resto de hueso y, en general, también respecto a las partes blandas adyacentes. Esta característica permite valorar si existe extensión de la lesión hacia éstas (Figura 5).

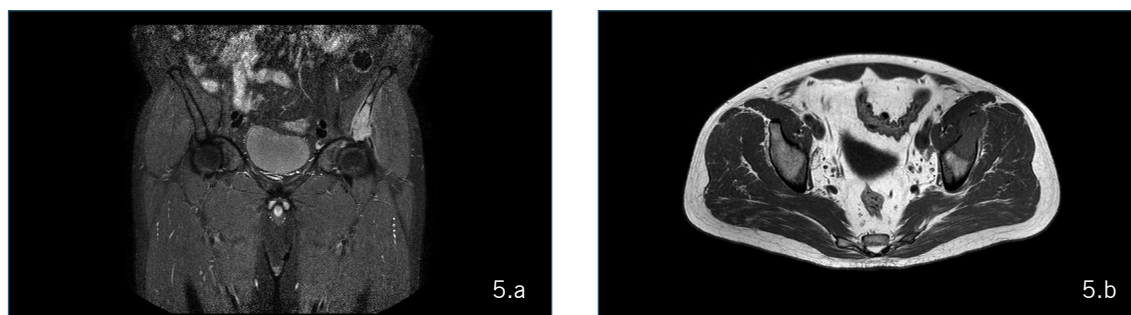


Figura 5a. Imagen coronal potenciada en T2 con saturación de grasa. Observamos marcada hiperintensidad de señal de lesión en hueso ilíaco izquierdo, claramente contrastada con la hipointensidad de señal del hueso sano perilesional. 5b. Imagen axial potenciada en T1. Identificamos la misma lesión que se visualiza hipointensa respecto al hueso sano.

La administración de contraste intravenoso (Gadolinio) ayuda a identificar las lesiones en función del grado de captación que éstas experimentan. Ésta dependerá de la vascularización de la lesión y, a su vez, de las características histológicas del tumor primario de origen.

Para lograr un mayor rendimiento del estudio con contraste, se aplican secuencias T1 con saturación de grasa, de modo que prácticamente todos los tejidos mostrarán baja intensidad de señal a excepción de las estructuras vasculares y las lesiones captantes de contraste.

Actualmente se han desarrollado nuevos protocolos de exploración como la RM de cuerpo entero. En esta modalidad de estudio se realizan secuencias potenciadas en T1, T2 y secuencias de difusión (Figura 6). En un tiempo aproximado de veinte minutos es posible realizar un rastreo de todo el esqueleto en busca de focos metastásicos, pudiendo a la vez, hacer un estudio básico del resto de estructuras del organismo.

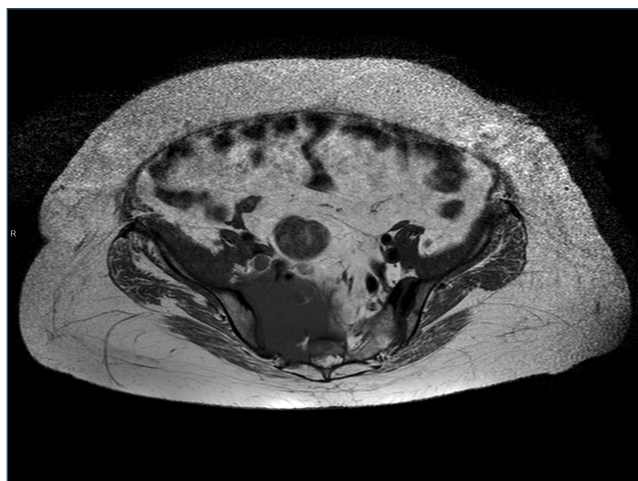


Figura 6. Imagen axial potenciada en T1 que muestra una lesión hipointensa en el sacro que se extiende hacia el espacio presacro destruyendo la cortical ósea e infiltrando el tejido graso.

Este tipo de estudio ha demostrado la misma sensibilidad que al efectuar un rastreo por partes de todo el marco óseo; y aproximadamente igual que la gammagrafía ósea (Figura 7).

Seguimiento de las lesiones

Clásicamente el control evolutivo de las lesiones óseas secundarias se realizaba mediante Rx convencional. Actualmente son la RM y la TC las técnicas más extensamente utilizadas.

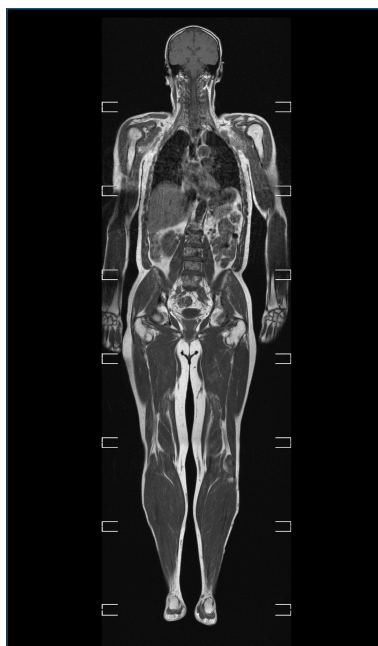


Figura 7. Imagen coronal de cuerpo entero, potenciada en T1. Observamos la heterogeneidad y disminución en la intensidad de señal de los cuerpos vertebrales como consecuencia de afectación metastásica en los mismos.

Mediante la TC podremos objetivar, no sólo las variaciones de tamaño, sino los cambios en la densidad ósea, que en lesiones líticas suele suponer esclerosis; y en lesiones blásticas puede significar desde estabilización, en cuanto a la densidad ósea, a un aumento de la misma.

Hay que hacer especial mención a las lesiones tratadas mediante radioterapia, las cuales suelen adoptar un aspecto denso, heterogéneo y se acompañan de alteración en el patrón de osificación del hueso sano irradiado. Por tanto es importante conocer los antecedentes terapéuticos para poder hacer una correcta interpretación de estos hallazgos.

Mediante la RM será posible valorar el grado de actividad lesional en función de los cambios en la intensidad de señal de las lesiones. En general deberemos objetivar disminución en la intensidad de señal en secuencias con saturación de grasa (por ejemplo, STIR). Las nuevas secuencias de difusión permiten un mejor estudio de la actividad metabólica en estas lesiones y por tanto constatar la existencia o ausencia de respuesta al tratamiento.

También, en este seguimiento evolutivo y en la valoración de recidivas, nos será de utilidad la RM de cuerpo entero.

Diagnóstico de las metástasis óseas mediante técnicas de medicina nuclear

Dra. Glòria Moragas Freixas

CETIR Unitat Teknon
CETIR Grup Mèdic
Barcelona

Introducción

Las metástasis óseas son el tumor maligno más frecuente en el hueso, en una proporción de 25:1. Entre el 30 y el 70% de todos los pacientes con cáncer presentarán afectación ósea, especialmente en los tumores de mama, próstata y pulmón.

El propósito de las técnicas de imagen, en el diagnóstico de la patología ósea metastásica, es identificar las lesiones óseas lo más precozmente posible, determinar su extensión, prever las posibles complicaciones (fracturas patológicas, compresión de médula espinal), monitorizar la respuesta a la terapia y guiar la biopsia cuando se requiera una confirmación histológica.

Sabemos que, en condiciones normales, el hueso es un tejido metabólicamente activo que se repara y renueva constantemente mediante la acción de los osteoblastos, que forman el hueso nuevo, y los osteoclastos, que lo destruyen y reabsorben. El metabolismo se verá lógicamente incrementado ante cualquier lesión ósea.

La metástasis ósea se origina básicamente a través de la vía hematógena. Con menor frecuencia se produce infiltración ósea por contigüidad de los tejidos blandos adyacentes. La lesión metastásica se inicia generalmente dentro de la médula ósea, básicamente en la médula roja activa, que en los adultos se localiza en el esqueleto axial. A medida que las lesiones aumentan de tamaño, se producen cambios reactivos osteoblásticos y/u osteoclásticos. La predominancia de un comportamiento osteoblástico, osteolítico o mixto lítico/blástico dependerá fundamentalmente de la biología del tumor y de la hemostasia local. Habitualmente los tumores pulmonares, de vejiga urinaria, renales, tiroides así como el mieloma múltiple presentan lesiones metastásicas óseas predominantemente líticas. Contrariamente, las lesiones blásticas son habituales en los tumores de próstata y mama y, con menos frecuencia, en los de estómago, páncreas, cérvix y en el cáncer colorrectal.

Gammagrafía ósea

Los estudios isotópicos son técnicas funcionales de imagen que permiten detectar muy precozmente los cambios metabólicos, antes de que tenga lugar la lesión anatómica.

La gammagrafía ósea es la exploración isotópica habitual en el diagnóstico de la patología osteoarticular y es la exploración que se utiliza con más frecuencia en el despistaje de las metástasis óseas debido a su alta sensibilidad, gran disponibilidad, capacidad de visualizar el esqueleto entero y bajo coste.

El rastreo gammagráfico rutinario para la detección de M1 óseas suele indicarse en estadios avanzados de la enfermedad tumoral, frecuentemente en los cánceres de mama y de próstata. En estadios precoces, la indicación de la gammagrafía ósea incluye a pacientes sintomáticos, con sospecha clínica y/o bioquímica de afectación metastásica ósea.

Los radiofármacos generalmente utilizados son los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc . El mecanismo de incorporación de los fosfonatos depende inicialmente del flujo sanguíneo, aunque la captación dependerá fundamentalmente de la actividad osteoblástica, que es mayor en el hueso lesionado y en el hueso en crecimiento activo. La fijación del trazador en el hueso dañado parece relacionada con la deposición de fosfato cálcico amorfo.

En un individuo normal, aproximadamente el 50% de la dosis inyectada de ^{99m}Tc -metilendifosfonato (^{99m}Tc -MDP) se incorporará en el hueso en las dos primeras horas tras su administración y un 30-40% se eliminará vía renal. El porcentaje de fijación ósea del radiofármaco se incrementa significativamente en pacientes con enfermedades con recambio óseo acelerado.

Las técnicas gammagráficas representan un mapa funcional del metabolismo óseo, mostrando patología que afecta al esqueleto de forma parcial o global.

La gammagrafía ósea tiene una alta sensibilidad para detectar las metástasis óseas osteoblásticas y una sensibilidad limitada en las metástasis líticas o metástasis muy agresivas con rápida destrucción ósea o en lesiones avasculares con bajo recambio óseo. La gammagrafía ósea tiene una especificidad diagnóstica limitada ya que los fosfonatos marcados con ^{99m}Tc no son tumor-específicos y pueden acumularse en múltiples procesos benignos (el especialista en Medicina Nuclear debe tener en consideración lesiones traumáticas u osteoporóticas, osteomielitis, procesos artrodegenerativos evolucionados, tumores benignos osteogénicos..., que pueden provocar también un aumento en la incorporación de los difosfonatos marcados).

Las tasas de sensibilidad y especificidad de la gammagrafía ósea, en la detección de metástasis óseas, varían entre 62-100% y 78-100%, respectivamente, dependiendo del tipo de tumor.

La gammagrafía ósea puede considerarse una exploración diagnóstica de metástasis óseas cuando identifica afectación osteoblástica múltiple (Figura 1). Cuando existe una afectación metastásica diseminada puede obtenerse un patrón de “superescan” (Figura 2), en el que se observa un aumento de captación difuso del esqueleto, con escasa o nula visualización de las siluetas renales y vejiga urinaria.

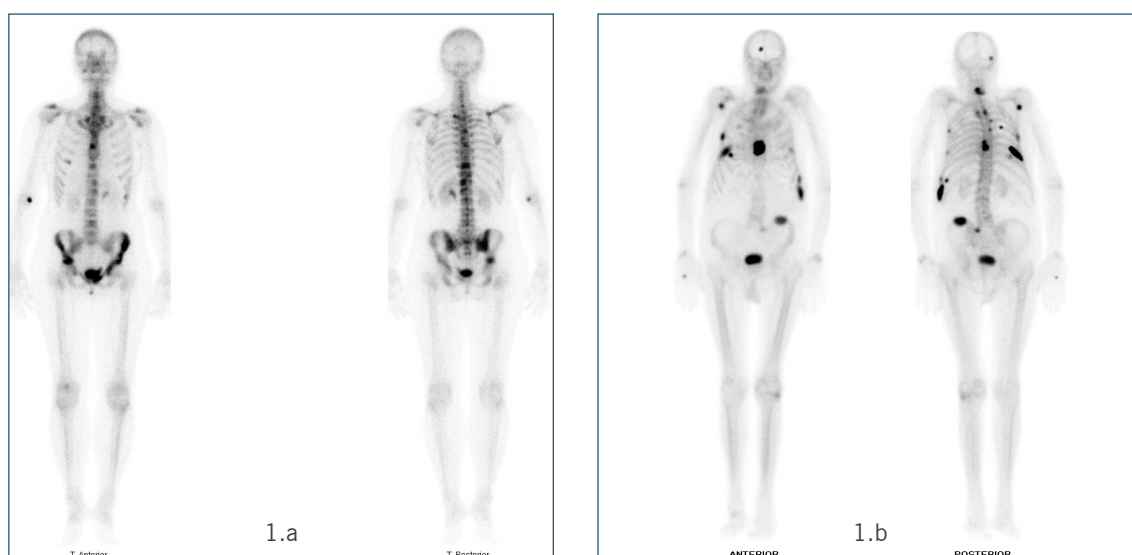


Figura 1a. Estudio de extensión de neoplasia de mama. 1b. Paciente con antecedentes de neoplasia de próstata con recaída bioquímica (PSA: 161 ng/ml). En ambos estudios se observan múltiples depósitos patológicos del trazador en el esqueleto axial sugestivos de metástasis.

El hallazgo de una lesión solitaria puede presentar un problema en la interpretación de la imagen y condiciona la necesidad de realizar exploraciones complementarias o incluso llegar a la confirmación histológica. La adquisición en modo tomográfico SPECT (*Single Photon Emission Tomography*) aumenta la exactitud diagnóstica ante un patrón gammagráfico dudoso o equívoco, sobre todo aumentando el valor predictivo negativo. Recientemente, la introducción de los equipos híbridos SPECT-TC, con adquisición en co-registro del SPECT y el TC, permiten incrementar considerablemente la confianza y la concordancia diagnóstica interobservador.

Las lesiones fotopénicas (lesiones frías), pueden pasar desapercibidas en la gammagrafía e indican un componente mayoritariamente lítico.

La gammagrafía ósea también cumple un papel en la monitorización terapéutica. Respecto a las imágenes iniciales puede observarse una disminución de la captación de las lesiones metastásicas como respuesta al tratamiento efectuado. Hay que considerar, no obstante, que el proceso de reparación ósea está asociado a un aumento de la actividad osteoblástica y por lo tanto la gammagrafía ósea puede tener dificultades en la diferenciación de la persistencia de enfermedad y la respuesta completa. Hay que considerar, además, el fenómeno “*flare*” o de llamarada en el cual, como respuesta rápida a un tratamiento sistémico, el proceso de reparación ósea (actividad osteoblástica

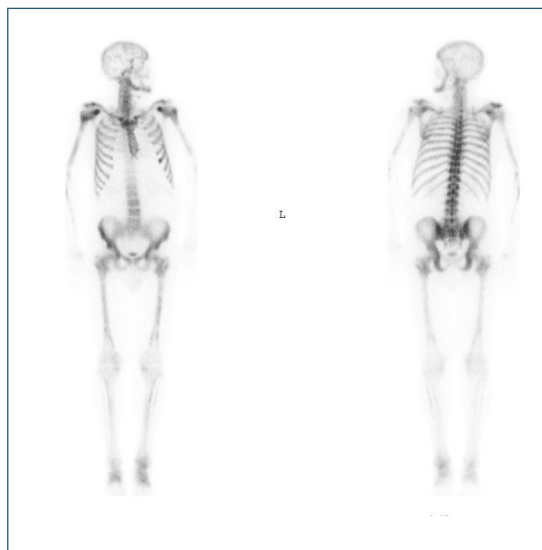


Figura 2. Estudio de extensión de paciente de 65 años diagnosticado de neoplasia de próstata. La gammagrafía ósea muestra un aumento difuso de la captación del esqueleto axial, con ausencia de visualización de las siluetas renales compatible con un patrón de “superescan”, por diseminación metastásica ósea difusa.

reparadora) se traduce como un aumento de la actividad de las lesiones previamente vistas. Durante los primeros 3-6 meses tras el tratamiento pueden incluso llegar a visualizarse pequeñas lesiones que inicialmente eran líticas que pasaban desapercibidas en el estudio gammagráfico, pudiendo condicionar una mala interpretación de progresión de la enfermedad.

Otros trazadores

Existen radiofármacos, distintos a los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc , que también han demostrado su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad ósea metastásica a pesar de que no son específicos para la patología ósea. El ^{131}I Na (radioyodo) en el cáncer de tiroides, el ^{111}In -octeótrido en los tumores que expresan un aumento de receptores de la somatostatina o el ^{123}I -MIBG en el neuroblastoma y en otros tumores neuroendocrinos, son capaces de identificar infiltración tumoral tanto en el tejido blando como en el hueso. La energía del ^{131}I y del ^{111}In es menos óptima que la del ^{99m}Tc , por lo que la calidad de la exploración gammagráfica y la resolución de las imágenes son peores. Aun así, la adquisición en modo tomográfico y, sobre todo mediante exploraciones híbridas SPECT-TC, permiten incrementar considerablemente la calidad de la exploración.

PET y PET-TC

La PET (*Photon Emission Tomography*) es una técnica tomográfica que utiliza isótopos radioactivos emisores de positrones. Éstos, al interactuar con la materia, provocan la emisión de un par de fotones de alta energía (511 KeV) y sentido opuesto, que serán detectados por coincidencia mediante un equipo PET.

Como ocurre con el SPECT-TC, la PET-TC es una técnica de adquisición híbrida que incrementa la sensibilidad y la especificidad diagnóstica de la PET gracias a la fusión de la imagen funcional de la PET con la anatómica de la TC.

Los equipos PET (PET-TC) utilizan trazadores metabólicos, que se usan generalmente en el ámbito de la oncología, proporcionando exploraciones de gran sensibilidad diagnóstica y resolución espacial.

^{18}F -FDG

Es el trazador de mayor disponibilidad y el que se utiliza habitualmente en el ámbito de la oncología. Es un análogo de la glucosa que se comporta como un marcador del metabolismo energético.

Las células tumorales tienen un mayor ritmo de glicólisis debido al aumento de la actividad de los enzimas glicolíticos y al aumento del transportador de membrana de la glucosa (GLUT). La ^{18}F -FDG (Fluordesoxiglucosa) detecta las lesiones basándose directamente en el grado de actividad metabólica. Además de identificar y ca-

racterizar metabólicamente al tumor primario, permite la estadificación de la enfermedad gracias a su elevada capacidad de detección de la enfermedad metastásica en los tejidos blandos, en el hueso y en el sistema linfático (Figura 3).

La FDG se incorpora a las células malignas de la cortical y de la médula ósea y, en menor medida, a la reacción osteoblástica que se produce ante una lesión metastásica. Además, la 18F-FDG se incorpora especialmente a las lesiones líticas debido a que muestran una mayor tasa glicolítica. Por lo tanto, las discordancias que pueden observarse entre la gammagrafía ósea y la 18F-FDG se explican por el diferente mecanismo de fijación de los radiofármacos.

La PET con 18F-FDG tiene una mayor sensibilidad en la detección de las metástasis óseas que la gammagrafía ósea en el cáncer de pulmón, especialmente en el de células no pequeñas, en el cáncer de tiroides no diferenciado, cuando el rastreo corporal con ¹³¹I es negativo, en el mieloma múltiple, en el cáncer renal y en el cáncer esofágico, debido a que presentan un mayor componente lítico o una práctica ausencia de reacción blástica en las lesiones óseas metastásicas.

En el cáncer de mama (Figura 4), la sensibilidad de la PET con 18F-FDG dependerá de la predominancia de las lesiones óseas líticas respecto a las blásticas. Se ha comprobado que las pacientes con lesiones predominantemente esclerosas tienen mayor supervivencia que aquellas que tienen mayoritariamente lesiones líticas.

Respecto a la TC, la PET con 18F-FDG detecta aproximadamente un 30% más de lesiones malignas y, globalmente, casi un 20% más de metástasis extravertebrales.

18F-Fluoruro sódico

A diferencia del anterior, es un trazador específico del hueso, que presenta un mecanismo de incorporación similar al de los fosfonatos tecneciados. El depósito de fluoruro acompaña la mineralización osteoblástica de la nueva matriz ósea depositando fluorapatita en lugar de la habitual hidroxiapatita.

La captación del 18F-fluoruro es dos veces superior a la de la ^{99m}Tc-MDP. Además tiene un aclaramiento sanguíneo más rápido, por lo que hay una mayor relación lesión-fondo.

Esto le confiere mayor sensibilidad que la gammagrafía ósea convencional y que el SPECT óseo para el diagnóstico de las metástasis óseas en los cánceres de mama, pulmón y próstata, ya que permite visualizar tanto lesiones líticas como blásticas. Sin embargo la PET con 18F-Fluoruro es una exploración no exenta de falsos positivos, si bien la captación del radiofármaco en lesiones óseas benignas puede discriminarse mediante las imágenes morfológicas radiológicas que ofrece la técnica híbrida PET-TC.

A pesar de que el 18F-Fluoruro es un radiofármaco óptimo para la detección de la enfermedad ósea metastásica, su uso es todavía escaso debido al elevado coste económico y a su limitada disponibilidad (todavía mucho menor que la de los radiofármacos tecneciados). Su utilización se reserva actualmente a aquellos pacientes con alta sospecha de metástasis óseas y con exploraciones habituales no concluyentes.

Otros trazadores PET

Existen otros radiofármacos PET que han demostrado su utilidad diagnóstica en tumores bien diferenciados, de crecimiento lento y con un índice metabólico bajo, tanto para la detección de la lesión primaria como de las metástasis, incluidas las óseas.

La PET-TC con ¹¹C-colina o 18F-colina es actualmente un trazador que se posiciona en primera línea en el manejo de pacientes con sospecha de recidiva/progresión del cáncer de próstata, incluyendo las metástasis óseas.

La 18F-DOPA, como precursor de la Dopamina, ha demostrado su utilidad en la detección de los tumores neuroendocrinos que pueden tener la capacidad de captar aminoácidos y convertirlos, mediante la descarboxilación, en aminas que se almacenarán en las vesículas intracelulares.

La PET-TC con receptores de la serotonina marcados con ⁶⁸Ga (68Ga-dota-TOC, 68Ga-dota-NOC), parecen tener una mayor sensibilidad que las técnicas nucleares convencionales (¹¹¹In-octéotrido) y que la TC para la detección de algunos tumores neuroendocrinos que expresan este receptor (tumor carcinoide, tumores pancreáticos endocrinos).

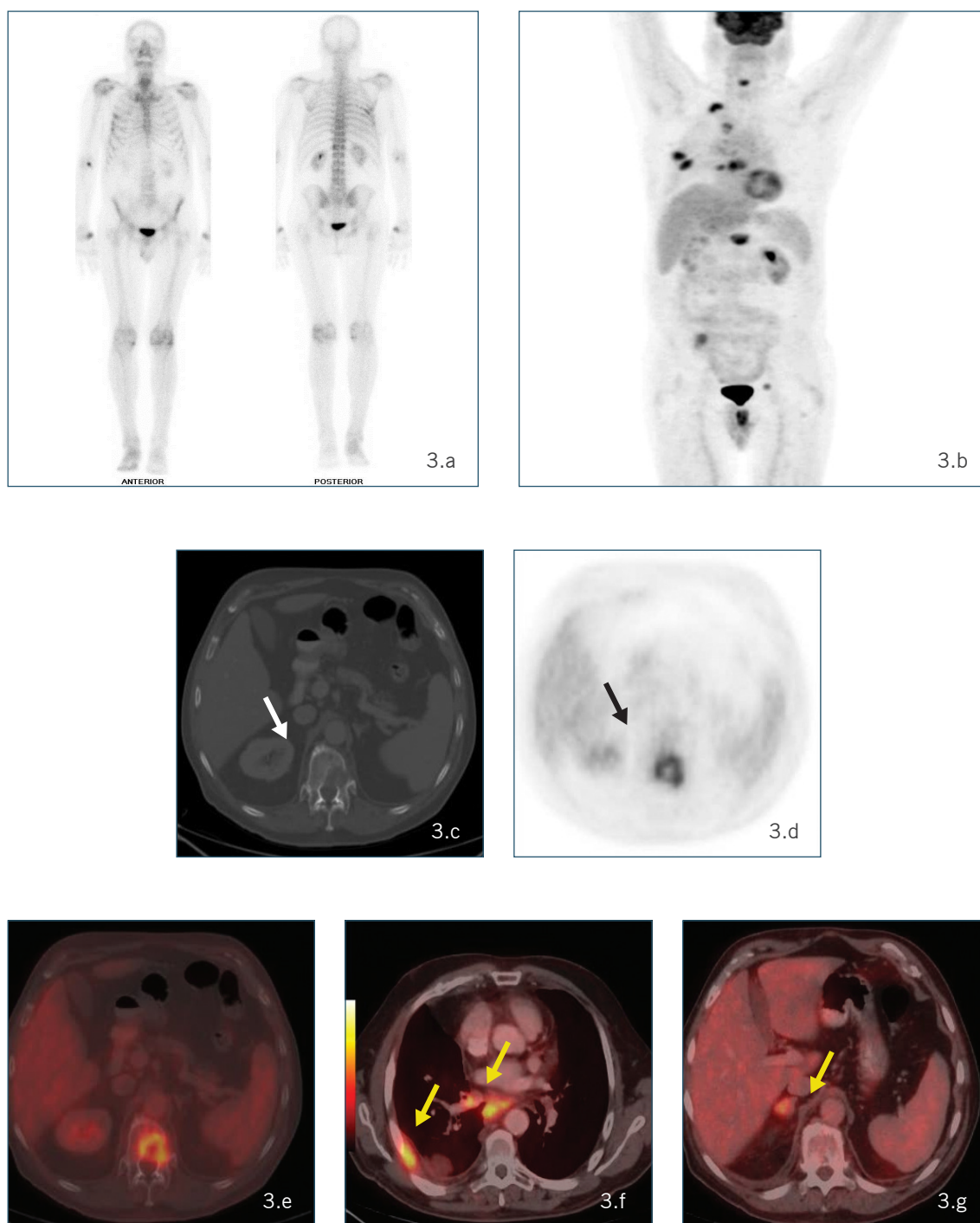


Figura 3. Paciente de 51 años intervenido de neoplasia de pulmón pT1apN2M0, que presenta un aumento de los marcadores tumorales. 3a. La gammagrafía muestra una discreta irregularidad sospechosa en costillas derechas, especialmente en el sexto arco costal, así como de D12. 3b. La PET de la PET/TC confirma las metástasis óseas. 3c. Imagen TC en ventana ósea, que muestra una imagen lítica en D12 (flechas blancas). 3d. Imagen PET que muestra un hipermetabolismo en la misma localización. 3e. Imagen fusionada. Existen, así mismo, metástasis ganglionares mediastínicas, en pared torácica y en glándula adrenal derecha (imágenes fusionadas PET/TC 3f. y 3g. flechas amarillas).

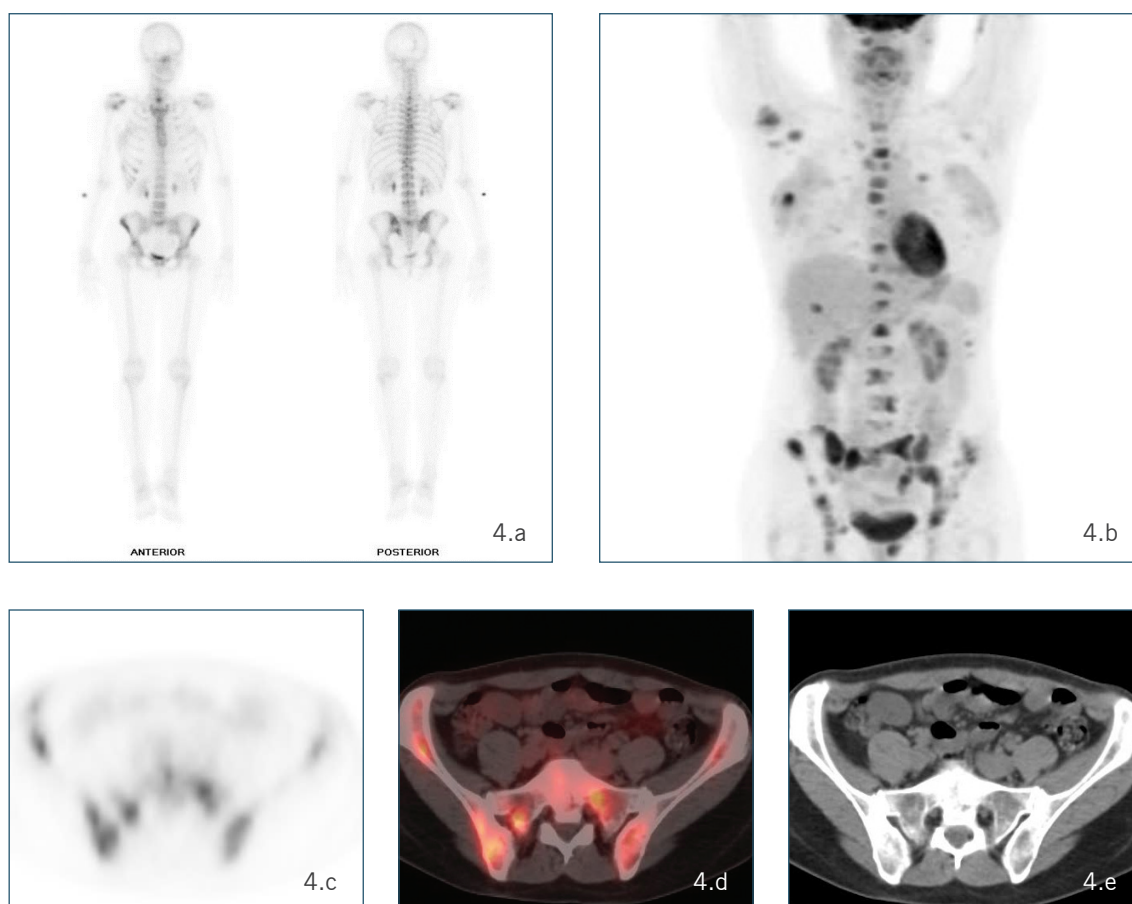


Figura 4. Paciente de 43 años al que se le realiza una gammagrafía ósea para el estudio de extensión de una neoplasia de mama. 4a. La gammagrafía ósea únicamente muestra una ligera heterogeneidad en la captación de la articulación sacroilíaca izquierda, hombro derecho y de la columna vertebral. 4b. La imagen PET, del estudio PET/TC, muestra múltiples lesiones óseas diseminadas. Los cortes axiales de la PET, 4c. la TC, 4d. y la imagen fusionada, 4e. muestran las metástasis óseas múltiples en ambos huesos ilíacos y en el sacro.

Bibliografía

1. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic and hybrid modalities. *J Nucl Med* 2005; 46: 1356-1367.
2. Vicent S, Luis-Ravelo D, Antón I *et al.* Las metástasis óseas del cáncer. *An Sist Sanit Navar.* 2006; 29:177-187.
3. Martínez del Valle Torres MD, Gutiérrez Cardo AL, Ortega Lozano SJ, Jiménez-Oyuela García JM. Técnicas de imagen en el diagnóstico de metástasis óseas. *Rev Esp Med Nucl* 2007; 26(4): 237-258.
4. Ross JR, Saunders Y, Edmons PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SRD. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327:469.
5. Britton KE. Nuclear medicine imaging in bone metastases. *Cancer Imaging* 2002; 2: 84-86.
6. Metser U, Lerman H, Blank A *et al.* Malignant involvement of the spine: Assessment by 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45:279-284.
7. Blake GM, Holojan SJP, Cook GJR *et al.* Quantitative studies of bone with the use of 18F-Fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate. *Sem Nucl Med* 2001. 31:28-49.

8. Helyar V, Hosashalli KM, Barwick T *et al.* The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:706-713.
9. Langsteger W, Heinisch M, Fogelman I. the role of Fluorodeoxyglucose, 18F-Dihydroxyphenilalanine, 18F-choline, and 18F-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med* 2006; 36:73-92.
10. Cook GJR, Gnanasegaran G, Chua S. Miscellaneous indications in bone scintigraphy: metabolic bone diseases and malignant bone tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40:52-61.
11. Portilla-Quattrociochi H, Banzo I, Martínez-Rodríguez R *et al.* Evaluación de la gammagrafía ósea y la 18F-FDG PET/TAC en las metástasis óseas del cáncer de pulmón. *Rev Esp Med Nucl* 2011; 30:2-7.
12. Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J *et al.* Prospective evaluation of clinical value of planar bone scan, SPECT and 18F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42:1800-1804.
13. Özülker T, Küçüközüzün A, Özülker F, Özpaçacı T. Comparison of 18F-FDG-PET/CT with 99mTc-MDP bone scan scintigraphy for the detection of bone metastases in cancer patients. *Nucl Med Commun* 2010; 36: 597-603.
14. Gnanasegaran G, Cook G, Adamson K *et al.* Patterns, variants, artifacts, and pitfalls in conventional radionuclide bone imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med* 2009; 39:380-395.
15. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA *et al.* Bone imaging of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2942-2953.
16. Witherspoon L, Blonde L, Shuler E *et al.* Bone scan patterns of patients with diffuse metastatic carcinoma of the axial skeleton. *J Nucl Med* 1975; 17: 253-257.
17. Gates G. SPECT bone scanning of the spine. *Semin Nucl Med* 1998; 27:78-94.
18. Coleman RE, Mashiter G, Withaker KB *et al.* Bone scan flare predicts successful systemic therapy of bone metastases. *J Nucl Med* 1988; 29:1354-1359.
19. Vogel CI, Schoenfelder J, Shemano I *et al.* Worsening bone metastases in the evaluation of antitumor response during hormonal therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:1123-1128.
20. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2797-2803.
21. Cook G, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer* 2000; 88 suppl12:2927-2933.
22. Basu S, Torigian D, Alavi A. Evolving concept of imaging bone marrow metastases in the twenty-first century: critical role of FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:465-471.
23. Cook GJ, Houston S, Rubens R *et al.* Detection of bone metastases in breast cancer by 18F-FDG PET: Differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998; 16:3375-3379.
24. Fujimoto R, Higashi T, Nakamoto Y *et al.* Diagnostic accuracy of bone metastases detection in cancer patients: comparison between bone scintigraphy and whole-body FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2006; 20:399-408.
25. García JR, Simó M, Pérez G *et al.* 99mTc-MDP bone scintigraphy in lung and prostate cancer patients: different affinity between lytic and sclerotic bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:3375-3379.
26. Bury T, Baretto A, Daenen F *et al.* F18 FDG PET for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1244-1247.
27. Ito S, Kato K, Ikeda M *et al.* Comparison of 18F-FDG PET and bone scintigraphy in detection of bone metastases of thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007; 48: 889-895.

28. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W *et al.* Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 2001; 42:71-76.
29. Chua S, Gnanasegaran G, Cook G. Miscellaneous Cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 2009; 39:416-430.
30. Kato H, Miyazaki T, Nakijama M *et al.* Comparison between whole body PET and bone scintigraphy in evaluating bony metastases of esophageal carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25:39-44.
31. Doot Rk, Peterson LM, Schubert EK *et al.* Kinetic analysis of 18F-Fluoride PET images of breast cancer bone metastases. *J Nucl Med* 2010; 51: 521-527.
32. Schirrmester H, Guhlnamm A, Kotzerke J *et al.* Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:2381-2389.
33. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E *et al.* The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18 F-Fluoride PET, and 18 F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 287-297.
34. Schirrmester H, Guhlnamm A, Elsner K *et al.* Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F-PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 1623-1629.
35. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G *et al.* Assessment of malignant skeletal disease with 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45:272-278.
36. Gabriel M, Decristoforo C, Kindler D *et al.* 68Ga-dota-Tyr3-octetotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48:508-518.
37. Ambrosini V, Nanni C, Zompatori M *et al.* 68Ga-DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:722-727.
38. Franklin H. Sim. Diagnosis and management of metastatic bone disease. Ed. Raven Press 1988.
39. Baron MG, De la Gandara I, Espinosa E *et al.* Bone metastasis as the first manifestation of a tumour. *International Orthopedics* 1991; 15: 373-376.
40. Jordan EW, Shildt MD, 1985. Adenocarcinoma of unknown primary site. *Cancer* 55: 857-860.
41. Ultmann JE, Phillips TL. Cancer of unknown primary site. Principles and practice of oncology. De Vita, 3rd ed. Lippincott, Philadelphia, pp 1941-1952; 1989.
42. Demers LM, Costa L *et al.* Biochemical markers of Bone Turnover in Patients with Metastatic Bone Disease. *Clin. Chem.* 41/10 pag 1489-1494 (1995).
43. Costa L, Demers LM *et al.* Prospective Evaluation of the Peptide-Bound Collagen Type I Cross-links N-Telopeptide and C-Telopeptide in Predicting Bone Metastases Status. *Journal of Clinical Oncology*, vol 20, N° 3, pag 850-856 (2002).
44. Garbayo AJ, Villafranca E *et al.* Enfermedad metastásica ósea. Diagnóstico y tratamiento. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2004 : 27 (supl 3): pag 137-153.
45. S. Vicent, D. Luis Ravelo *et al.* Las metástasis óseas del cáncer. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006: 29 (2): pag 177-188.
46. Davidson I, Henry JB. Clinical Diagnosis by laboratory methods. Editorial W.B. Saunders Company 1974.
47. Jasmin C, Coleman RE, Coia LR, Capanna R, Saillant G. Textbook of bone metastasis: ed. John Wiley and Sons, Ltd.

48. Lipton A, Costa L, Ali SM, Demers LM. Bone markers in the management of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 181-5.
49. Ali SM, Demers LM, Leitzel K *et al.* Elevated serum N-telopeptide predicts poor prognosis in breast cancer patients with bone metastasis. *Proc AmSoc Clin Oncol* 2000; 19 (abstr 2549).
50. Bellahcene A, Merville MP, Castronovo V. Expression of bone sialoprotein, a bone matrix protein, in human breast cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 2823-6.
51. Diel IJ, Solomayer EF, Siebel MJ *et al.* Serum bone sialoprotein in patients with primary breast cancer is a prognostic marker for subsequent bone metastases. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3914-19.
52. Uccello M, Malaguarnera G, Vacante M, Motta M. Serum bone sialoprotein levels and bone metastases. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, April-June 2011, Vol 7-Issue 2 pag 115-119.
53. Waltregny D, Bellahcene A *et al.* Increased expression of bone sialoprotein in bone metastases compared with visceral metastases in human breast and prostate cancers. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol 15, Number 5, 2000.
54. Sherry HS, Levy RN, and Siffert RS. Metastatic disease of bone in Orthopedic Surgery. *Clin Orthop* 169, Sep 1982;44-52.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Indicaciones y técnicas de biopsia en tumores

Dr. Josep Anton Laucirica Alaber

Miembro del cuerpo facultativo
Centro Médico Teknon
Barcelona

Introducción

El objetivo de la biopsia es obtener una porción aceptable de tejido con el objetivo de realizar un diagnóstico y un estadiaje histológico de la lesión tumoral, evitando comprometer el procedimiento quirúrgico. La elección del lugar de biopsia debe practicarse en relación a los futuros planes operatorios.

La importancia de este procedimiento se puede observar fácilmente teniendo en cuenta la frecuencia anual de biopsias óseas, que es de 35 x 75.000 habitantes.

El paciente que nos ocupa puede presentarse con diferentes historias clínicas que condicionarán distintos planteamientos delante la necesidad de hacer una biopsia:

- Paciente con historia reciente de tumor maligno que desarrolla una nueva lesión ósea.
- Paciente con historia larga y estable de tumor maligno que repentinamente desarrolla una nueva lesión ósea.
- Paciente conocido portador de tumor maligno que se presenta con una fractura patológica.
- Paciente supuestamente curado de un tumor maligno que se presenta con nuevas y múltiples lesiones óseas.
- Paciente supuestamente curado de un tumor maligno que se presenta con una fractura patológica.

Lógicamente las situaciones más dramáticas son aquellas que se presentan con fractura patológica, ya que precisan, además del diagnóstico anatomopatológico, de la estabilización fractuaria.

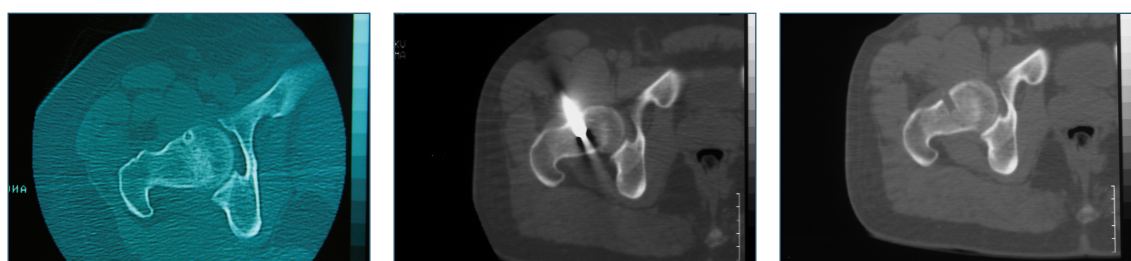
Antes de iniciar cualquier procedimiento encaminado a establecer un diagnóstico patológico, es preciso intentar recabar información acerca del posible tumor primario, extensión local, si es una lesión simple o existen otras más fácilmente abordables y analítica que permita, como poco, hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden simular una metástasis ósea como: traumatismos, infecciones óseas, enfermedades hematológicas (ej. linfomas) y tumores primarios de hueso.

Técnicas de biopsia

Establecemos dos grupos: técnicas cerradas y abiertas. Dentro de las mismas hay diversas técnicas a elegir que trataremos de manera individualizada.

Técnicas cerradas

Presentan la desventaja de un porcentaje alto de biopsias con material insuficiente para estudio (25-33%). En otras ocasiones, el material obtenido es suficiente para las secciones congeladas pero no para el resto de técnicas de tinción, microscopía electrónica, estudios citogenéticos, inmunohistoquímica, etc. Para mejorar el rendimiento de las técnicas cerradas, se propone el uso de la TAC para efectuar biopsias guiadas a las zonas más sospechosamente afectadas (*core biopsy*).

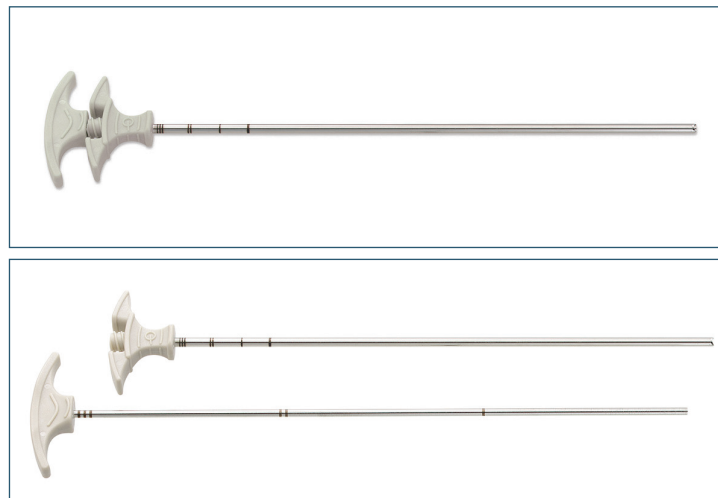


Presentan la ventaja de que en tumores primarios conocidos es suficiente una pequeña cantidad de tejido para confirmar el diagnóstico con una mínima agresión quirúrgica.

1. PAAF (punción-aspiración aguja fina).
2. TRU-CUT (punción biopsia de tumores partes blandas).

Estas dos técnicas se utilizarán sobre todo si existe una masa de partes blandas adyacente al hueso afectado. Normalmente no tendrán utilización en las metástasis de origen blástico que son demasiado duras para ser penetradas con estos sistemas.

3. TROCAR (punción-biopsia de tumores óseos).



Cortesía de la empresa Medtronic. Trocar de biopsia ósea vertebral transpedicular.

La fiabilidad de esta técnica está entre el 70-90%, con mayor precisión en tumores de partes blandas que para óseos. Se debe tener en cuenta el trayecto de biopsia por el potencial de contaminación, por ello, la biopsia se practicará en un lugar que deberá ser resecado con la pieza quirúrgica. Ya hemos comentado que presenta como ventajas relevantes un menor trauma quirúrgico, acto de fácil ejecución, ambulatoria, y bajo coste económico. En contra, muestra de tejido insuficiente, punción sobre tejido necrosado o reactivo.

Para maximizar el rendimiento de dichos procedimientos debemos aprovechar los coágulos sanguíneos obtenidos de las punciones a pesar de que no se acompañen de tejido o sólo existan muy pequeñas muestras de éste, ya que con dichos coágulos se puede llegar al diagnóstico en un 20% de las muestras.

PAAF

Con aguja fina de aproximadamente 0,7 mm de diámetro, puede ser realmente útil para la determinación de recidivas locales en tumoraciones de partes blandas y diseminación de ganglios linfáticos.

En lesiones vertebrales y paravertebrales puede alcanzar una sensibilidad del 89,3% y una especificidad del 93,8%, con un valor predictivo del 95,7% y un valor predictivo negativo del 85,2%. También se puede incrementar su rendimiento utilizando la TAC para guiar la aguja a la zona más afectada.

Tru-Cut

Punción-biopsia que se utiliza para el diagnóstico de tumores de partes blandas. Lanceta formada por aguja canulada y pequeño trocar interno que obtiene sección del tejido en forma de cilindro.

Trocar

Visualización de la lesión bajo control radiológico, el orificio creado en el hueso es esférico y de pequeño tamaño, a nivel vertebral se realiza con más frecuencia la punción-biopsia bajo control por TAC.

Técnicas abiertas

1. Biopsia escisional.
2. Biopsia incisional.
3. Biopsia por frío.

Biopsia escisional

Exéresis completa de la lesión y posterior estudio anatomopatológico. Extirpación del tumor con propósitos diagnósticos pero también terapéuticos.

Según el tipo de escisión que se practique tendremos distintos tipos:

- Intralesional: persiste una cáscara de tumor en el cuerpo del paciente.
- Marginal: se escinde el tumor a través de la zona reactiva periférica al tumor.
- Amplia: resección a través de tejido sano peritumoral.
- Radical: resección de todos los compartimentos anatómicos afectados por el tumor. Muchas veces puede significar la amputación.

Esta biopsia escisional debe ser estricta y limitada en casos donde la benignidad del tumor es cierta (ej. lipoma o encondroma en mano).

Después de haber practicado una biopsia escisional, si el resultado es de tumoración maligna, deberemos realizar revisión quirúrgica del lecho tumoral para obtener unos márgenes amplios libres de tumor.

Biopsia incisional

Obtención de muestra de tejido bajo visión macroscópica directa de la lesión tumoral, violando la tumoración, tomando una parte para biopsia y dejando la mayoría en el cuerpo del paciente. La indicación principal está en los casos de fracaso de la punción-biopsia. Debemos tener en cuenta que el trayecto de la biopsia debe ser rescatado posteriormente junto con la lesión tumoral, sin comprometer la cirugía.

La incisión debe ser longitudinal siguiendo el eje de la extremidad para no hipotecar una cirugía posterior. Es importante evitar áreas irradiadas. La disección debe ser directa sobre la lesión, evitando disecciones romas que pudieran contaminar tejidos vecinos. El cirujano debe abordar desde la piel, a través de la fascia profunda y el plano muscular, directamente sobre el tumor, evitando estructuras neurovasculares para prevenir su posible contaminación.

Cuando existe tejido reactivo o pseudocápsula, en la biopsia debemos incluir un fragmento de pseudocápsula junto con un bloque de tumor en una única pieza. Antes de cerrar realizamos hemostasia prescindiendo de colocar drenajes. La herida debe ser cerrada por planos y suturas no continuas e irreabsorbibles.

Biopsia por frío

Biopsia a cielo abierto, donde el tejido es **inmediatamente analizado** mediante cortes con microtomo. Con el resultado inmediato decidimos el tratamiento adecuado para el tumor, en función de la anatomía patológica. Inconveniente principal: necesidad de patólogo con experiencia por la dificultad diagnóstica que pueda presentar. Permite en algunos casos claros proceder al tratamiento definitivo en el mismo acto quirúrgico ahorrando esperas y tensiones al paciente. Por ello se deben tener todos los consentimientos y material de reconstrucción necesario preparados.

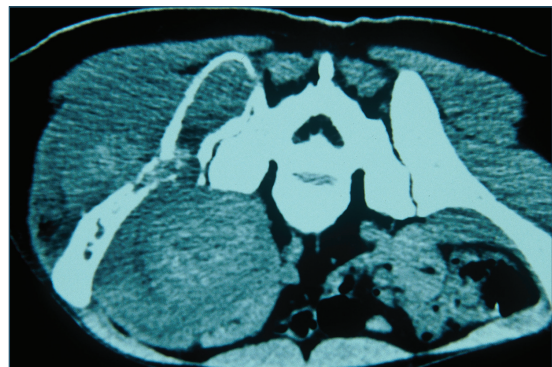
Queda demostrado que después de la toma de biopsia existe un incremento de células malignas en el torrente sanguíneo. Pero a pesar de ello no existe un efecto adverso de la misma si el procedimiento quirúrgico definitivo no se retrasa más de 30 días.

El efecto potencial del torniquete durante la toma de biopsias para diseminar la tumoración no ha sido probado pero es importante liberarlo antes de cerrar la herida y practicar una hemostasia meticulosa. Se recomienda no utilizar drenajes; en caso de usarlos se aconseja aspirativos, distales y cercanos a la herida siguiendo el trayecto de una posible futura incisión y se deberán sacar lo más pronto posible.

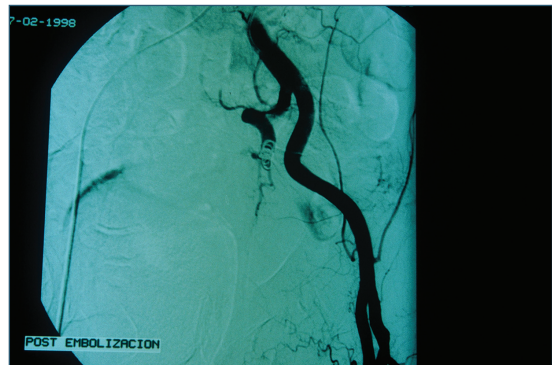
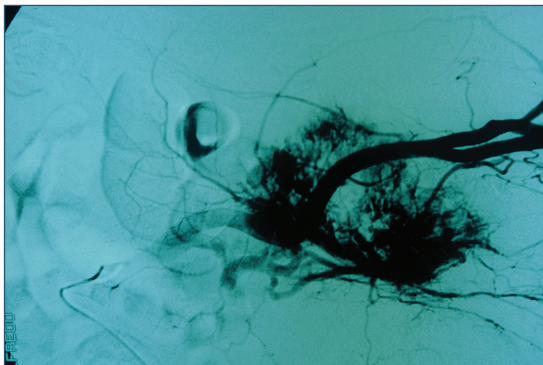
Es importante prever graves sangrados en biopsias (también antes de cirugías) de metástasis de riñón o tiroides por lo que es recomendable angiografías y quizás embolizaciones en caso de sospecha de tumores altamente vascularizados.

Caso clínico

Paciente de 64 años con metástasis pélvica (ala ílica) de neoplasia de riñón vista por Rx y por TAC.



Se practicó angiografía que demostró la gran irrigación de la masa tumoral y se procedió a su embolización.



Se ha demostrado en cadáver que un agujero pequeño y oblongo con terminaciones redondeadas da la máxima resistencia después de la perforación de la cortical. A pesar de la correcta técnica empleada se recomienda incrementar la resistencia del hueso biopsiado con cemento o con placas cortas para minimizar la posibilidad de fracturas patológicas a través de la zona biopsiada.

Metástasis óseas: rol de la anatomía patológica

Dra. Flavia Guzmán Pineda

Servicio de anatomía patológica
Centro Médico Teknon
Barcelona

Dr. Carles Miquel Llebaria Puig

Servicio de anatomía patológica
Centro Médico Teknon
Barcelona

Introducción

El sistema esquelético es el tercer sitio más frecuente de afectación metastásica (le anteceden pulmón e hígado). Las metástasis óseas (MO) son los tumores malignos más frecuentes en el esqueleto.

Ante una lesión única en un paciente con largo período de remisión (para diferenciarlo de tumor primario) o en algunos pacientes con lesiones múltiples sin neoplasia primaria conocida es fundamental filiar la lesión para poder iniciar el tratamiento más adecuado.

Biopsia abierta

Características

- Gran cantidad de tejido.
- Es conveniente el estudio peroperatorio para confirmar material diagnóstico, por lo cual en el plan prequirúrgico deberían participar radiólogos, patólogos y cirujano ortopédico/traumatólogo.
- Un buen curetaje es diagnóstico.

Biopsia con aguja Tru Cut

Características

- Efectiva y segura.
- Ventaja sobre PAAF en cuanto a cantidad de tejido.
- Se pueden realizar improntas del material obtenido.

Biopsia aspiración con aguja fina (PAAF)

Características

- Particularmente útil para distinguir tumor óseo primario, metástasis, mieloma y linfoma. Método rápido.
- Si se realiza bloque celular que contenga células malignas, se puede realizar inmunohistoquímica.

Categorías diagnósticas en PAAF

- Positivo para malignidad.
- Sospechoso / no concluyente.
- No satisfactoria / inadecuada para el diagnóstico.
- Elementos celulares normales sin evidencia de malignidad.
- Lesión no neoplásica benigna.

Hay casos, tanto de PAAF como de cilindros, en que sólo se obtiene material inflamatorio o necrótico correspondiente a tejido peritumoral o tumor. El primer caso no es diagnóstico, en el segundo, en el supuesto de ver sombras celulares, se solicitan igualmente tinciones inmunohistoquímicas ya que la antigenicidad tumoral persiste.

Uso de la inmunohistoquímica en la confirmación o búsqueda del origen primario de la metástasis ósea

En las lesiones metastásicas con tumor primario conocido, se dispone de marcadores que permiten confirmar o sugerir dicho origen:

Cáncer de mama

- Receptores de Estrógenos y Progesterona +.

Cáncer de pulmón

- TTF1+.
- CK7 +/- CK20 -.

Cáncer de tiroides

- TTF1+.
- Marcador de carcinoma papilar de tiroides +.
- Tiroglobulina +.

Carcinoma medular tiroides

- Calcitonina.

Mesotelioma

- Calretinina +.
- WT1+.

Carcinoma de células renales

- CD10+.
- Vimentina +.

Adenocarcinoma de próstata

- Antígeno prostático específico +.
- Receptores de andrógenos +.

Carcinoma escamoso de cérvix

- P16.

Sarcoma del estroma endometrial

- CD10+.

Hepatocarcinoma

- Antígeno hepatocitario.
- Alfa Feto Proteína.
- GIST (tumores del estroma gastrointestinal).
- CD117(CKIT) +.
- CD34+.

Ovario

- CK7+/CK20-.
- Melanoma.
 - MelanA+.
 - HMB45+.
 - S100+.

Tumores neuroendocrinos

- Sinaptofisina.
- Cromogranina A.
- CD56.

Metástasis sin tumor primario conocido

Ante una lesión metastásica poco diferenciada y sin tumor primario conocido el primer paso es:

Definir la “estirpe”: debemos definir como mínimo si la tumoración se puede encuadrar en alguna de las siguientes “familias”:

- Linfoma / Mieloma.
- Sarcoma.
- Carcinoma.
- Melanoma.

Linfoma / Mieloma

Son infrecuentes los linfomas que debuten con metástasis (dando imágenes líticas óseas). Las tinciones inmuno-histoquímicas que pueden ayudarnos son:

- CD45+, es el antígeno común leucocitario positivo en células hematológicas.
- Diferentes anticuerpos para diferenciar cada línea (CD20 y CD 79^a línea B, CD3, CD5 línea T, CD168, MUM1, CD19 células plasmáticas entre los principales).

Sarcomas

- Vimentina.
- Actina, desmina: para la diferenciación muscular.
- S100: diferenciación neural.

Carcinomas

- Queratinas de amplio espectro (AE1-AE3).
- EMA (antígeno epitelial de membrana).
- CK7+/CK20-: sugieren origen pulmonar (mayor especificidad si TTF1+), origen biliar o pancreático, ovárico.
- CK7-/CK20+: sugieren origen colónico.

Melanoma

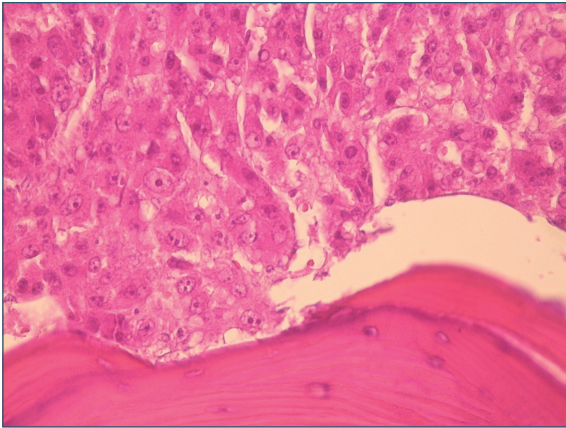
Marcadores melánicos (HMB45, Melan A y S100).

Casos clínicos

Caso N° 1

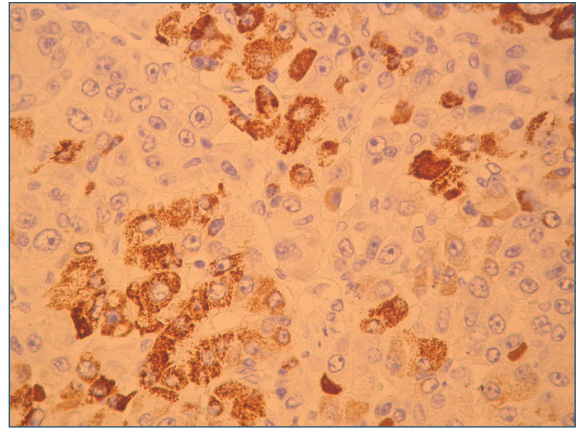
- Varón de 73 años.
- Antecedentes de hepatopatía crónica.

Lesiones óseas, aspecto tumoral en cabeza de fémur que se extiende a tejido de peritrocanter.



H-E 40X.

Cilindro óseo procesado tras descalcificar: en extremo inferior trabécula ósea. En el espacio intertrabecular proliferación neoplásica maligna. Las células son grandes, poligonales con núcleos claros y nucleolos prominentes.

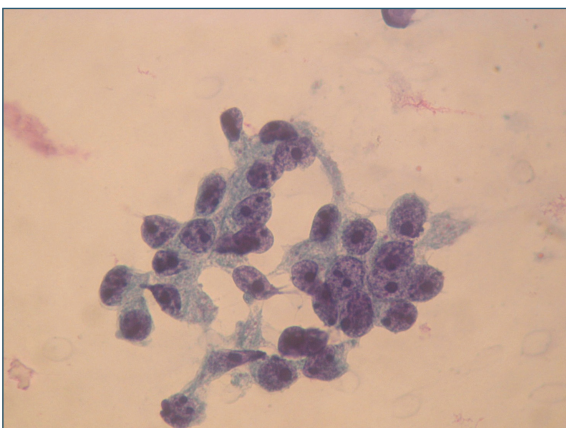


Antígeno hepatocitario.

Las tinciones inmunohistoquímicas mostraron positividad para queratinas y antígeno hepatocitario. El diagnóstico fue de "metástasis de hepatocarcinoma".

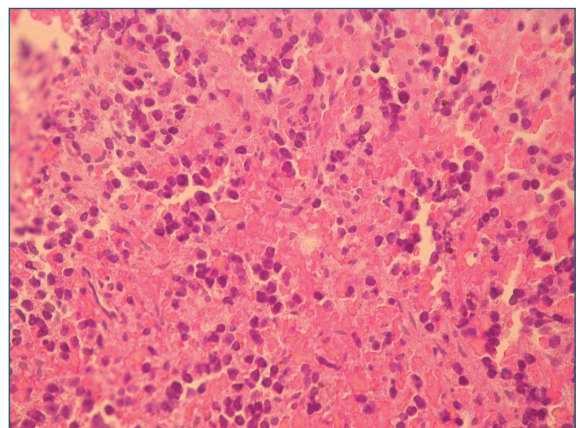
Caso N°2

- Varón de 62 años.
- Lesiones de aspecto metastásico en cuerpo vertebral.



PAAF.

Lesión ósea sospechosa de M1: grupos de células malignas dispuestas en grupos poco cohesivos. Los núcleos presentan una cromatina grumosa y destaca la presencia de macronucleolo. Diagnóstico: metástasis por adenocarcinoma, inmunohistoquímica en curso para determinar el origen.

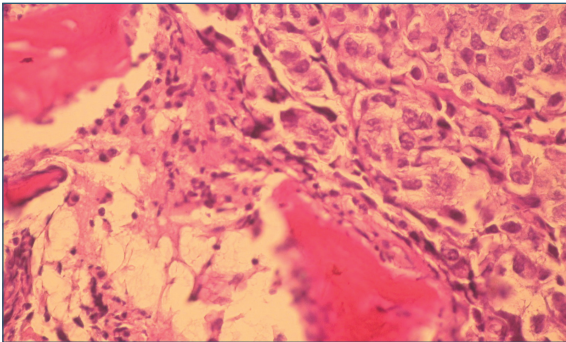


PAAF.

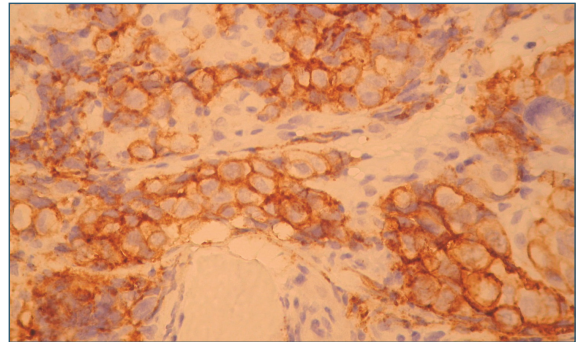
Lesión ósea sospechosa de M1: bloque celular con presencia de abundantes células malignas en un fondo hemático. Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas para determinar el origen. Los receptores de andrógenos fueron marcadamente positivos sugiriendo la próstata como tumor primario. La clínica, analítica y patología fueron concordantes con dicho origen.

Caso N°3

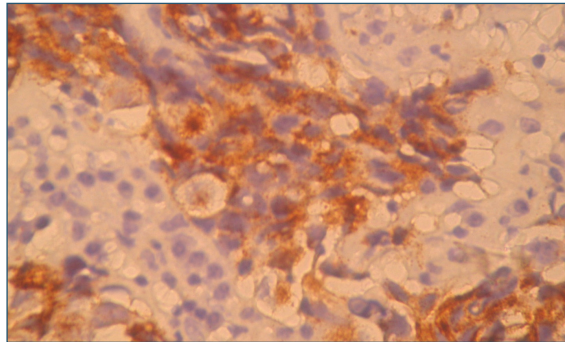
- Varón de 67 años.
- Biopsia de cuerpo vertebral.



Proliferación de células epiteliales de núcleos hipercromáticos e irregulares dispuestas principalmente formando nidos. Algunos fragmentos óseos atrapados.



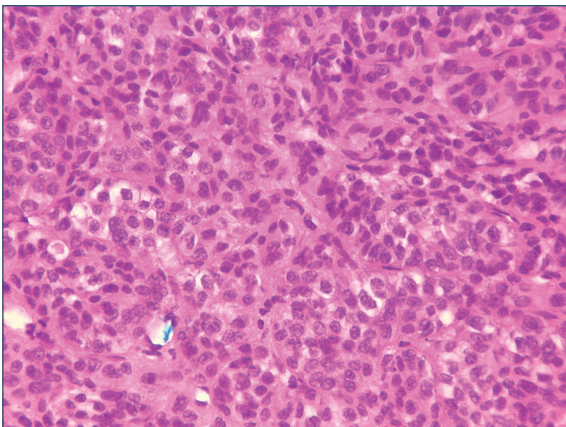
CD56.
Marcador neuroendocrino. Muestra positividad en todas las células.



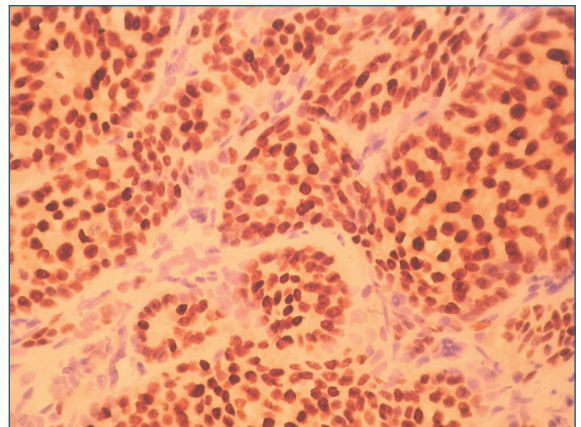
Cromogranina A.
Marcador neuroendocrino (al igual que sinaptofisina y enolasa). Muestra positividad en las células neoplásicas. TTF1: mostró positividad en numerosas células. El diagnóstico fue metástasis de adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina, compatible con origen pulmonar.

Caso N°4

- Mujer de 45 años sin antecedentes de importancia.
- Lesión lítica en esternón.



Cilindro óseo lesión lítica en esternón.
Proliferación neoplásica maligna densamente celular. Nidos y ductos malformados compactos que le otorgan un aspecto sólido.



Receptores estrógenos.
Junto a los de progesterona y queratinas fueron marcadamente positivos. Se estableció la mama como origen (paciente sin antecedentes de neoplasia de mama).

Bibliografía

1. Harish S, Hughes RJ, Saifuddin A, Flanagan AM. Image-guided percutaneous biopsy of intramedullary lytic bone lesions: utility of aspirated blood clots. *Eur Radiol* 2006 Sep; 16 (9): 2120-5 Epub 2006 Mar 1.
2. Akhtar I, Flowers R, Sidiqqi A, Heard K, Baliga M. Fine needle aspiration biopsy of vertebral and paravertebral lesions: retrospective study of 124 cases. *Acta Cytol* 2006 Jul-Aug; 50 (4): 364-71.
3. Hryhorczuk AL, Strouse PJ, Biermann JS. Accuracy of CT-guided percutaneous core needle biopsy for assessment of pediatric musculoskeletal lesions. *Pediatr Radiol* 2011 Jan 18.
4. Sherry HS, Levy RN, and Siffert RS. Metastatic disease of bone in Orthopedic Surgery. *Clin Orthop* 169, Sep 1982. 44-52.
5. Engell HC. Cancer cells in the blood; a five to nine year follow-up study. *Ann Surg* 149:457, 1960.
6. Foss OP, Brennhoud IO, Messelt OT, Efskind J and Liverud K. Invasion of tumor cells into the bloodstream caused by palpation or biopsy of the tumor. *Surgery* 59:691, 1966.
7. Peterson LF, James JM, Kelley PJ and Pease GL. Isolation of osteogenic sarcoma cells from peripheral blood after biopsy: an experimental report and clinical note. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 35:443, 1960.
8. Potter JF, Longenbough G, Chu E, Dillon J, Romsdahl M and Malmgren RA. The relationship of tumor type and resectability to the incidence of cancer cells in the blood. *Surg Gynecol Obstet* 110:734, 1960.
9. Roberts SS, Hengesh JW, McGrath RG, Valaitis J, Mc Grew EA and Cole WH. Prognostic significance of cancer cells in the circulating blood. *Am J Surg* 113:757, 1967.
10. Turnbull RB, Jun KK, Watson FR and Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 166:420, 1967.
11. Broström LA, Harris MA, Simon MA, Cooperman DR and Nilsson U. The effect of biopsy on survival of patients with osteosarcoma. *J Bone Surg* 6113:209, 1979.
12. Clark CR, Morgan C, Sonstegard DA and Matthews LS. The effect of biopsy-hole shape and size on bone strength. *J Bone Joint Surg* 59A: 213, 1977.
13. Jasmin C, Coleman RE, Coia LR, Capanna R, Saillant G. Textbook of bone metastasis. Ed. John Wiley and Sons, Ltd.

TRATAMIENTO

Como veremos, las modalidades de tratamiento de las MO son múltiples:

- Medicación: antiálgica, antiinflamatoria o neurolítica, ansiolítica o antidepresiva de forma aislada o combinada. Ver Capítulo clínica del dolor ([página 111](#)).
- Radioterapia convencional o metabólica con estroncio (Sr 89). Ver Capítulo radioterapia ([página 103](#)).
- Crioterapia sola o en combinación.
- Radiofrecuencia como técnica de clínica del dolor, sola o en combinación.
- Quimioterapia, tratamiento hormonal o bifosfonatos. Ver Tratamiento médico ([página 90](#)).

Pero, en el caso de las MO, todas ellas pueden ser insuficientes en dos aspectos básicos: el control del dolor y en mantener la estabilidad ósea o neurológica en el caso de la médula espinal. Vamos a repasar todas las modalidades de tratamiento; normalmente, en todos los casos será necesaria la combinación de varios de ellos para conseguir el mejor control de la enfermedad, del dolor y para conseguir mantener al paciente independiente y deambulante el máximo tiempo posible. Aprovechamos para recalcar la necesidad de tener una máxima coordinación del equipo de tratamiento del paciente oncológico con afectación metastásica ósea para alcanzar el mejor resultado en el tratamiento.

Tratamiento ortopédico y quirúrgico

Dr. Antoni Fraguas i Castany

Centro Médico Teknon
Barcelona

Generalidades

El tratamiento ortopédico de las MO, como ya hemos repetido, va encaminado a controlar el dolor y mejorar la calidad de vida del paciente.

Sólo en determinados casos nos podemos plantear el tratamiento curativo del tumor cuando la enfermedad primaria se halla en estado de remisión y existe una única lesión metastásica, quirúrgicamente extirpable en tumor primario de mama, ovario, testículo, tiroides, riñón o linfoma histiocítico.

Normalmente los objetivos básicos son:

- Disminuir el dolor.
- Aumentar la movilidad.
- Evitar fracturas.
- Facilitar las curas.
- Disminuir la ansiedad y depresión.

Ya hemos comentado que la opción/objetivo curativo estará reservada a muy pocos casos. Para alcanzar dichos objetivos se deberán considerar las siguientes opciones ortopédicas, además de las otras alternativas de tratamiento:

- Medidas posturales.
- Fisioterapia.
- férulas, yesos, corsés u otros sistemas de inmovilización.
- Cirugía.

Es frecuente que el dolor no ceda con medidas conservadoras y, en la mayoría de casos, no hay que esperar que el hueso tenga capacidad de regeneración para “solucionar” y regenerar la parte afectada, ya que se encuentra invadido por células tumorales que destruyen el hueso y anulan dicha capacidad.

Es por ello que existe la necesidad de acudir a la cirugía en numerosas ocasiones para:

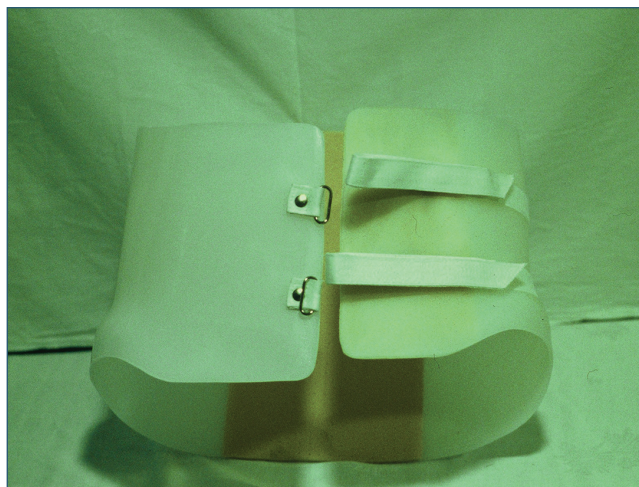
- Eliminar el dolor.
- Solucionar fracturas ya establecidas (ver Capítulo de fracturas patológicas, [página 60](#)).
- Evitar posibles fracturas (fracturas potenciales) que ensombrecerían de forma dramática el pronóstico, calidad de vida y autonomía del paciente.

Determinaremos un tratamiento ortopédico o quirúrgico en función de:

- El número.
- Extensión.
- Localización de las metástasis.
- El tumor primario.
- El estado general del paciente con su índice estimado de sobrevida.

Ortopédico

Comprende todo tipo de tratamiento para aliviar el dolor y resolver las fracturas patológicas de forma no quirúrgica y básicamente tenemos los yesos de extremidades, los corsés para la columna y otras inmovilizaciones como las férulas. Todo ello no diferirá del tratamiento de las fracturas no metastásicas, pero el tiempo de curación/consolidación se alargará a causa de la patología tumoral. Siempre acompañaremos el tratamiento con radioterapia y medicación así como el tratamiento de la enfermedad de base.



Mayoritariamente se aplicará a las afectaciones únicas, no muy extensas de las extremidades superiores, y en enfermos con una esperanza de vida larga.

En otros casos será necesario inmovilizar algunas extremidades en pacientes terminales para evitar cirugías que el paciente no podría soportar. Con ello conseguiremos aliviar el dolor y mejorar los cuidados de enfermería.

En las extremidades inferiores, en aras de mantener una deambulación activa y disminuir el número de fracturas patológicas, se tiende a efectuar más procedimientos quirúrgicos de osteosíntesis con cimentación y radioterapia adyuvante, que evitan encamamientos, con todo lo que ello comporta.

Percutáneo

Podemos considerar diversas técnicas percutáneas que nos permiten conseguir un control del dolor de forma semi-invasiva y que cobran constantemente más protagonismo a causa de la poca repercusión sobre el estado general del paciente y su gran beneficio. Éstas son:

1. Técnicas de termoablación para el tratamiento de tumores óseos

Hablamos de termoablación al referirnos al grupo de técnicas que, utilizando medios físicos relacionados directa o indirectamente con cambios de temperatura, producen la destrucción de células, tejidos o tumores.

A. Calor

- Radiofrecuencia.
- Láser.

- Microondas.
- Ultrasonidos de alta intensidad.

B. Congelación

- Criocirugía o crioablación.

La criocirugía y el uso de la radiofrecuencia son las dos técnicas de termoablación que más se utilizan en el tratamiento de tumores óseos.

Criocirugía

La criocirugía utiliza la congelación como mecanismo de destrucción celular. Los avances técnicos disponibles desde la década de los 90 para alcanzar, controlar y garantizar temperaturas de hasta -190°C en los tejidos usando Nitrógeno líquido y/o Helio, junto con la facilidad y familiaridad para monitorizar sus efectos mediante el uso de la ecografía intraoperatoria, permite la destrucción de tumores por congelación a temperaturas extremas.

La criocirugía o crioablación es un tratamiento en que los tumores son congelados, con lo que se alcanza la muerte celular y una vez desvitalizados, son dejados *in situ* siendo en parte reabsorbidos por el propio organismo, quedando el área que ocupaba sustituida por un tejido de cicatrización. Esta técnica puede proveer buen control vascular y de la masa tumoral así como analgésica y está indicada en casos de metástasis altamente vascularizadas como las de carcinoma renal.

Radiofrecuencia

La radiofrecuencia aplica corriente monopolar de alta frecuencia para producir una necrosis de coagulación y, por tanto, la destrucción o muerte celular del tejido en donde ha sido aplicada. Esta técnica conocida desde los años 30 se ha aplicado y desarrollado ampliamente en el campo de la neurocirugía para el tratamiento de neuralgias y arritmias. Desde la segunda mitad de los 90, al aumentar la extensión de su radio de acción, se usa también para la destrucción de tumores.

Los nuevos generadores de radiofrecuencia, utilizando agujas con puntas refrigeradas, pueden producir no sólo la energía necesaria para inducir necrosis de coagulación o destrucción de los tumores por termoablación de áreas de tejido o tumores de hasta 3,6 cm de diámetro, sino que también incorporan circuitos para medir la frecuencia de salida, la impedancia de los tejidos durante el tratamiento y la temperatura de los electrodos. El control de estos parámetros es necesario para obtener resultados óptimos.

Aplicación

El hueso es una de las localizaciones más frecuentes de metástasis. Las metástasis óseas pueden desarrollarse en el contexto de un amplio número de enfermedades neoplásicas, tales como el cáncer de mama, el de próstata, de vejiga, de pulmón o del riñón, afectando severamente la calidad de vida de los pacientes.

Las técnicas de termoablación pueden usarse para tratar tanto tumores óseos benignos como tumores óseos malignos primarios o metastásicos. Su finalidad puede ser paliativa, al retrasar la evolución natural de la enfermedad neoplásica y al facilitar el control del dolor derivado de las lesiones metastásicas, o curativa al eliminar la lesión.

La mayoría de los pacientes a los que se aplican estas técnicas no son candidatos a la cirugía por patología médica asociada, por extensión de la enfermedad neoplásica, por haber agotado sus opciones de tratamiento con quimioterapia o radioterapia o por haber fracasado o rechazado el tratamiento quirúrgico.

La técnica consiste en la colocación de una o varias crio sondas o uno o varios electrodos de radiofrecuencia bajo control por ecografía, TC o fluoroscopia. Dependiendo de la localización, tamaño, extensión y número de lesiones usaremos anestesia general, loco regional, bloqueo o sedación. La fijación o refuerzo instrumentado o no del hueso tratado también dependerá de la situación anatómica, tamaño y extensión de la lesión o tumor óseo.

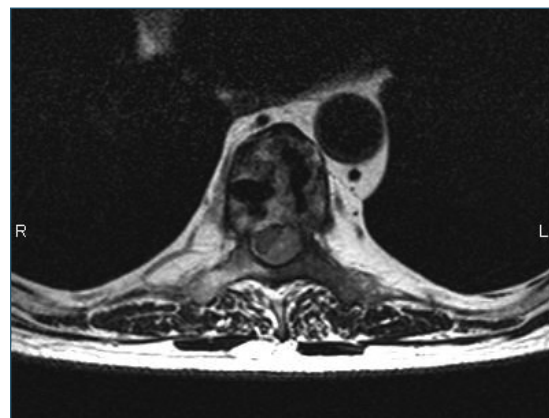
Las técnicas de termoablación pueden aplicarse en pacientes y lesiones apropiadamente seleccionadas de forma segura con un alto grado de eficacia para el control del dolor o destrucción de tumores óseos benignos o metastásicos. Pueden aplicarse por vía abierta o de forma mínimamente invasiva por vía percutánea bajo control con ecografía, fluoroscopia o TC. El control evolutivo puede llevarse a cabo mediante TC, RMN o PET.

Las técnicas de termoablación usadas con el consenso entre oncólogos, cirujanos y radiólogos intervencionistas y aplicadas por cirujanos experimentados pueden utilizarse según el grado de extensión de la enfermedad con finalidad curativa o paliativa, son ciertamente menos agresivas, tienen menos morbilidad y en los pacientes adecuados son una alternativa y/o un complemento a la cirugía convencional. No excluye la necesidad y el beneficio del tratamiento con quimioterapia o radioterapia adyuvante y sin duda permiten aumentar el número de enfermos que pueden ser tratados quirúrgicamente y por tanto susceptibles de beneficiarse de un tratamiento curativo o paliativo eficaz.

2. Cementación percutánea. Cifoplastias, sacroplastias y acetabuloplastias así como otros rellenos cavitarios percutáneos muchas veces efectuados “a medida “ según la localización de las lesiones

Se empiezan a desarrollar algunos métodos combinados de cementación y radioterapia aplicada durante el acto quirúrgico.

- Mezclando isótopos como el samario con el PMMA.
- Aplicando radioterapia intraoperatoria.



En casos de columna vertebral alta o cavidades de acceso difícil puede ser de gran ayuda el uso de la TAC para situar apropiadamente las cánulas de cementación.

3. Cementación y termoablación combinada (crioterapia o radiofrecuencia)

Tanto la cementación por reacción exotérmica como la criocirugía por congelación y la radiofrecuencia pueden aliviar el dolor también por denervación de la cavidad ósea donde se aplica.

Existe un espacio de tratamiento que actualmente se incrementa a pasos agigantados, que es la posibilidad de efectuar cirugía percutánea con inyección de metilmetacrilato en cavidades metastásicas para alcanzar los objetivos principales de estabilizar las cavidades óseas, evitando las fracturas y para disminuir el dolor de la zona, que puede ser incontrolable de otro modo.

Como vemos, existe una graduación en la invasividad del tratamiento que abarca, desde los medicamentos analgésicos simples, hasta las grandes cirugías, pasando por la radioterapia y la posibilidad de efectuar una, dos o más combinaciones de varias técnicas percutáneas semiinvasivas, que podemos implementar gracias a la gran potencia que han adquirido las técnicas de diagnóstico por la imagen.

Quirúrgico

En función de los objetivos que se establezcan será preciso un tratamiento quirúrgico marginal, resección amplia o radical y, como principios básicos, deberemos tener en cuenta:

- El primer procedimiento es el mejor y hay que aprovechar para hacer más que menos.
- Reponer el máximo de hueso afecto y se conseguirá, en general, mejor con prótesis de sustitución que con aparatos de fijación interna.
- Intentaremos disminuir la hospitalización.
- Intentaremos suprimir las inmovilizaciones.

Un factor añadido a tener en cuenta es el beneficio psicológico y emocional al reducir la ansiedad y depresión derivada de la inmovilización y el dolor.

En cualquier cirugía tumoral es preciso valorar la vascularización de la zona (sobre todo en metástasis de tumor renal o tiroides) que podría comprometer la cirugía y el postoperatorio.

Raramente vamos a poder embolizar pero es importante tener estudios angiográficos para documentar y hacer la valoración de su necesidad, o no, para facilitar el acceso quirúrgico por reducción de la masa y para mejor control del sangrado. Será también importante en los casos de cirugía radical por metástasis ósea solitaria.

Realizaremos toma de biopsia y remitiremos las piezas a estudio para confirmar la naturaleza del tumor primario y en ciertas ocasiones puede ser necesaria la biopsia peroperatoria si existen dudas.

Utilizaremos abordajes extensibles para permitir un mejor control de toda la masa tumoral (hueso afecto y masa de partes blandas) y llegar con la fijación, si es posible, a hueso sano.

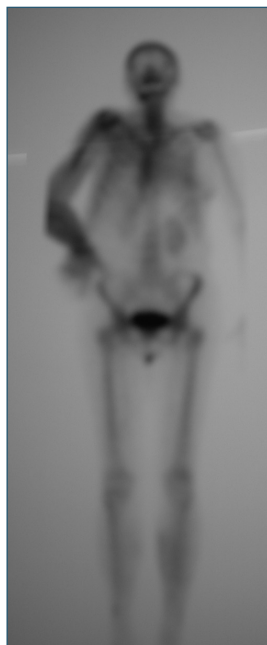
Los procedimientos típicos serán:

1. Curetaje del tumor y osteosíntesis cementada: resección intracapsular del tumor combinada con fijación interna (placas, tornillos y clavos intramedulares) y polimetilmetacrilato (PMMA). Han sido dos los motivos de mejoría clara en los procedimientos quirúrgicos de este tipo. Primero, la aparición de placas, clavos y prótesis cada vez más adecuados para cada zona anatómica y tipo de hueso y segundo, el uso de PMMA para implementar las construcciones.

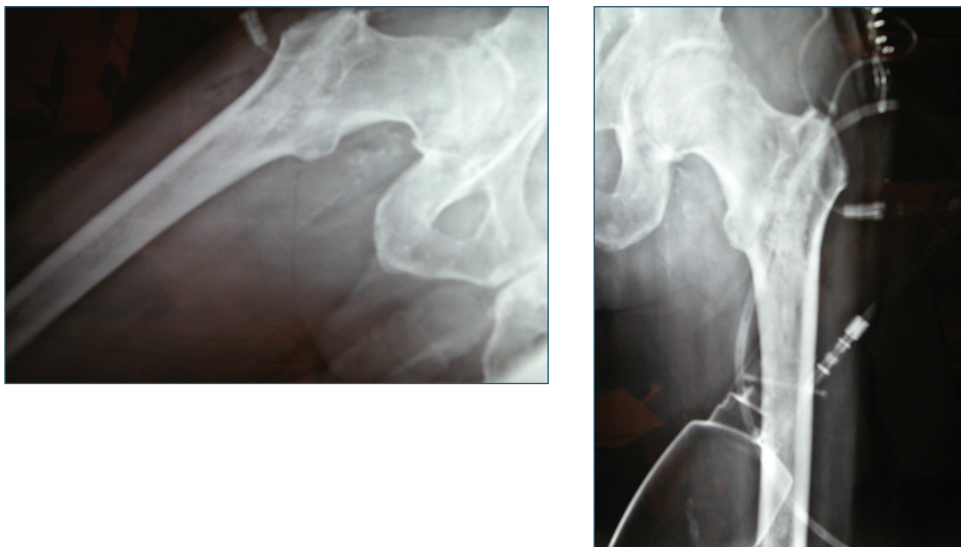
El uso del PMMA ha mostrado un aumento de la fijación de los dispositivos de osteosíntesis así como de las prótesis en los huesos afectados de enfermedad metastásica y por consiguiente debilitados. El uso del cemento mejora la fortaleza de la construcción, su resistencia a la rotación y al fallo por flexión. También los propios tornillos se mantendrán más solidamente unidos al hueso.

2. Curetaje del tumor e instrumentación de la columna: resección intracapsular de tumor con interposición de PMMA u otros materiales (hidroxiapatita) o injerto óseo + estabilización anterior y/o posterior.
3. Resección tumoral (intracapsular o marginal) y reemplazo articular con prótesis, sobre todo en cadera.

4. Resección segmentaria (intracapsular o marginal junto con un segmento largo de hueso) y reconstrucción con endoprótesis megamodular. Es especialmente utilizado cuando la ausencia de hueso residual obliga a desechar las prótesis ordinarias y es preciso solicitar megaprótesis sustitutivas tanto de articulaciones como de hueso largo, que pueden ser también estándar, o ser confeccionadas a medida según necesidad y topografía.
5. Criocirugía abierta en casos de acceso percutáneo imposible. Será útil en mejorar márgenes y en control de la hemorragia.
6. Amputación que se utilizará en muy raras ocasiones. No está de acuerdo con los objetivos de preservación o restauración de la función, pero puede ser necesaria como en esta ocasión de linfangitis carcinomatosa con afectación ósea por neoplasia de mama.



7. Cementación abierta simple en casos seleccionados y excepcionales como simple medida paliativa, normalmente para control del dolor cuando la estabilidad no está comprometida.



Cementación de medular femoral en un paciente con neoplasia terminal de pulmón.

El futuro del PMMA

Se están desarrollando muy distintos tipos de materiales, para mejorar:

- La calidad de la fijación.
- La biocompatibilidad.
- La radiopacidad.

Se estudian cementos compuestos con cerámica y ya se utiliza el fosfato cálcico como material de vertebroplastia que proporciona buena estabilidad mecánica, biocompatibilidad y osteoconductividad.

Otros productos son el sulfato de calcio o biovidrio, para el aumento de las fracturas en las extremidades, así como de fracturas vertebrales de compresión en la columna vertebral.

Ya son comunes los cementos que añaden antibióticos para el tratamiento coadyuvante o profiláctico en las fijaciones protésicas, que bien podrían ser utilizados en pacientes inmunodeprimidos. Se han ensayado muchos de ellos (gentamicina, vancomicina, meropenem, teicoplanina, ácido fusídico, clindamicina o tobramicina) y algunos de ellos ya se encuentran comercializados con gentamicina, clindamicina o vancomicina y mezclas de gentamicina más vancomicina o gentamicina más clindamicina.

Pero el futuro más próximo viene determinado por mezclar PMMA con agentes quimioterapéuticos que ya se vienen utilizando en algunos tipos de tumores y en sus metástasis.

Se han efectuado ensayos *in vitro* con células de neoplasia mamaria MCF-7 y PMMA con cisplatino, doxorubicina y metotrexate.

Investigación clínica con PMMA y samarium 153 en el relleno de cifoplastias.

Se han efectuado ensayos experimentales en animales (conejos) para determinar el efecto sobre el hueso de una mezcla de cemento acrílico con vitamina E y alendronato. Se observa una respuesta osteogénica positiva.

Metotrexate se ha demostrado el más efectivo por encima de otros agentes como Cisplatino y Adriamicina. Hay pocos cambios mecánicos y la liberación del producto depende de las concentraciones introducidas en la mezcla.

El desarrollo de la mezcla de PMMA con antitumorales se prevee muy útil en el control de los tumores primarios agresivos locales con alta tasa de recidivas, como el tumor de células gigantes.

En el tratamiento de las metástasis con PMMA más antiblásticos queda pendiente valorar:

- En qué medida afecta la dosis de antiblástico a las dosis intravenosas que se utilizan habitualmente.
- Si realmente el uso de antiblásticos en el PMMA disminuye la recidiva local.
- Si realmente aporta beneficios a la supervivencia y a la calidad de vida del paciente.

Detalle técnico

En el momento de curetar la masa tumoral puede ser de gran ayuda una cureta uterina con succión para extraer la máxima cantidad de tejido tumoral.

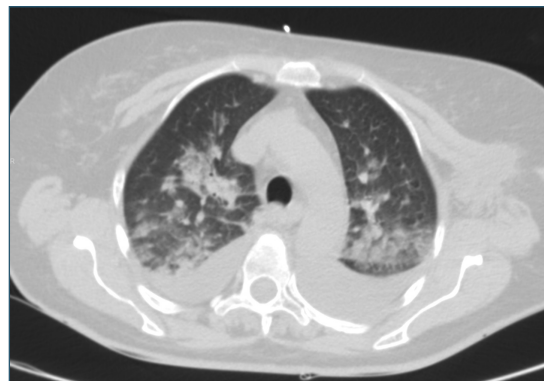
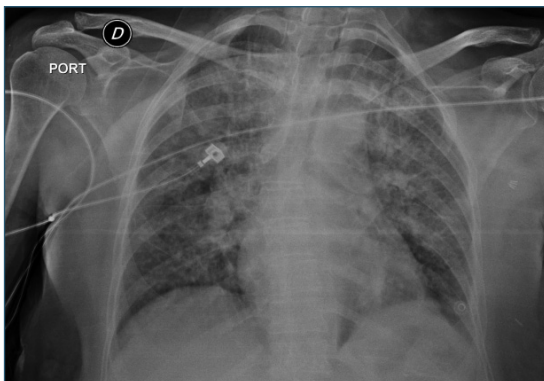
Consideraciones

Si bien es cierto que el uso de PMMA ha mejorado mucho el rendimiento y estabilidad de las soluciones quirúrgicas aplicadas a los pacientes metastásicos, no está exento de problemas que pasaremos a enumerar de forma somera:

- Dificultad de extracción en caso de revisión.
- Posibilidad de inhibir la formación de callo óseo entre dos superficies fracturadas si se interpone el PMMA.
- Incapacidad de ser remodelado.
- Reacción exotérmica.
- Extravasación a médula y meninges en las cementoplastias. Más frecuente en pacientes metastásicos y en aquellos que se trabajan varios niveles. Posible afectación dural discal o radicular.
- Hipotensión durante la cementación por aumento de la presión intramedular ósea.
- En cifoplastias o vertebroplastias por fuga vascular del PMMA:
 - TEP.
 - Lesión de estructuras valvulares cardíacas o el propio miocardio.
 - Trombos en aurícula o incluso en otras.



- Los componentes del cemento óseo (monómero: metilmetacrilato) pueden producir irritaciones locales o reacciones de hipersensibilidad por contacto o por inhalación, ya que es muy volátil.
- Embolismo graso sobre todo en personas mayores y cuando se efectúan grandes desplazamientos de médula ósea (grandes cavidades o varios niveles vertebrales). Ello es en parte mejorable gracias al lavado pulsátil de la médula ósea.
- Otros problemas cardíacos y de circulación pulmonar por posible embolismo aéreo. Puede ser mejorado al efectuar la mezcla del PMMA al vacío y así obtener un cemento de porosidad reducida.



En casos graves puede llegar a producir un pulmón de shock tras inhalación.

Fracturas patológicas

La definición de fractura patológica es aquella que:

- Sobreviene sin antecedente traumático.
- Aquella que ha sido causada por un traumatismo menor del esperado, comparado con su resultado.
- Aquella que ocurre a través de un hueso previamente debilitado.



Condiciones asociadas con las fracturas patológicas incluyen desórdenes metabólicos, tumores benignos primarios, tumores malignos primarios y metástasis. La condición más común es la osteoporosis. Desde las décadas de los años 60-70 hasta la fecha se han visto incrementados los tiempos de supervivencia de pacientes afectados de MO desde los 7,2 meses como media hasta medias de 18,8 meses o mayores, gracias a la aplicación conjunta de todas las mejoras terapéuticas en los campos de la radioterapia, quimioterapia y, sobre todo, al desarrollo de técnicas quirúrgicas y mecanismos de fijación interna o prótesis cada vez más sofisticados. Los beneficios de dichos tratamientos quirúrgicos han sido ampliamente probados por innumerables autores.

A todo ello se une la profusión del uso del metilmetacrilato como coadyuvante para el relleno de cavidades líticas y soporte complementario en unos huesos muy debilitados de los aparatos de fijación interna o las mismas prótesis. Los tratamientos quirúrgicos serán los mismos que en aquellas zonas sin la fractura, aunque puede resultar más complejo debido a la mayor pérdida de stock óseo, inestabilidad de la fractura y desplazamiento de fragmentos.

Es muy importante identificar pacientes y lesiones del esqueleto, que tienen mayor riesgo de fractura, ya que la prevención de las mismas produce mejores resultados y los procedimientos quirúrgicos son menos traumáticos y técnicamente más fáciles.

En los casos de cirugía sobre lesiones/fracturas metastásicas hay que tener en cuenta que el porcentaje de complicaciones será 3 veces más alto que en la población general sana, a causa del peor estado general que sufren los pacientes metastásicos.

Predicción del riesgo de fractura patológica

Concepto de fractura inminente

Es aquella situación en la que puede producirse una fractura con una carga fisiológica, en ausencia de traumatismo o aumento de sollicitación mecánica sobre el hueso. La intensidad del dolor y aspecto radiológico de la metástasis son las variables que en determinadas circunstancias sugieren que la fractura pueda producirse de forma inmediata. Existe un acuerdo generalizado en que este tipo de lesiones deben tratarse mediante estabilización quirúrgica profiláctica antes de la fractura.

Para determinar qué pacientes requieren fijación profiláctica para prevenir fracturas patológicas es necesario realizar una evaluación de riesgo exacta y fiable. Los parámetros a valorar son:

- Tipo de lesión:
 - Displasia fibrosa.
 - Histiocitoma fibroso.
 - Enfermedad de Gaucher.
 - Tumor de células gigantes de hueso.
 - Tumores metastásicos de hueso (más común).
 - Mieloma múltiple.
 - Fibroma no osificante.
 - Osteogénesis imperfecta.
 - Osteomalacia.
 - Osteomielitis.
 - Enfermedad de Paget.
 - Osteodistrofia renal.
 - Quiste óseo simple.
- Tratamiento previo.
La irradiación aumenta el riesgo. Del 18-41% de los pacientes que reciben radioterapia desencadenan en fracturas patológicas.
- Dolor.
Puede ser una valiosa señal de disminución de la fuerza mecánica del hueso y aumenta el riesgo de fractura.
- Relación entre el tamaño de la lesión y el riesgo de fractura.

Sistema de puntuación de Mirels

	1	2	3
Localización	Miembro superior	Miembro inferior	Pertrocantérica
Dolor	Medio	Moderado	Severo
Tipo de lesión	Blástica	Mixta	Lítica
Tamaño	1/3	1/3-2/3	> 2/3

Una puntuación igual o menor de 7, es indicativa de lesión sin riesgo de fractura.

- Relación entre la localización de la lesión y riesgo de fractura.
De los huesos largos, el fémur es el sitio más común seguido del húmero, siendo la parte proximal la más afectada.
La columna vertebral es la zona más frecuente de metástasis.
- Lesiones líticas contra blásticas.
Las líticas aumentan el riesgo mientras que las blásticas puras lo endurecen.
- Modelo biomecánico del riesgo de fractura.
La biomecánica y modelos de ordenador prometen mejorar la exactitud de predicción de riesgo.

Clínica de la metástasis ósea / fractura patológica

La metástasis se acompaña de dolor de tipo insidioso, progresivo, constante, que no cede con el reposo, se exagera con el descanso nocturno y tiene mala respuesta a los analgésicos ordinarios.

La clínica de la fractura es de dolor repentino con pérdida del soporte mecánico normal y deformidad en la localización afectada. La mayoría de veces acontece en un escenario de dolor metastásico previo y tumor primario conocido pero es posible que sea la forma de debut de un tumor desconocido, o que sea la primera manifestación de la enfermedad metastásica ósea de un tumor conocido.

En los casos en que la lesión ósea es la primera manifestación clínica en forma de dolor o de fractura y ello tiene traducción radiológica; es muy importante hacer el diagnóstico diferencial entre tumores primarios desconocidos con metástasis como primer signo de enfermedad y diagnóstico diferencial entre lesión benigna o maligna.

Diagnóstico y estadiaje de una lesión destructiva ósea

La evaluación de una lesión destructiva debe ser apropiadamente organizada y protocolizada, con el fin de evitar mayor morbilidad.

- Radiología. Localización extensión local.
- Gammagrafía ósea. Valoración de todo el esqueleto en busca de otras lesiones.
- La TAC puede demostrar detalles óseos sutiles sobre cantidad de destrucción ósea, invasión cortical, calcificación intralesional.
- La RNM es el método más seguro para evaluar la extensión en hueso medular de una metástasis y delimitar la extensión a partes blandas y relación con estructuras neurovasculares.
- Arteriografía.
- Laboratorio (calcemia, calciuria, fosfatasa alcalina, ácida, hidroxiprolina).
- Biopsia (percutánea, quirúrgica, extemporánea).

Siempre es preferible un control temprano de una MO mediante sistemas de fijación profiláctica de los huesos afectados antes que esperar la fractura ya que el paciente lo vivirá como un episodio dramático, muy doloroso y el proceso quirúrgico será mucho más complejo debido al gran deterioro que el hueso habrá sufrido por la MO y por la propia fractura; todo ello reportará un coste de sufrimiento del paciente muy superior. Este tipo de cirugía está ampliamente admitida por la literatura internacional 2,27,63,77,2 en SHERRY. Deben ser tratadas mediante osteosíntesis profiláctica que todas aquellas afectaciones metastásicas óseas que presenten:

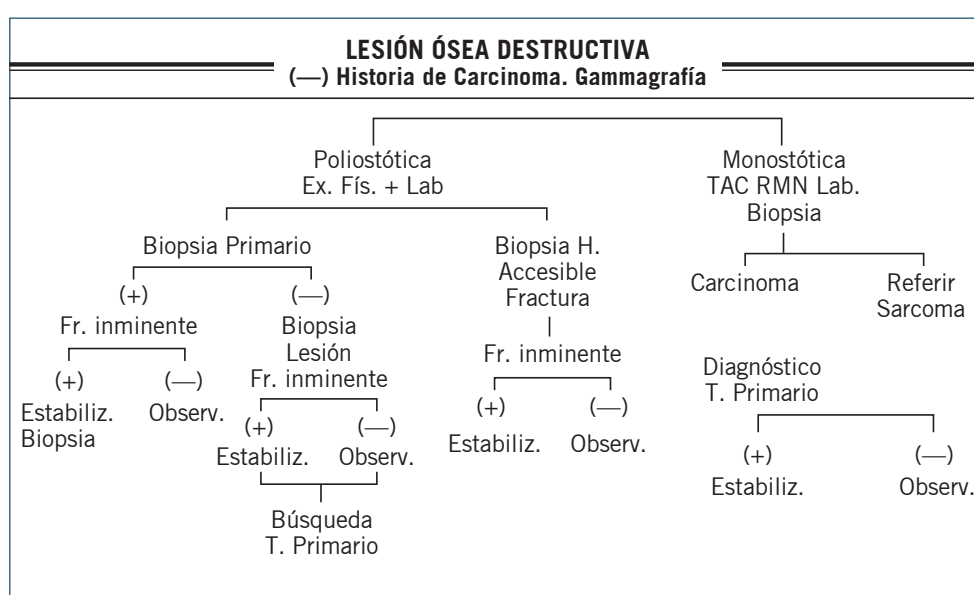
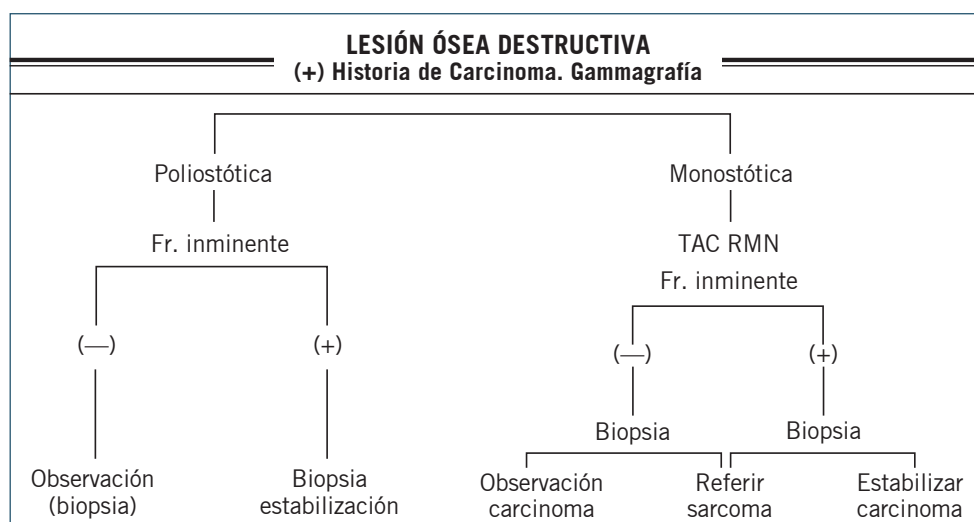
- Dolor incontrolado.
- Afectación ósea lítica de un hueso de carga > 2 cm de cortical.
- Afectación ósea lítica del 50% de la cortical en un hueso de las EESS y del 30% de un hueso de las EEII.
- Lesión lítica que no responde a la radioterapia en control del dolor o progresión de la lesión.

Se considera candidato a la cirugía profiláctica aquel paciente que:

- Tiene una esperanza de vida superior a 6 semanas.
- Existe la posibilidad de conseguir estabilidad interna.
- Imposibilidad de obtener mejor tratamiento conservador.

Una vez efectuada la cirugía hay que continuar con la radioterapia y el tratamiento antitumoral de base, sino la evolución es mucho más rápida. Se difiere el inicio de la radioterapia hasta la cicatrización de la herida operatoria siempre y cuando no exista infección del lecho quirúrgico que habríamos de tratar antes de aplicarla.

Una situación especial es la que sufren algunos pacientes terminales, con dolor incontrolable con los sistemas médicos convencionales, que tampoco son candidatos a gran cirugía. En estos casos seleccionados se puede efectuar una cementación, sea de una cavidad o medular, de hueso largo simple sin osteosíntesis, como método antiálgico quirúrgico poco agresivo.



Fractura patológica de tercio superior de húmero sobre lesión lítica previa de neoplasia mamaria.

Técnicas según las zonas corporales

Dr. Antoni Fraguas i Castany

Centro Médico Teknon
Barcelona

Pelvis-acetábulo

Conservador

Es una zona de alta incidencia debido a la rica vascularización y a la gran cantidad de hueso esponjoso. Como problemas nos encontramos con una anatomía compleja y el hecho de ser un hueso de carga. Las áreas de posible afectación son: la zona isquiopúbica, periacetabular e iliosacra (ésta última con posibilidad de desarrollar dolor radicular si existe invasión de partes blandas, incluyendo el plexo lumbosacro). Clásicamente se ha efectuado un tratamiento basado casi siempre en la radioterapia y tratamiento conservador debido a estas características y como objetivo máximo mantener los mejores cuidados posibles sin confinar al paciente totalmente encamado. Actualmente, y sobre todo si la destrucción ósea es muy extensa, puede ser inviable un tratamiento quirúrgico y deberemos optar por este tratamiento conservador de radioterapia con o sin tracción continua, pero ello les confina a la cama, con las complicaciones consabidas de neumonías, infecciones urinarias, úlceras de decúbito, además de presentar muchos problemas de cuidados generales de enfermería.

En zonas de no carga es ésta la primera arma terapéutica.

Quirúrgico percutáneo (cementación percutánea)

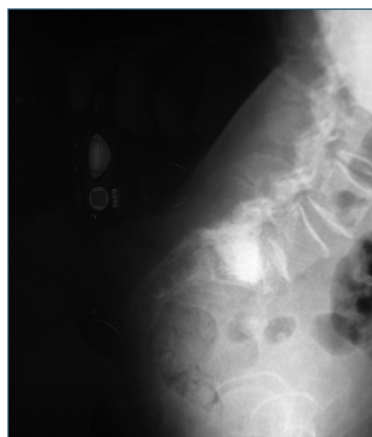
Existe un espacio de tratamiento que actualmente se incrementa a pasos agigantados, que es la posibilidad de efectuar cirugía percutánea con inyección de metilmetacrilato en cavidades metastásicas para alcanzar los objetivos principales de estabilizar las cavidades óseas evitando las fracturas y para disminuir el dolor de la zona que puede ser incontrolable de otro modo.

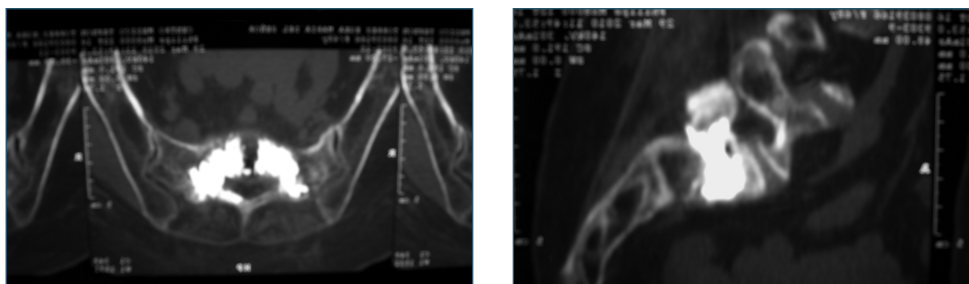
Este método en la pelvis se ha desarrollado gracias al conocimiento previo de los grandes beneficios de la cimentación en huesos largos para implementar la osteosíntesis y de la técnica de la vertebroplastia o cifoplastia en las vértebras.

En esta línea tenemos la posibilidad de efectuar sacroplastias, acetabuloplastias o rellenos de cavidades en otras áreas afectas sin la necesidad de los grandes y dificultosos abordajes quirúrgicos clásicos. Dichos rellenos se efectúan normalmente con control de radioscopia simple o con la ayuda de la TAC por un traumatólogo experto o por el servicio de radiología intervencionista.

Las localizaciones pélvicas más frecuentes son:

- Acetábulo. Punción fluoroscópica lateral. Posible fuga con ciatalgia residual o fuga del cemento hacia la articulación con afectación de la misma.
- Sacro. Introducción por vía transpedicular habitualmente de S1.
- Pubis. Función fluoroscopia anterior.





Quirúrgico convencional

Actualmente estamos en disposición de aplicar a las metástasis de cadera muchos de los avances de los recambios de cadera y, gracias a la mejor preparación de los pacientes, desde el punto de vista nutricional y oncológico, podemos planificar y efectuar intervenciones que previamente no hubiesen sido posibles. Tenemos la dificultad añadida de predecir la sobrevida de cada caso particular, por lo que hemos de ser agresivos aplicando los tratamientos quirúrgicos de forma precoz para que las soluciones técnicas empiecen a surgir sus efectos lo antes posible en pacientes con un alto grado de postración y dolor.

Hemos de hacer una valoración de la **pato-anatomía local** y ello comprende conocer: la cantidad de hueso remanente, masas de partes blandas, posibles fracturas, afectación de articulaciones y el tumor maligno primario. Es preciso valorar la hipervascularización (riñón, tiroides, mieloma), la permeatividad radiológica que puede aparecer como cercana a la normalidad (pulmón, riñón) y sin embargo presentar un alto riesgo de fractura patológica, y también considerar particularmente peligrosas las lesiones puramente líticas. Hay que tener en cuenta que la extensiva lisis periarticular, a causa de la enfermedad y la subsiguiente radioterapia, favorecerán de forma notoria la migración de los componentes acetabulares convencionales implantados.

Asimismo ha fallado la opción de superiorizar el acetábulo e implantarlo en el ala ílica, ya que al ser muy delgada no posibilita una buena fijación.

En base a todo ello, el equipo de tratamiento debe decidir si éste será quirúrgico o no y para ello otros elementos a tener en cuenta serán las progresiones documentadas de tumor, la biomecánica de la zona afectada y el dolor persistente a pesar de tratamientos previos.

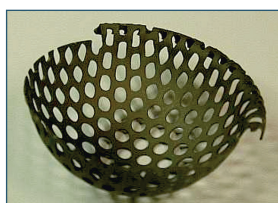
Como siempre los objetivos serán: **reducir el dolor, mejorar la funcionalidad del paciente intentando conservar su capacidad de deambular e incrementar su independencia.**

Se ha constatado que el relleno simple con PMMA de grandes cavidades líticas fracasa a causa de las fuertes cargas de cizallamiento que debe sufrir esta área del cuerpo y también por ello es aconsejable efectuar la cirugía antes de empezar el tratamiento de radioterapia.

Es preciso determinar el grado de afectación acetabular para programar la cirugía más apropiada. Son útiles las clasificaciones de la AAOS o de Gustilo y Pasternak utilizadas para los recambios de cadera normales.

Para simplificarlo seguiremos la clasificación efectuada por Harrington para las afectaciones tumorales del acetábulo en 4 clases:

1. 1ª clase: Paredes acetabulares con suficiente hueso intacto que proporcione un buen soporte mecánico para una prótesis convencional. Existen normalmente disrupciones de la superficie acetabular por el tumor.
Técnica: Usar malla metálica en fondo de cotilo para evitar fuga de cemento y reforzar el montaje.



2. 2ª clase: Pared medial afectada con pérdida de continuidad estructural, pero anillo óseo superior, anterior y posterior conservado. Existe una gran incidencia de migración medial del acetábulo protésico si utilizamos un acetábulo convencional.

Técnica: Usar anillos de refuerzo que atornillaremos y cementaremos a hueso sano (ilión, isquión y pubis, lejos de la pared medial). La industria protésica dispone de diversos modelos. Se puede también utilizar malla para evitar cemento intrapélvico.

Usar cuellos de fémur largos para evitar contacto de un cuello corto con el anillo y así evitar la luxación.



3. 3ª clase: Pared medial, techo y columnas afectadas. Harrington propone legrado de la cavidad, cementación de Steinmans encima que se prolongan hasta articulación sacro-ilíaca y hueso ilíaco sano (a modo de cemento armado) y encima del composite se cementa anillo de soporte y el acetábulo correspondiente. De esta forma aseguramos que la transmisión de fuerzas llega a hueso sano sin provocar el colapso del hueso metastásico y del montaje.
4. 4ª clase: En casos de metástasis solitaria con posibilidad de curación se propone cirugía radical con hemipelvectomía interna si no existe suficiente hueso remanente o, en caso de persistir suficiente hueso, se aconseja extirpación de acetábulo; esterilización en autoclave; osteosíntesis con Steinmans roscados y montaje de la prótesis encima.

Lesiones de cabeza y cuello de fémur

- Osteosíntesis.
- Girdlestone.
- Prótesis.

Osteosíntesis

No se considera una buena técnica a causa del elevado fallo de la consolidación causado por la cantidad de hueso destruido y la insuficiencia del hueso remanente con la osteosíntesis para soportar las elevadas cargas de la zona.

Girdlestone

Ante el fracaso de la osteosíntesis, se popularizó la operación de Girdlestone para facilitar las transferencias del paciente de cama a silla, y disminuir el dolor para aquellos casos en los que no quedaba suficiente stock óseo para permitir el reemplazo protésico.

Esta cirugía mantiene al paciente en una silla de ruedas, ya que raramente restaura la deambulación y, si lo hace, es con una marcada cojera y discomfort para el mismo.

Finalmente, esta opción puede ser considerada individualmente para pacientes en mal estado general como un recurso para eliminar la fuente del dolor.

Prótesis

Previo al advenimiento del PMMA se consideraba imprescindible un buen calcar y cara lateral del córtex femoral para la implantación de una prótesis. Actualmente podemos intervenir y efectuar reemplazos protésicos donde, con el uso del PMMA, podremos salvar dichas dificultades.

Actualmente se considera el procedimiento de elección. Con el uso de vástagos más largos y cementación del calcar se ha mejorado mucho la estabilidad primaria. Atendiendo a la naturaleza tumoral de la lesión es recomendable evitar osteotomías de trocánter que puedan afectar el éxito de la cirugía, al no consolidar la causa de la enfermedad tumoral y la radioterapia postoperatoria.

En pacientes sin afectación acetabular pero con un estado general pobre y/o pronóstico de vida corto, se prefiere utilizar prótesis con cabeza grande o bipolares sin efectuar el reemplazo acetabular. Por el contrario, si nos encontramos ante un paciente activo y con larga esperanza de vida (típico de las neoplasias de mama) se recomienda el reemplazo total de cadera.

Algunos autores recomiendan el uso de prótesis totales de cadera de forma rutinaria (incluyendo siempre el cotilo) a causa del elevado porcentaje de afectación tumoral acetabular.

Con la cirugía protésica se reduce drásticamente el dolor y se recupera mayoritariamente la deambulación autónoma. Será preciso disponer de espaciadores metálicos para rellenar posibles defectos, diferentes longitudes de cuello y se prefieren vástagos largos para proteger el resto del fémur.

Detalles técnicos:

- No osteotomía de trocánter.
- Colocación de acetábulo.
- Vástagos largos.
- Espaciadores modulares.
- Cuellos de diferentes longitudes.
- Valorar acetábulos antiluxantes en caso de necesidad.

Lesiones pertrocantéricas

Presentan el problema parecido a las fracturas altamente osteoporóticas, donde la falta de stock óseo y la falta de contacto cortical medial y posterior determinan una fractura inestable y osteosíntesis comprometida. Las soluciones propuestas son:

- Clavo placa deslizante.
- Enclavados intramedulares.
- Prótesis.

Clavo placa deslizante

Será imprescindible la colaboración del PMMA en la cortical interna para evitar el fracaso de la osteosíntesis.

Detalles técnicos:

- Abrir ventana en córtex lateral.
- Remoción de tumor y hueso de pobre calidad.
- Inserción de tornillo cefálico.
- Cementación con PMMA cefálico y medular antes (preferible) o después de poner los tornillos.
- Evitar excesiva salida de PMMA que imposibilitaría la formación de nuevo hueso perióstico.

Enclavados intramedulares

En este tipo de afectación es preciso el clavo endomedular de reconstrucción con inserción de tornillo cefálico y, a veces, tornillos de bloqueo proximal y distal. En caso contrario la estabilidad del montaje será insuficiente para mantener la solidez mecánica del segmento cérvico cefálico y de las rotaciones. Si existe una gran pérdida de masa ósea se debe abrir igualmente la cortical lateral para rellenar el foco tumoral con PMMA.

El momento de flexión de los montajes endomedulares es menor que los clavos placa y si no es necesario abrir el foco existe menos riesgo de infección y de hemorragia, pero la impactación tumoral distal a lo largo del canal y los problemas derivados de emigración de clavos o de falta de control de la rotación son causas de dolor persistente. Por ello se prefiere, en esta localización, el uso de clavos placa.

Prótesis

Son necesarias prótesis con sustitución del calcar y región trocantérica, por lo que el abordaje es más extenso y la cirugía más larga. Se precisa un buen estado general del paciente pero el resultado a corto plazo es muy satisfactorio. Teniendo en cuenta el gran número de acetábulos afectados aún con estudios radiológicos negativos se recomienda la sustitución de los acetábulos.

Lesiones subtrocantéricas

Son aquellas lesiones que ocurren entre el trocánter menor y 5 cm distales de la cortical femoral. Si se llega a la fractura patológica existirá un elevado desplazamiento a causa de las tensiones de los potentes psoas y abductores sobre el corto y móvil segmento proximal. A causa de esta localización, y de su frecuente afectación cortical, estas MO están sometidas a un elevado estrés mecánico.

Se dispone básicamente de las mismas soluciones que en las lesiones previas.

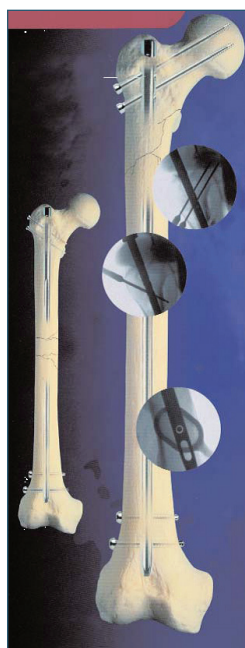
Clavo placa

Precisa las mismas consideraciones para el clavo placa en otras localizaciones pero con mayor porcentaje de fallos. Sigue siendo imprescindible reconstruir la cortical interna aún a pesar de que sólo exista un pequeño defecto, o de lo contrario el montaje cederá casi siempre donde se sitúa el primero de los tornillos corticales, ya que coincide con el punto más débil del fémur afecto de dicha metástasis.

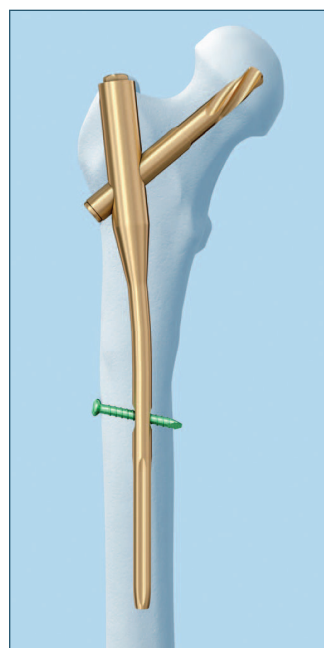
Algunos autores creen que, a pesar de usar clavos-placa especiales implementados con fijación de PMMA, es un sistema insuficiente para el control del estrés mecánico de la zona.

Clavo intramedular

Con el desarrollo de clavos intramedulares tipo Zickel o Grosse Kempf y todas sus variables disponemos de un arsenal de dispositivos que darán estabilidad a estas fracturas en sentido axial y rotacional al poder fijar la cabeza y la medular proximal y distal. Podremos también controlar el acortamiento que a veces será deseable para implementar la consolidación. En casos de gran pérdida de sustancia se puede rellenar la cavidad con cemento por acceso lateral y así evitar el colapso y/o protrusión cefálica del clavo.



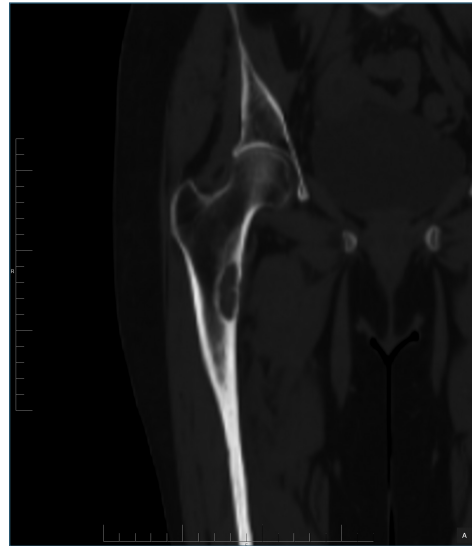
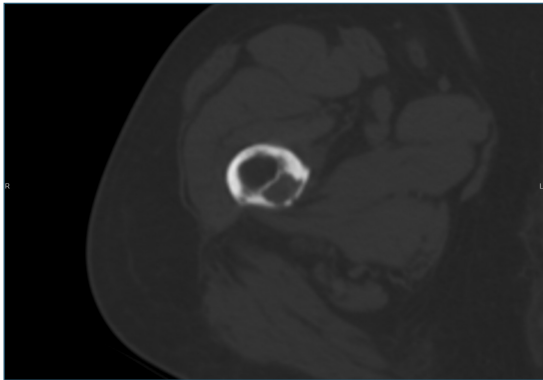
Cortesía de la empresa Zimmer.



Cortesía de la empresa Synthes.

Detalles técnicos:

- Mesa de tracción.
- Disponer de un surtido de clavos endomedulares adecuados.
- Usar clavos largos.
- Disponer de un clavo placa de rescate.
- No dudar en mejorar el montaje con cemento.
- Estar familiarizado con la técnica.
- Disponer de un buen aparato de escopia.



Neo de mama con metástasis tratada con clavo endomedular, bloqueado a cabeza y cementado.

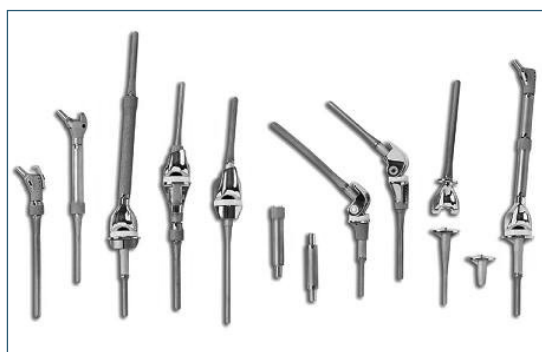
Prótesis

La indicación cada vez es más utilizada en casos con lesión metastásica extensa que involucra la cabeza y cuello femoral, que compromete la estabilidad de los clavos placa o endomedulares. Se consigue eliminar el dolor y una carga progresiva temprana. Es también resolutorio de aquellos casos de rescate en los que han fracasado otros métodos. Es una técnica especialmente interesante para controlar la progresión local de la enfermedad.

Es un procedimiento más cruento, con más morbilidad y potenciales complicaciones, que también debilita todo el aparato muscular al desinsertarlo. Debe ser cuidadosamente programado.

Detalles técnicos:

- Desinserción muscular.
- Cureteado conservador.
- Resección del fémur proximal por encima de buen córtex diafisario.
- Reconstrucción protésica. Disponer de un buen arsenal de tallas de cuellos, segmentos intermedios y vástagos a fin y efecto de rellenar el *gap* y proporcionar estabilidad.
- Recomendamos cementación del cotilo.
- Reanclaje de partes blandas:
 - Tenodesis de vasto externo con glúteo medio o bajo tensor de fascia lata si no tiene suficiente longitud.
 - Glúteo mayor reanclado en cara anterolateral del fémur.
 - Psoas ilíaco anteriorizado.



Cortesía de la empresa Biomet®, sistema OSS (Orthopedic Salvage System).



Cortesía de la empresa Waldemar Link España, S.A.



Algunos autores son partidarios del uso de aloinjertos para mejorar este reanclaje muscular que, en muchas ocasiones, es insuficiente sobre las prótesis metálicas.

Diáfisis femoral

El 30% de las metástasis óseas asentarán en el fémur, y de ellas el 33% se localizarán por debajo de la zona subtrocanterica en la zona diafisaria o supracondílea.

En algunos casos de metástasis única repetimos que puede ser necesario aplicar las técnicas de cirugía radical utilizadas para los tumores primarios pero, en la mayoría de casos, vamos a intentar recuperar lo mas rápido posible una extremidad indolora y funcional.

Ortopédico/radioterapia

En lesiones pequeñas o con mal estado general del paciente, el tratamiento será de radioterapia y si es necesario deambulación con bastones. Se pueden considerar el uso de determinadas férulas o la tracción continua en determinados casos y situaciones.

En el apartado **Diagnóstico** de una lesión destructiva ósea ya hemos determinado los parámetros prequirúrgicos. En dichas circunstancias vamos a proceder a operar con radioterapia postoperatoria.

Clavo endomedular cerrado

En pequeñas lesiones femorales que no han llegado a la fractura, se puede proceder a introducir un clavo endomedular normal de máximo grosor, pero cuidando, al fresar la lesión, de que no se fracture el fémur.

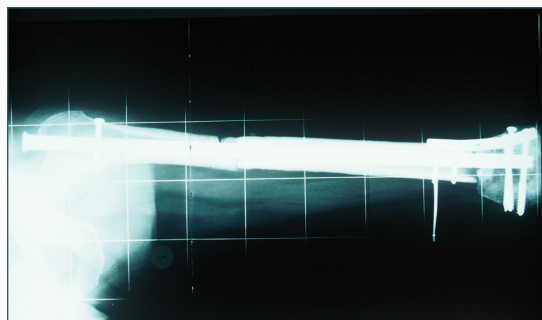
El uso de placas es posible pero, al haber defectos corticales, sufren un incremento de fuerzas de cizallamiento y cabe la posibilidad de fracturas en otros puntos del mismo fémur. Es por ello que se debe tener la certeza de que no existen más puntos de afectación en todo el fémur con cualquier técnica válida de diagnóstico. Sólo utilizamos esta técnica en lesiones pequeñas que no han producido fractura de fémur y en la que la carga será inmediata al estar complementada la estabilidad con el cemento.



Clavo endomedular cementado

Lesiones mayores o fracturas precisan implementar las fijaciones con PMMA, sino resultan insuficientes. Se proponen dos técnicas distintas.

En casos seleccionados de metástasis única diafisaria femoral se puede tratar la lesión como una lesión primaria maligna de hueso con resección radical y reconstrucción con injerto intercalar que estabilizamos con clavo endomedular encerrojado y placa antirrotatoria de refuerzo.



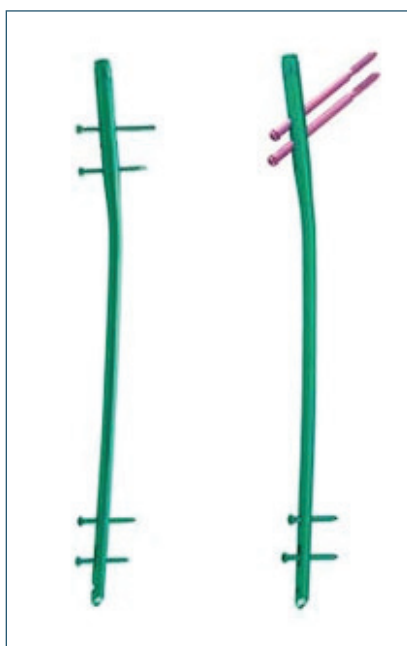
Técnica 1ª:

- Apertura lateral a través de vasto externo.
- Legrado de masa tumoral y fresado retrógrado y anterógrado medular.
- Inyección de cemento e introducción de clavo antes de su endurecimiento.
- Evitar extravasación.

Técnica 2ª:

- Reducción y enclavado de la fractura.
- Cementación posterior abierta del área tumoral y medular proximal y distal o bien
- Cementación cerrada fresando 2 mm más que el diámetro del clavo endomedular y cementación proximal desde el trocánter y distal por incisión de 2 cm y ventana cortical de 2,5 mm.

Con el advenimiento de los clavos encerrojados tenemos la posibilidad de poner clavos más estrechos con cementación de canal y con bloqueos proximales y distales que proporcionan una gran estabilidad de los montajes.



Cortesía de la empresa Synthes.

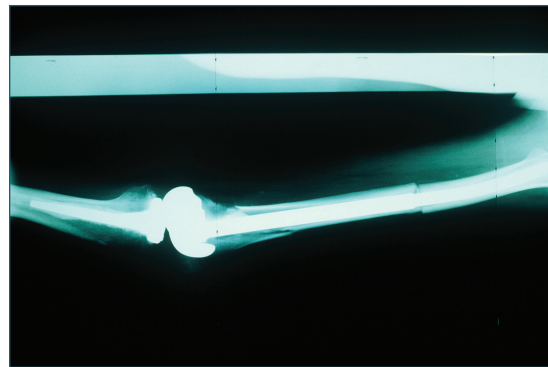
Supracondílea

Cuando el dolor aparece sobre una metástasis ósea es a causa de microfracturas y debilidad estructural con el consecuente riesgo de fractura. Será importante proteger a los pacientes pendientes de cirugía de la carga y de la pivotación sobre la extremidad, a causa del riesgo de fractura espiroidea.

Afectaciones incipientes pueden ser tratadas sólo con radioterapia.

Lesiones pequeñas serán tratadas con clavo, placa de 95ª y cementación.

En lesiones más extensas puede ser necesaria prótesis de resección tumoral. Estas prótesis tumorales tendrán peor sobrevida en los casos de: hombres, resecciones mayores de fémur, resecciones mayores de cuádriceps y si se usa un vástago endomedular cementado.



Tibia

La tibia es un lugar infrecuente de afectación metastásica y no será un problema quirúrgico frecuente.

La aparición de una metástasis en la tibia de origen desconocido favorece el diagnóstico de neoplasia primaria de pulmón ya que, como hemos visto, el cáncer de pulmón tiene una tendencia superior a metastatizar por debajo de rodilla y codo, y es uno de los tumores metastásicos que con más frecuencia se presenta como tumor de origen desconocido.

La mayoría de los pacientes no serán tributarios de cirugía ya que:

- La metástasis puede ser asintomática y solo ser vista por gammagrafía o radiografía.
- Es una lesión que no compromete la integridad del hueso y se puede tratar con radioterapia.
- Las lesiones con pequeño riesgo de fractura pueden ser tratadas con radioterapia y un yeso o férula de soporte tipo PTB de termoplástico o similares.
- No se ofrecerá cirugía a aquellos pacientes terminales que no estén en disposición médica y que su sobrevida se estime muy corta.

Todo ello no difiere del resto de localizaciones pero en la tibia existen básicamente dos factores decisivos diferenciales:

- Los tumores que asientan aquí son generalmente de alta agresividad (riñón, pulmón).
- La tibia puede ser inmovilizada satisfactoriamente sin mucha incomodidad para el paciente.

El tratamiento quirúrgico tendrá los mismos principios que en otras localizaciones y serán tratadas aquellas tibias que precisen: biopsia, tratamiento de fracturas patológicas, tratamiento de fracturas potenciales y curación en casos de metástasis única.

Las lesiones tibiales sin historia de patología previa van a incluir como diagnóstico diferencial: tumores primarios de hueso, infección, en casos raros osteoartritis y, sobre todo, metástasis, en especial cuando la edad es avanzada.

Las lesiones tibiales con historia de tumor primitivo tratado precisarán biopsia de confirmación y estadíaje.

Ya hemos considerado los criterios de estabilización profiláctica de los huesos largos que son:

- Lesiones óseas con dolor incontrolado.
- Lesiones óseas líticas que afectan la cortical de un hueso de carga por encima de 2 cm.
- Lesiones óseas líticas que afectan la cortical de un hueso de las EESS por encima del 50% de su circunferencia y por encima del 30% en las EEII.
- Lesión lítica que no responde a la radioterapia en control del dolor o progresión de la lesión.

Son raras las fracturas patológicas en este escenario. Sólo una fractura patológica de la tibia se produjo en la Clínica Mayo después de una primera estabilización lesional con curetado y cementación; precisó ferulización de la misma y se obvió el tratamiento quirúrgico.

Más raras son las ocasiones donde una metástasis asienta en una tibia que ya es portadora de una prótesis de rodilla, pero no hay que olvidar que un motivo de fallo por dolor o fractura patológica de una prótesis de rodilla o incluso cadera puede ser la afectación secundaria por enfermedad metastásica en forma de dolor o fractura patológica y también deberá ser tratada.

En los casos raros, de metástasis solitaria de riñón o tiroides, la lesión y enfermedad es potencialmente curable. En algunos casos la amputación será mandataria, pero en algunos de ellos se podrán aplicar los criterios de salvamento de la extremidad que se aplican a los tumores primarios de las extremidades y se podrá resear la tumoración con márgenes sanos e implantar una prótesis de rodilla tumoral.

Opciones

- Prótesis total de rodilla tumoral.
- Curetaje y cementación.
- Placa más cementación.
- Clavo endomedular.

Prótesis de rodilla

Ya hemos comentado la particularidad de los casos que podrán ser tratados con una prótesis ya que la mayoría de ellos podrán ser tratados con métodos más simples y efectivos.

En aquellos casos donde se decida tratamiento con resección y reconstrucción (metástasis únicas de tumores curables y con posibilidad de efectuar una resección radical con reconstrucción) el problema más importante es a causa de la frecuente implicación de la inserción de los ligamentos y del tendón rotuliano.

Frecuentemente se precisa:

1. Una prótesis de resección tumoral que permita resear la parte afecta de metáfisis tumoral y posterior reconstrucción.
2. La rotación de colgajo de músculo gastrocnemio para dar cobertura anterior y reconstruir el mecanismo extensor de la rodilla.

En estos casos, de lesiones únicas, se puede utilizar una prótesis de reconstrucción tumoral con utilización de aloinjertos.

Ya se ha dicho que otra alternativa al tratamiento de estas metástasis únicas curables es la amputación si no se puede garantizar la radicalidad de la cirugía y la buena funcionalidad después de la reconstrucción.

Curetaje y cementación con o sin placa

Normalmente utilizaremos esta técnica para las zonas metafisarias. En casos extraordinarios, puede ser positivo efectuar un curetado y cementación sin placa en las zonas metafisarias proximal o distal de la tibia, pero se recomienda suplementar la estabilización con una o dos placas (en la zona proximal si la destrucción ósea es grande).

Normalmente se efectúa un curetaje de la zona tumoral, se practica una cementación de la cavidad y canal medular (se puede utilizar un catéter torácico del 20 o similar conectado en la boquilla recortada de una jeringa para rellenar más efectivamente el canal endomedular) y una vez seco el cemento se procede a la osteosíntesis.

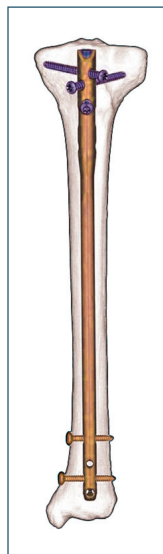
Clavo endomedular

En la zona diafisaria es la mejor opción. Actualmente se utiliza el curetaje lesional e inserción del clavo endomedular tipo Grosse Kempf o similares con cementación. Hay que taponar cualquier posible escape de cemento y ello se puede conseguir con vendas de Smarch o telas dentales de plástico que cubran las posibles salidas de material.

Los clavos actuales, al tener la posibilidad de bloqueo, pueden soportar mejor las rotaciones y soslayar mayores y más extensas lesiones tumorales sin sufrir acortamiento y sin perder estabilidad final.

Antiguamente se habían utilizado otros elementos intramedulares cementados, como los clavos de Enders o Lotte, pero la estabilidad, rotación y rigidez mecánica es bastante peor y sólo los utilizaremos en caso de necesidad o recurso.

Los candidatos a cirugía lo son según los criterios ampliamente expuestos de Harrington y otros.



Lesiones del húmero

Las afectaciones del húmero se pueden presentar como:

- Hallazgos casuales de la gammagrafía.
- Dolor local.
- Fractura patológica sin historia previa de dolor.

La incidencia real no es conocida de forma precisa y la afectación de la extremidad superior por debajo del codo es rara. Como en otras localizaciones, ocasionalmente la lesión metastásica solitaria puede ser tratada en ocasiones con criterio curativo y cirugía radical.

El tratamiento, generalmente, va encaminado al tratamiento del dolor y la restauración de la función.

Posibilidades conservadoras

- Radioterapia. Es bien tolerada y la respuesta depende en parte del tipo histológico.
- Férulas varias para prevenir fracturas patológicas o tratar fracturas establecidas en pacientes que no pueden soportar el tratamiento quirúrgico. Los yesos colgantes son mal tolerados pero pueden tener su aplicación en las fracturas diafisarias y en las fracturas proximales se pueden aplicar dos férulas coaptadas, así como un inmovilizador simple de hombro.

Todo ello puede ser combinado con la radioterapia.

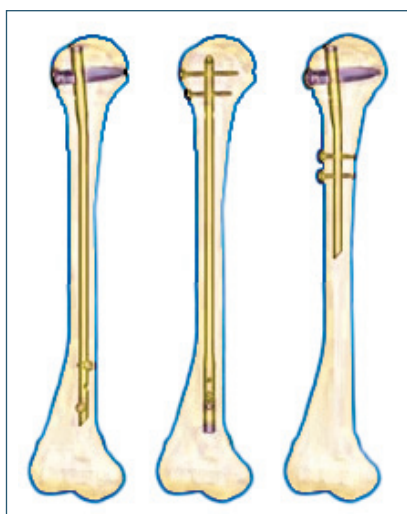


Posibilidades quirúrgicas

También en esta localización la estabilización quirúrgica de las fracturas patológicas o las lesiones dolorosas y/o con posibilidades de producir la fractura (afectación ósea del 50% de la cortical) resuelve muy satisfactoriamente el dolor, mejora claramente la función y cuidado de enfermería.

Es preciso tener en cuenta que las extremidades superiores pueden ser necesarias para utilizar muletas y mantener deambulante al paciente el máximo tiempo posible, a pesar de la enfermedad ósea generalizada.

- Enclavado endomedular cerrado para las lesiones no fracturadas. Clavos de Rush, Hacketal o tipo Kuntcher.
- Enclavado endomedular abierto para las fracturas patológicas establecidas. Con metilmetacrilato adyuvante. Se puede utilizar un enclavado en torre Eiffel para las fracturas/lesiones supracondíleas con un clavo endomedular epicondíleo y otro epitrocLEAR.
- Placas. Hay que valorar la calidad del hueso que puede dificultar el anclaje de los tornillos. Normalmente con cemento.
- Resección de segmento diafisario intermedio y sustitución por prótesis cementada proximal y distal.
- Resección proximal y sustitución por prótesis glenohumeral (normalmente sin sustitución glenoidea).
- Resección distal y sustitución por prótesis de codo.



Lesiones de la columna

Dr. Lluís Aguilar Fernández

Traumatología y cirugía ortopédica
Hospital Plató
Hospital Quirón Teknon
Barcelona

Dr. Joan Bagó Granell

Traumatología y cirugía ortopédica
Hospital Vall d'Hebron
Hospital Quirón Teknon
Barcelona

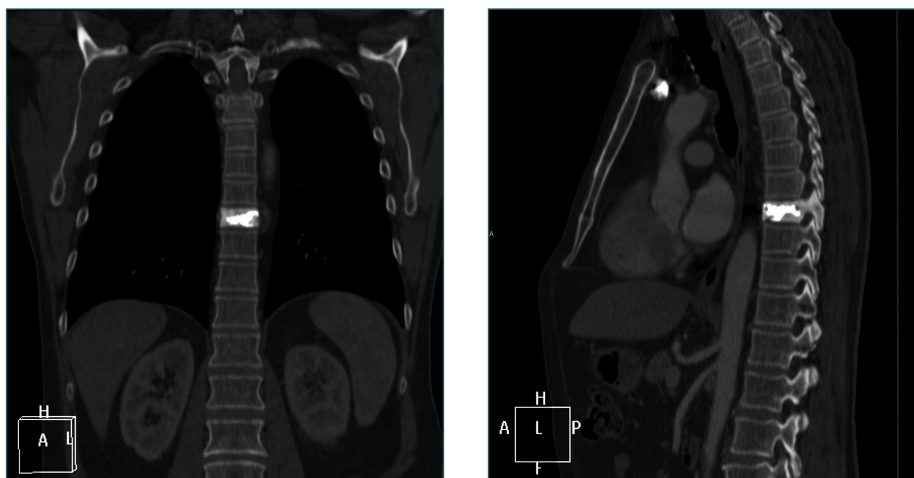
Metástasis vertebrales

Las metástasis vertebrales se pueden presentar como una progresión de un cáncer conocido o como primera manifestación de malignidad. Se encuentran en la mayoría de los pacientes que fallecen por cáncer. El esqueleto es la tercera localización más frecuente de metástasis tras el pulmón y el hígado, con especial afectación de la columna vertebral. La enfermedad metastásica vertebral sintomática será más prevalente por las tasas de supervivencia en la mayoría de los cánceres.

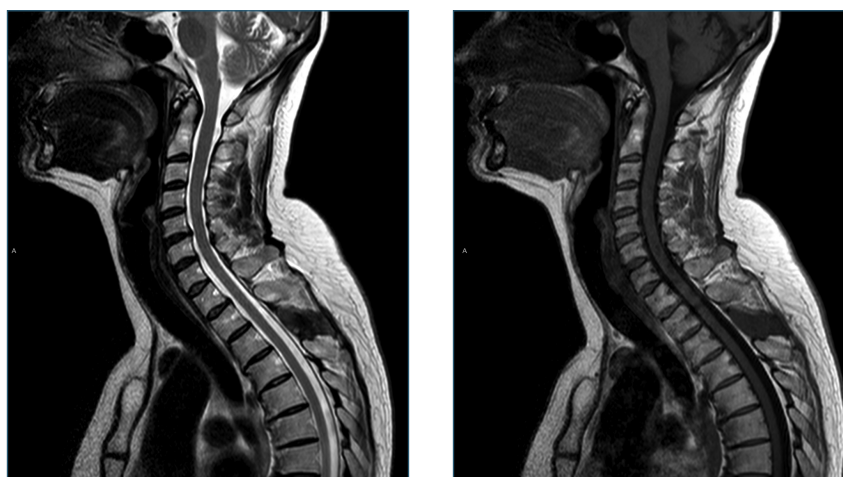
Las metástasis vertebrales se dividen en intradurales y extradurales. Las extradurales aparecen en el 90-95% de las metástasis vertebrales. El examen físico cuidadoso y los estudios por imagen (rx,CT,RM) ayudan para alcanzar un diagnóstico. El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente y puede incluir medidas no quirúrgicas o paliativas (corticosteroides, radioterapia...) o tratamientos intervencionistas (cirugía, vertebroplastia, cifoplastia).

Dentro de las metástasis óseas ya se ha mencionado que el 70% se establecen en el esqueleto axial (pelvis y raquis) y que dentro del raquis el 70% se localizan en el tramo dorsal. Ello es posible a causa del efecto del plexo venoso de Batson que propicia la afectación de los cuerpos vertebrales.

A veces, aunque raro, se pueden observar metástasis vertebrales en el arco posterior de la vértebra.



Afectación del cuerpo vertebral.



RNM cervicodorsal. Secuencias T1 y T2 con afectación de la espinal de D3 por metástasis de neoplasia de mama.

Epidemiología

El cáncer es la segunda causa de muerte en los EE.UU., con más de 550.000 fallecimientos al año. La supervivencia prolongada de pacientes con enfermedad metastásica es el resultado de los nuevos tratamientos con aumento de las metástasis vertebrales.

Más del 70% de los pacientes que mueren por cáncer muestran en la autopsia metástasis en la columna, y menos del 14% presentaron sintomatología clínica antes de morir. En EE.UU., más de 20.000 pacientes se presentan anualmente con clínica de compresión metastásica epidural.

Los tumores que más metastatizan la columna son: mama, próstata, pulmón, riñón y tumores hematopoyéticos. La columna torácica es la más frecuentemente afectada, probablemente porque contiene la mayor cantidad de médula ósea para recibir depósitos metastásicos.

Presentación

El dolor es el síntoma más común en aproximadamente el 90% de los pacientes con enfermedad metastásica vertebral. Pobrementemente caracterizado y difícil de distinguir de otras causas de dolor de espalda. Es altamente indicativo de etiología maligna, el dolor progresivo y constante, de características no mecánicas y presente por la noche. Signos y síntomas neurológicos son presentes frecuentemente. Los tumores más excéntricos causan rápidamente radiculopatía y la compresión neural por extensión epidural o fractura puede desencadenar mielopatía o síndrome de la cauda equina.

Pocos pacientes presentan un cuadro franco de tetra o paraplejia, pero muchos presentan sutiles déficit neurológicos que se pueden medir con la escala de la *American Spinal Injury Association (ASIA)* o la escala de Frankel. Aproximadamente entre el 60% y el 85% de los pacientes presentan déficit motor en el momento del diagnóstico. La disfunción vesical es el hallazgo autonómico más común y se acostumbra a relacionar con el grado de déficit motor. Los déficit neurológicos tempranos se atribuyen con frecuencia de forma errónea a otras causas (efectos locales por medicación), lo que retrasa su diagnóstico y tratamiento. La presencia de debilidad motora presentará una inevitable progresión a la parálisis completa si no se interviene.

Las fracturas por compresión son comunes en pacientes con enfermedad metastásica en la columna, y la historia del paciente y los estudios por la imagen son típicos de lesión maligna. Por ejemplo, un cáncer desconocido es raro en pacientes a los que se les ha practicado cifoplastia con biopsia en una presunta fractura osteoporótica. Raramente la enfermedad metastásica produce, en la columna torácica y lumbar, fracturas con desplazamiento, no así en la columna cervical, donde se observan con cierta frecuencia.

Diagnóstico

El paciente con historia de cáncer, sin enfermedad metastásica que presenta metástasis vertebral, requiere de una completa evaluación previa al tratamiento. Repetir el estadiaje oncológico es obligatorio incluyendo TAC torácica, abdomen y pelvis así como un estudio corporal completo: hueso, PET (tomografía por emisión positrónica). Típicamente, la biopsia se utiliza para confirmar la metástasis inicial.

Los estudios revelan frecuentemente otras lesiones que son más fáciles y más seguras de biopsiar que la lesión vertebral. Para el paciente, un correcto diagnóstico inicial en las metástasis en pacientes con cáncer, tiene una importancia definitiva en el tratamiento, pronóstico y desde el punto de vista emocional.

Se pueden presentar metástasis vertebrales en pacientes sin historia previa de cáncer. Las metástasis espinales son manifestaciones iniciales de malignidad en aproximadamente el 20% de los pacientes que presentan en algún momento lesiones vertebrales.

La histología más frecuente en estos casos iniciales es la de carcinoma de origen desconocido, carcinoma de pulmón, mieloma múltiple y linfoma.

Una estrategia diagnóstica debe establecerse para estos pacientes. La biopsia, como única prueba diagnóstica, falla en la identificación del tumor primario, en más de dos tercios de los pacientes. El protocolo debe incluir historia y exploración física, estudios de rutina de laboratorio, gammagrafía ósea con Tecnecio Tc-99m, mapeo radiográfico así como TAC torácica, de abdomen y de pelvis.

Muchos pacientes con historia previa de cáncer, no precisaron biopsia y en los que la requieren, es posible con frecuencia obtener una muestra de tejido de localizaciones más seguras para el paciente que la columna. Antes de proceder a biopsiar una lesión, se debe hacer una completa evaluación de la zona para disminuir en lo posible, probables complicaciones.

La biopsia guiada por imagen ha sustituido a la biopsia quirúrgica como herramienta de primera línea para la evaluación de las lesiones de columna. La utilización de una aguja larga guiada por imagen para la obtención de una muestra, es posible de forma ambulatoria, con sedación o anestesia ligera en conjunción con anestesia local.

La efectividad de las biopsias guiadas por TAC de las lesiones espinales se ha demostrado del 89%, con mejores resultados en lesiones líticas que escleróticas (93% a 76% respectivamente). Se deben utilizar antibióticos y practicar cultivos de las muestras por el riesgo incrementado de osteomielitis en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Examen físico

Es necesario un detallado examen de la columna y del sistema neurológico así como una valoración global del estado de salud del paciente. Se han de valorar dolor, déficit neurológicos y estado funcional. El cirujano se centrará en la presencia de deformidades. La cifosis es la más común y es el resultado de fracturas por compresión. Las deformidades del plano coronal y deformidades fijas son raras. La presencia de deformidades influye en la estabilidad espinal y en los niveles de instrumentación cuando la cirugía es necesaria.

Una evaluación neurológica y radiológica detallada del eje neural es necesaria. Cerca del 15% de los pacientes tiene metástasis no-contiguas significativas y un número desconocido pueden tener lesiones intracraneales ocultas. Se deben explorar la fuerza motora, los niveles sensitivos, propiocepción y los reflejos. Estos hallazgos se usarán más adelante para la evaluación del nivel de respuesta o de deterioro durante el tratamiento.

La aparición de nuevos o anormales hallazgos (debilidad, pérdida sensitiva, hiperreflexia, reflejos patológicos) pueden revelar lesiones no diagnosticadas en otros niveles.

Se ha de demostrar una posible inestabilidad mecánica de la columna que suele precisar estabilización quirúrgica. A diferencia con los traumatismos, en los que, generalmente es necesario sólo el estudio radiológico, las inestabilidades de origen oncológico se establecerán mediante hallazgos clínicos y radiológicos. Los criterios radiológicos para lesiones traumáticas (ángulo de cifosis, tipo de fractura, grado de subluxación) no son necesariamente aplicables en una fractura patológica. La extensión y localización de la destrucción ósea contribuye a establecer la estabilidad de la columna.

Se ha establecido que pacientes con lesiones torácicas que afectaban el 50% al 60% del cuerpo vertebral y pacientes con destrucción de la articulación costovertebral del 25% al 30% del cuerpo vertebral presentan el mismo riesgo de colapso vertebral. En la columna lumbar, aquellos que afectan del 35% al 40% del cuerpo vertebral y aquellos con destrucción de los elementos posteriores y/o el pedículo así como el 20% o 25% del cuerpo tienen también riesgo de colapso.

El dolor y los síntomas neurológicos que aumentan con las cargas axiales o rotacionales es sugestivo de insuficiencia mecánica e inestabilidad local. El dolor mecánico intratable es una fuerte indicación para la cirugía en muchos pacientes con cáncer.

El estado general de salud y la gravedad de la enfermedad son importantes para decidir el tipo de tratamiento. Es necesaria una cuidadosa aproximación a los pacientes con caquexia, úlceras de decúbito o lesiones en la piel por irradiación y de aquellos con disfunción pulmonar por metástasis pulmonares, hepatomegalia y ascitis maligna.

El último paso en el examen físico incluye la valoración del dolor, estatus neurológico y la capacidad funcional. Esta valoración permitirá determinar protocolos para la investigación, decisiones terapéuticas y seguimiento de los pacientes. Una aproximación multidisciplinar se requiere para establecer el estado funcional. El dolor se puede determinar con una escala visual analógica. El estado neurológico se cuantifica con las escalas de ASIA y FRANKEL (Tabla 1). El estado funcional es una medida de progresión de la enfermedad y de todas las actividades del paciente. Se utiliza la tabla de Karnofsky de funcionalidad (Tabla 2). Muchos tratamientos quimioterápicos requieren un mínimo estado funcional. El tratamiento agresivo de las metástasis vertebrales precisa de un estado general con un nivel necesario para resistir los tratamientos coadyuvantes.

Tabla 1. Escalas de deterioro neurológico.

Escala	Grado	Déficit por debajo del nivel de la lesión
ASIA	A	Completo, motor y sensitivo
	B	Incompleto: función sensitiva pero no motora
	C	Incompleto: parcial motora: la mayoría de los grupos <3
	D	Incompleto: parcial motora: la mayoría de los grupos >3
	E	Normalidad motora y sensitiva
FRANKEL	A	Pérdida completa motora y sensitiva
	B	Pérdida completa motora y sensitiva parcial
	C	Sensitiva no funcional, alguna función motora. No fuerza efectiva
	D	Sensitiva funcional, debilidad pero con función motora
	E	Normal motor y sensitivo
ASIA: <i>American Spinal Injury Association</i>		

Tabla 2. Valoración del estado funcional (Karnofsky).

Grado	Descripción
100%	Normal, sin signos de enfermedad
90%	Capaz de actividad normal con pocos signos o síntomas de enfermedad
80%	Actividad normal con alguna dificultad, algunos signos o síntomas de enfermedad
70%	Se cuida solo; incapaz de la actividad normal y de trabajo
60%	Requiere algún tipo de ayuda pero es capaz de cuidados personales
50%	Requiere ayuda frecuente y cuidados médicos
40%	Discapacitado. Precisa cuidados especializados
30%	Severamente discapacitado. Ingreso hospitalario. Fallecimiento no inminente
20%	Muy enfermo. Hospitalización y tratamiento urgente
10%	Moribundo con rápida evolución fatal de la enfermedad
ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	

Las radiografías en bipedestación y funcionales permiten estudiar la alineación y estabilidad de la columna y su anatomía, pero no son suficientes para detectar metástasis. Es necesaria una destrucción ósea del 30% al 50% para detectar lesiones. La desaparición del pedículo es altamente sugestiva de tumor.

La TAC conjuntamente con la mielografía son útiles para la detección de la compresión neural. Aporta una correcta visión de la anatomía ósea y es un valioso estudio complementario particularmente en pacientes que no pueden ser sometidos a RM.

La RM es el estudio con más sensibilidad y más específico en la detección de metástasis vertebrales con unos porcentajes del 98,7% de efectividad. Aporta excelentes detalles de la extensión extraósea de la enfermedad, compresión neural, enfermedad meníngea y afectación de niveles adyacentes.

Los tumores se localizan sobre todo en el cuerpo vertebral, el 70% en la columna torácica. La invasión de lesiones contiguas se asocia a determinados tumores malignos (Pancoast, apical del pulmón). El plexo venoso vertebral de Batson que recibe sangre venosa de la pelvis e intercostal, es responsable de la diseminación de células de tumores primarios y contribuir a la aparición de metástasis.

Se puede realizar una RM de toda la columna. El 15% de los pacientes presentan otras lesiones no contiguas. El uso de Gadolinio no es necesario en los tumores intraóseos pero puede ayudar en la evaluación de tejido blando, extensión epidural y médula espinal.

Pronóstico

Clásicamente se ha determinado que los pacientes candidatos a cirugía deberían tener una expectativa de vida de más de 3 meses tras la cirugía y para la radioterapia, más allá de un mes.

La supervivencia se ve influenciada por diversos factores como histología del tumor, carga tumoral, estado neurológico y estado funcional.

La Tabla 3 presenta la supervivencia media en pacientes con metástasis óseas según diferentes tipos histológicos. Se han desarrollado diferentes sistemas de puntuación para ayudar a decidir el tratamiento de los pacientes con metástasis. Tokuhashi primero, después Tomita y de nuevo Tokuhashi han ido desarrollando un sistema de puntuación como parte de la estrategia quirúrgica, teniendo en cuenta el estado funcional, número de metástasis óseas extraespinales y vertebrales, lesiones en órganos mayores, histología del tumor y déficit neurológicos (Tabla 4).

Tabla 3. Supervivencia media según la histología de la enfermedad tumoral metastásica.

Histología	Supervivencia (meses)
Tiroides	26
Mama	19
Próstata	18
Rectal	10
Pulmón	6
Carcinoma no identificado	5

Tabla 4. Sistema de puntuación en el pronóstico de tumores metastásicos de columna.

Característica	Puntuación
Estado funcional	
Pobre (10%-40%)	0
Moderado (50%-70%)	1
Bueno (80%-100%)	2
Nº de focos metastásicos óseos extraespiniales	
3 ó >3	0
1-2	1
ninguno	2
Nº de metastásis en el cuerpo vertebral	
3 ó >3	0
dos	1
una	2
Metástasis en órganos internos	
No resecable	0
Resecable	1
No metastásis	2
Cáncer primario	
Pulmón, osteosarcoma, estómago, vejiga, esófago, páncreas	0
Hígado, vesícula biliar, no identificado	1
Otros	2
Riñón, útero	3
Recto	4
Tiroides, mama, próstata, tumor carcinoide	5
Parálisis	
Completa (Frankel A,B)	0
Incompleta (Frankel C,D)	1
Ninguna (Frankel E)	2
Criterios de pronóstico: Puntuación total (TS) 0-8: < 6 meses. TS 9-11: 6 meses a 1 año. TS 12-15: a partir de un año Estado funcional según Karnofsky Adaptado de Tokuhashi Y, Matsuzaki B, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. <i>Spine</i> 2005;30:2186-2191	

Tratamiento no quirúrgico

Quimioterapia

La quimioterapia es el tratamiento principal para los pacientes con enfermedad metastásica. Es considerada como una droga anti-tumor y que minimiza los efectos secundarios de tumor. Excepto en tumores como el sarcoma de Ewing y el neuroblastoma que son quimiosensibles, estas drogas tienen un efecto limitado en el tratamiento de las metastásis vertebrales. Se usan frecuentemente drogas que intentan prevenir o mejorar los efectos del tumor espinal como corticoides, bifosfonatos y analgésicos.

Los corticoesteroides, son la base del tratamiento farmacológico del dolor asociado a metástasis vertebrales y del deterioro neurológico posible. La disminución del edema de la médula espinal puede tener un efecto oncolítico en determinados tumores como linfoma, mieloma múltiple y cáncer de mama. Reducen el edema vasogénico, estabilizan las membranas liposomales y disminuyen la inflamación local. Los pacientes, frecuentemente siguen tratamientos largos con corticoides para control del dolor. Así mismo los efectos beneficiosos a nivel neurológico se pueden observar en los primeros 10-14 días de tratamiento.

Los bifosfonatos se pueden administrar oralmente ó por vía intravenosa para inhibir la actividad osteoclástica. No previenen la aparición de metástasis vertebrales, pero se usan para tratar la hipercalcemia, reducir el dolor y el riesgo de fractura actuando sobre el metabolismo óseo e inhibiendo la actividad osteoclástica, sobre todo, en pacientes con mieloma, cáncer de mama y próstata.

Radioterapia

Tras los recientes estudios que han renovado el entusiasmo para practicar un tratamiento quirúrgico agresivo de las metástasis vertebrales, la radioterapia se administra prácticamente a todos los pacientes excepto a los tumores exquisitamente quimiosensibles y aquellos en los que se ha conseguido una resección en bloque.

El grado de radiosensibilidad varía según el tipo de tumor. Linfoma, mieloma y seminoma son altamente sensibles; mama y próstata tienen una sensibilidad intermedia y la mayoría de los tumores sólidos malignos son relativamente radiorresistentes.

La radioterapia convencional se administra típicamente en 8 ó 10 sesiones con una dosis total de 25 a 40 Gy. Los tejidos adyacentes, incluyendo la médula espinal, reciben irradiación. Fraccionar las dosis permite a los tejidos sanos tolerar la exposición a la irradiación. Añadir un procedimiento quirúrgico de estabilización de la columna en los pacientes que precisan radioterapia puede ser crítico para controlar el dolor axial y favorecer la recuperación neurológica. La radioterapia se puede administrar después de la operación cuando las heridas han curado por el riesgo de complicaciones postoperatorias, especialmente la infección y la dehiscencia de la herida.

La Radiocirugía Estereotáctica Espinal (SRS) es una forma emergente de radioterapia que presenta muchas ventajas en el tratamiento del síndrome de compresión medular. Se trata de una forma de radioterapia intensiva modulada que permite minimizar el efecto sobre los tejidos sanos. Se administra en una o dos sesiones con localización estereotáctica de los objetivos a irradiar, a grandes dosis, con exposición limitada de los tejidos sanos circundantes. La dosis total es de 8 a 18 Gy. En metástasis no tratadas previamente se puede conseguir un control del tumor del 100%.

Recientes revisiones demuestran que la radiocirugía es segura y con más beneficios que la radioterapia convencional con una respuesta más duradera de los síntomas y control local independientemente de la histología del tumor, incluso aunque se haya administrado radioterapia convencional previamente.

Tratamiento quirúrgico

El manejo quirúrgico de las metástasis vertebrales se considera en las siguientes cuatro indicaciones: compresión neurológica, inestabilidad vertebral (incluyendo la fractura patológica), dolor intratable y en la necesidad de obtener un diagnóstico histológico. En los últimos tiempos, se ha demostrado que la cirugía descompresiva seguida de radioterapia presenta unos resultados mejores que la radioterapia sola en el control de las complicaciones neurológicas. Se mejora el porcentaje de supervivencia, se mantiene durante más tiempo una mejor función neurológica, se conserva una función vesical y los pacientes tratados con cirugía y radioterapia mantienen una capacidad para caminar significativa. Estos estudios descartan aquellos tumores altamente radiosensibles. Se ha demostrado que los resultados son mucho mejores si la cirugía se realiza previa a la administración de radioterapia.

El perfeccionamiento en las técnicas quirúrgicas ha permitido mejorar las perspectivas de supervivencia de la descompresión circunferencial con la vertebrectomía o resección en bloque. Se ha sugerido que puede existir una potencial curación en pacientes con una única lesión espinal sin metástasis en ciertos tumores como el carcinoma renal.

La clasificación de Weinstein-Boriani-Biagini en una visión axial, para identificar la extensión del tumor en la vértebra, es una excelente ayuda para planificar la extirpación en bloque de los tumores primarios y de las metástasis únicas aunque es menos aplicable en las enfermedades metastásicas múltiples ([Esquema 1-2](#)).

También se ha recomendado la radiocirugía estereotáctica como primera línea de tratamiento antes de la resección en bloque.

La definición de inestabilidad vertebral no está clara. La fractura en luxación, la deformidad translacional o el colapso significativo con dolor mecánico son criterios aceptados para la estabilización quirúrgica.

La destrucción de las tres columnas, la deformidad progresiva y el dolor continuo pueden ser también considerados para la estabilización quirúrgica.

Pacientes con compresión aguda con tetra o paraplejia, se pueden beneficiar de la estabilización para mejorar el dolor.

Técnicas quirúrgicas

El abordaje quirúrgico se determina por la localización del tumor, el lugar de compresión en la médula espinal, la histología del tumor y el tipo de estabilización o reconstrucción vertebral que se requiera una vez el tumor se ha extirpado.

Los tumores vasculares, incluyendo el carcinoma de células renales, el carcinoma de tiroides y el carcinoma hepatocelular, deben ser embolizados preoperatoriamente para disminuir el sangrado durante la operación.

El uso de monitorización de los potenciales evocados motores y sensitivos son cada vez más habituales.

Los abordajes anteriores acostumbran a facilitar el acceso a la mayoría de lesiones metastásicas que causan compresión. La columna torácica alta (T1-T4) presenta una especial anatomía que requiere el uso de una combinación de un abordaje anterolateral del cuello con esternotomía y eventual toracotomía. Así, el abordaje posterior transpedicular para descomprimir la parte ventral del canal espinal se ha ido imponiendo ante la agresividad del abordaje anterior.

Los niveles T5-T10 se abordan mejor con una toracotomía simple desde el lado derecho para evitar los grandes vasos, aunque, finalmente, el lado de abordaje se decidirá por la situación de la masa tumoral.

Los niveles T11-L1 requiere una combinación de toracotomía y abordaje retroperitoneal y las metástasis de L2-L4 precisan una incisión en el flanco. Los tumores limitados a L5 se tratan con estabilización posterior y descompresión.

La estabilización de la columna anterior se consigue con el uso de aloinjerto o autoinjerto, cajas de titanio, placas o cemento.

Aunque la estabilización posterior con tornillos pediculares se postula en pacientes con cifosis significativa, con lesiones en la charnela toracolumbar o para complementar una reconstrucción anterior y en aquellos que han recibido una o más vertebrectomías, por sí sola, se ha demostrado segura y efectiva en la descompresión y estabilización de los segmentos enfermos y evita la morbilidad (particularmente pulmonar) asociada a la toracotomía.

El tratamiento de la enfermedad metastásica es fundamentalmente paliativo. La resección en bloque aumenta significativamente la supervivencia pero raramente es curativa. La radioterapia es necesaria para minimizar el riesgo local de recidiva. La fusión ósea es difícil de conseguir en estos pacientes por lo que se deben evitar las decorticaciones y el injerto óseo para reducir debilidad del hueso restante y la pérdida de sangre.

La resección en bloque, un procedimiento con gran morbilidad, se reserva para los tumores radorresistentes o cuando se ha descartado la posibilidad de nuevas tandas de radioterapia. Puede también tener un papel, en los pacientes con un estado libre de enfermedad con una metástasis solitaria. Se acostumbra a reservar también ante la aparición de una metástasis solitaria tras un largo periodo libre de enfermedad.

Técnicas mínimamente invasivas

La toracoscopia vídeo-asistida se puede utilizar para acceder a los niveles T1-T12. Se pueden realizar corporectomías para la resección tumoral. La laparoscopia se puede utilizar para realizar descompresiones y corporectomías en el espacio retroperitoneal. En ambos casos, es necesaria una larga curva de aprendizaje y un profundo conocimiento de la anatomía de la zona.

Vertebroplastia y cifoplastia

La vertebroplastia es la inyección de PMMA en el cuerpo vertebral y la cifoplastia supone la colocación previa de un balón para intentar reducir la cifosis y crear una cavidad que se rellenará con el cemento.

Estas técnicas se utilizan para el control del dolor en las fracturas metastásicas y también para el tratamiento del plasmacitoma vertebral y en el mieloma múltiple. La vertebroplastia tras radioterapia, se ha demostrado efectiva en el tratamiento del dolor persistente.

La pérdida de más del 75% de la altura vertebral, la compresión del canal de más del 20% por enfermedad epidural, la lesión de la cara posterior del cuerpo vertebral, la afectación de más de tres niveles vertebrales, la radiculopatía y la coagulopatía se han demostrado contraindicaciones formales para el uso de la vertebroplastia o la cifoplastia.

La ablación por radiofrecuencia puede ser útil para resecar tejidos y masa tumoral previa al uso de vertebroplastia o cifoplastia.

Los pacientes deben recibir nutrición parenteral pre y postoperatoria total o parcial, para tratar la malnutrición (niveles de albúmina bajos, niveles de prealbúmina en suero bajos).

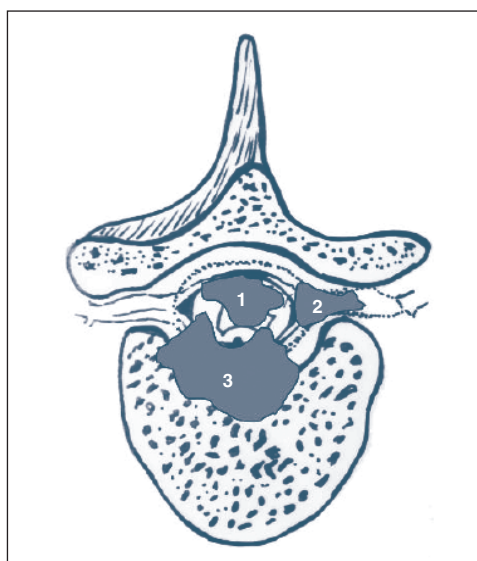
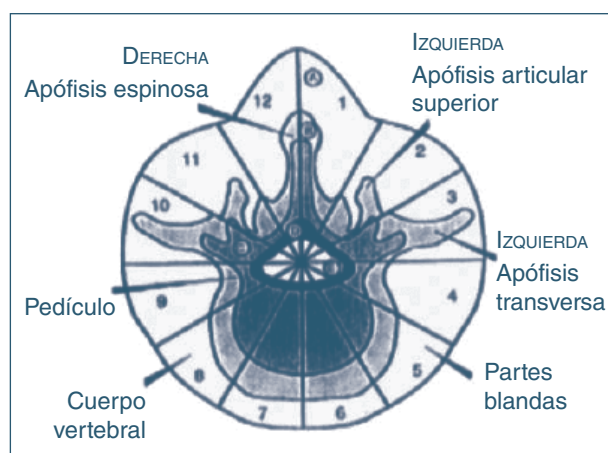
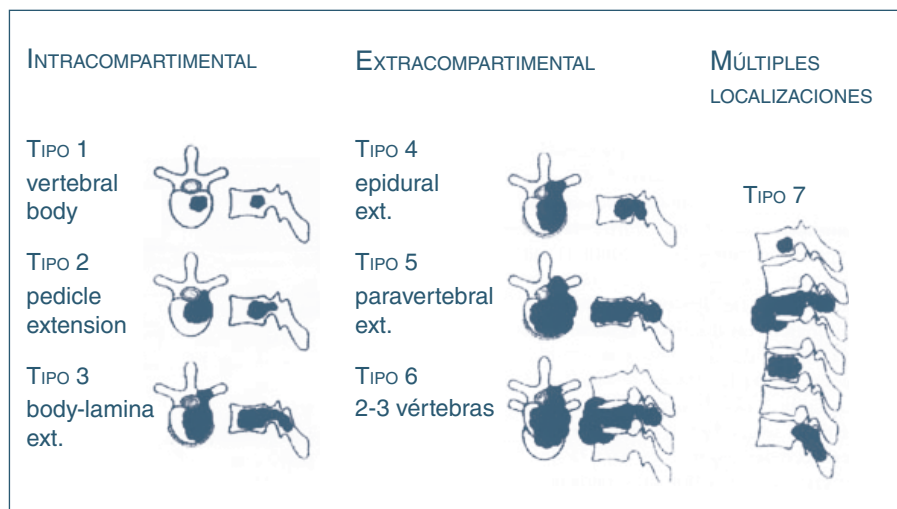
Estrategia de tratamiento

Estrategia de tratamiento para las metástasis vertebrales		
Puntuación	Perspectiva de supervivencia (meses)	Tratamiento
0-8	< 6	No quirúrgico o paliativo
9-11	6-12	Cirugía paliativa. La cirugía excisional está raramente indicada para una lesión única sin metástasis en órganos mayores internos
12-15	> 0 = 12	Cirugía excisional

El tratamiento debe ser individualizado. El uso de corsés puede ayudar a controlar el dolor y prevenir la aparición de fracturas durante la radioterapia. Vertebroplastia y cifoplastia se usarán para paliar los síntomas locales. La observación para evaluar la progresión local debe ser necesaria. La cirugía puede estar indicada para prevenir una fractura. El tratamiento rápido con corticoides y radioterapia puede resultar excelente en los tumores exquisitamente radiosensibles (linfoma, mieloma múltiple) y se pueden complementar con técnicas de relleno con cemento.

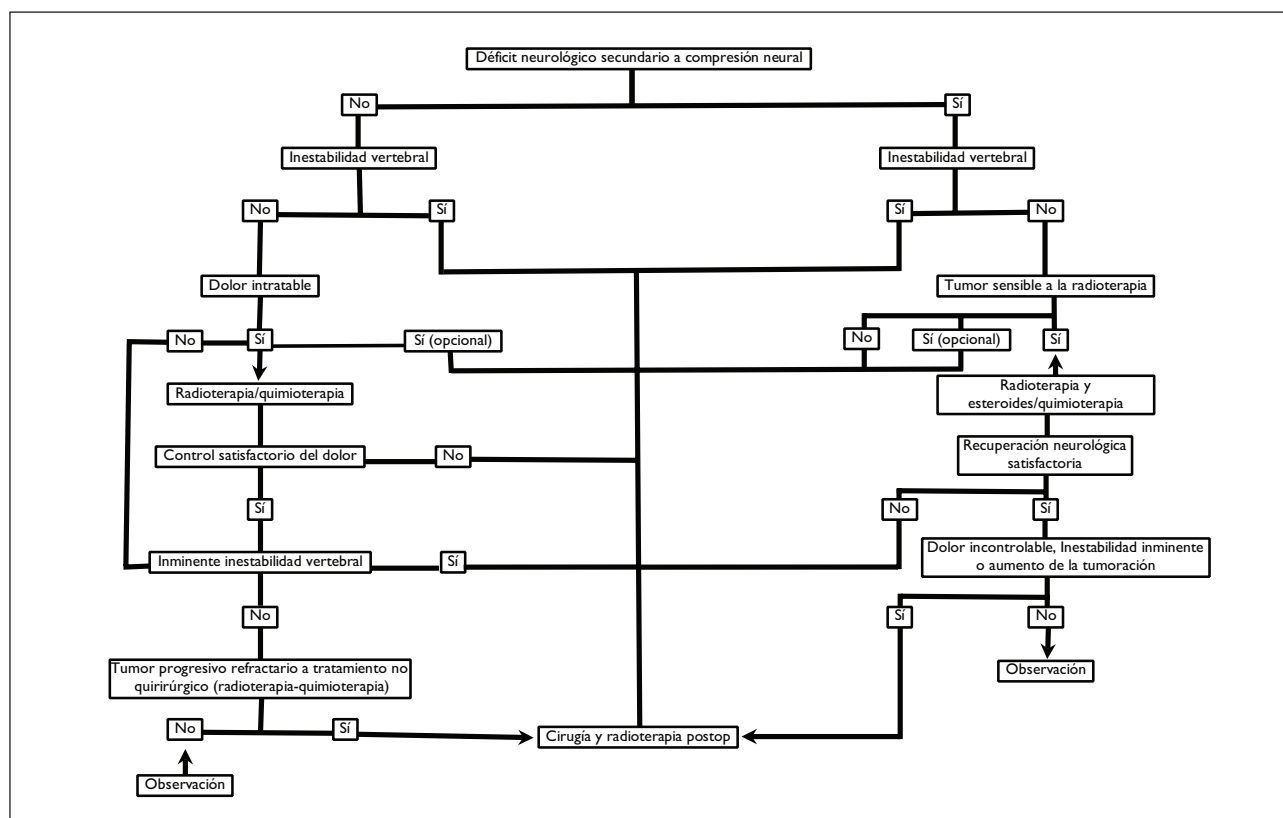
A veces se puede indicar una intervención urgente. En aquellos pacientes con una perspectiva de vida superior a tres meses y si son capaces de tolerar una cirugía, se recomienda la descompresión y estabilización quirúrgica si se produce un deterioro neurológico secundario a compresión medular. También se recomienda en la inestabilidad vertebral.

Finalmente, se recomienda la cirugía en pacientes con síntomas progresivos, inminente fractura, o control inadecuado del dolor tras radio o quimioterapia (algoritmo).

Extras. Esquema 1-2

Compartimentos. 1. Intradural-intramedular. 2. Intradural-extramedular. 3. Extradural.

Con afectación medular



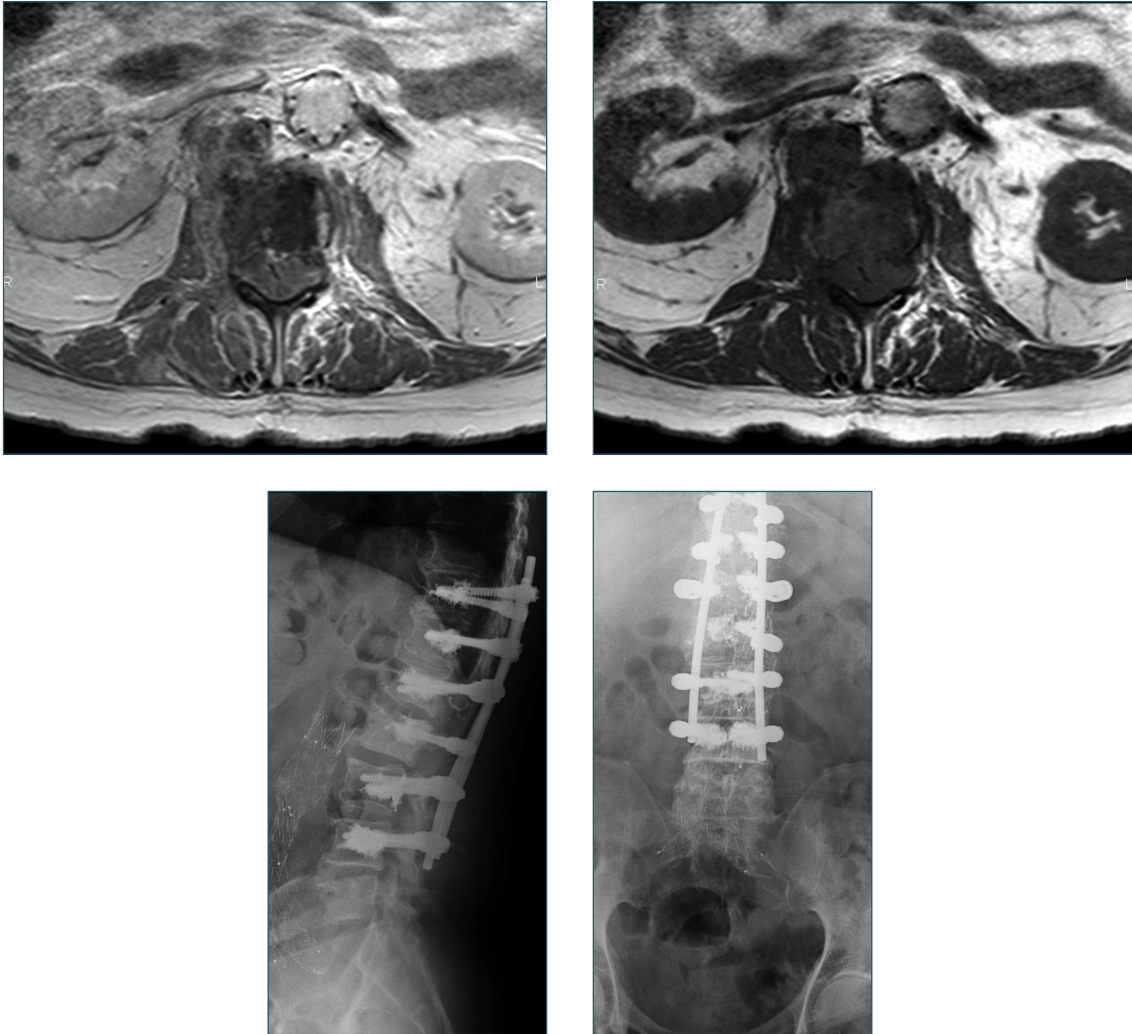
Algoritmo de tratamiento para lesiones metastásicas de la columna. En orden decreciente de importancia, las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica vertebral incluyen el déficit neurológico secundario a compresión neural, inestabilidad vertebral, dolor intratable, inminente fractura o inestabilidad y tumor progresivo refractario a tratamiento quirúrgico (adaptado de Walker MP, Yaszemski MJ, Kim CW, Talac R, Currier BL: Metastatic disease of the spine: Evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003;[415S]:S165-S175.)

Casos clínicos

Primero

Paciente de 74 años con metástasis de L2 de carcinoma neuroendocrino con afectación de canal.

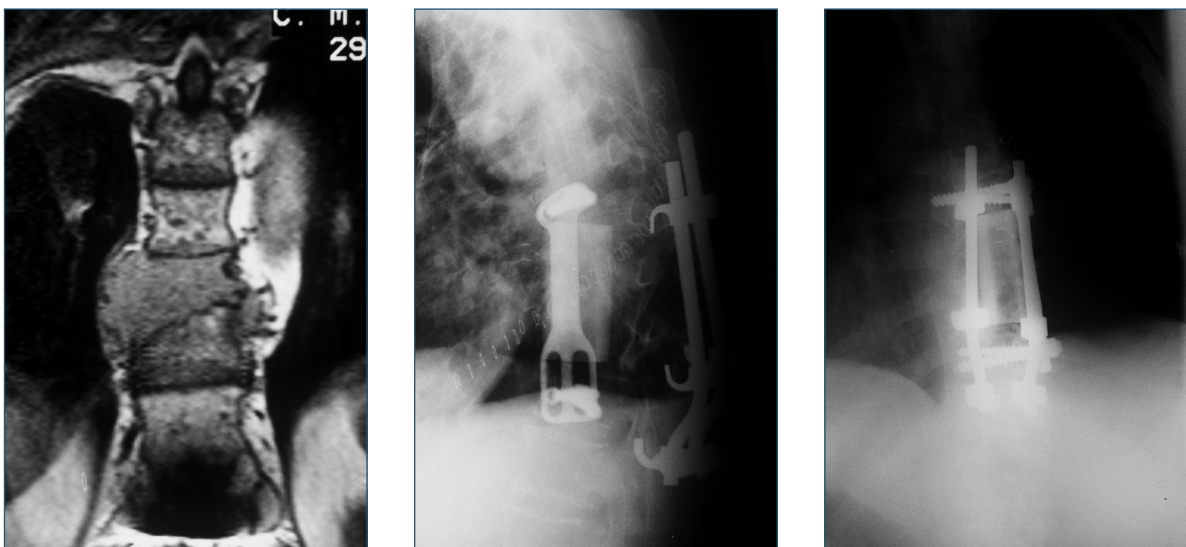




Se practicó apertura de canal medular, cifoplastia de L2 y fijación de tres niveles por encima y dos por debajo a causa de la afectación ósea múltiple. Se utilizaron tornillos canulados/expansivos para cementar y asegurar la buena fijación del montaje.

Segundo

Varón de 59 años con fractura de aplastamiento de D8 y afectación parapléjica. Se practicó corporectomía a tres niveles con injerto de fémur y estabilización anterior y posterior por metástasis de origen pulmonar.



Tercero

Mujer de 64 años con metástasis de neoplasia de mama.

Secuencias T1 y T2 con contraste. Afectación de L2 con invasión de canal y paraparesia. Se observa también masa prevertebral y adenopatías.



Tratamiento con apertura de canal, cementación de L2 y estabilización con instrumentación posterior transpedicular.

Tratamiento médico

Tratamiento médico de las metástasis óseas

Josep Buxó Costa

Doctor en Medicina. Especialista en Hematología. Especialista en Oncología
Centro Médico Teknon
Barcelona

Introducción

Las metástasis (M1) óseas son frecuentes en pacientes con tumores sólidos avanzados. Hasta un 75% de los pacientes con cáncer de mama o de próstata en estadio IV, y un 40% con cáncer de pulmón, vejiga urinaria o melanoma las presentan en el curso de su enfermedad. Debido a que estos enfermos pueden alcanzar una supervivencia de varios años desde la aparición de la afectación ósea, presentan riesgo a largo plazo para desarrollar complicaciones derivadas de la misma, denominadas en la literatura anglosajona como *skeletal-related events* (SREs).

En ausencia de tratamiento específico dichas complicaciones (fundamentalmente fracturas patológicas y compresión medular que requieran cirugía/radioterapia, sin olvidar la posibilidad de hipercalcemia) pueden presentarse en un 46-68% de casos con M1 óseas, ser múltiples, y con mayor riesgo tras un primer episodio. En el cáncer de mama y de próstata, además, las fracturas patológicas se asocian a una reducción de supervivencia. Consecuentemente, la prevención de los SREs ha de ser uno de los objetivos prioritarios en el tratamiento de las M1 óseas. El arsenal terapéutico del que disponemos para controlar la morbilidad ósea y mejorar de esta manera la calidad de vida de los pacientes con M1 óseas incluye el uso de una analgesia apropiada, radioterapia, cirugía, bifosfonatos y, más recientemente, denosumab. A estos dos últimos nos referiremos en el presente Capítulo que, más que ofrecer una revisión exhaustiva del tema, pretende ser claro y conciso en su contenido.

Bifosfonatos

De administración sistémica, se depositan en los lugares de remodelación ósea activa siendo ingeridos por los osteoclastos durante el proceso de resorción ósea e inhibiendo de esta manera la osteolisis. Existen dos clases de bifosfonatos con diferentes mecanismos de acción. Por una parte sin contenido de nitrógeno (clodronato), metabolizado por los osteoclastos a compuestos citotóxicos. Por otra parte con nitrógeno (ácido zoledrónico, pamidronato, ibandronato), que inhiben una enzima clave en la vía de mevalonato e inducen de esta manera la apoptosis de los osteoclastos.

Cáncer de mama

Es de referencia obligada la reciente actualización efectuada por la ASCO, en la que se sustituye el término bifosfonatos por el de agentes modificadores de hueso y que pasamos a resumir.

Indicaciones e inicio del tratamiento

Ácido zoledrónico (4 mg IV) en no menos de 15 minutos cada 3-4 semanas, pamidronato (90 mg IV) en no menos de 2 horas cada 3-4 semanas, o denosumab (120 mg SC) cada 4 semanas. Sin evidencia suficiente para preferir uno sobre otro. A iniciar cuando exista demostración radiológica de destrucción ósea por radiografía simple, RNM o TC, y no sólo por gammagrafía. No se recomienda su empleo sin evidencia clara de M1 óseas, aún en presencia de lesiones extraesqueléticas, por no haber sido adecuadamente estudiada hasta ahora esta situación.

Seguridad renal

Deben determinarse niveles de creatinina sérica antes de la administración de cada dosis de ácido zoledrónico y pamidronato, que deben infundirse en no menos de 15 minutos y dos horas, respectivamente. En aquellos pacientes con filtrado glomerular calculado > 60 mL/min no se modifica dosis, tiempo de infusión, ni intervalo. No existe evidencia suficiente para recomendar intervalos de monitorización de hemoglobina/hematocrito, calcio, electrolitos, fosfato, o magnesio y el riesgo de hipocalcemia con denosumab no ha sido evaluado en enfermos con filtrado < 30 mL/min o en curso de diálisis renal.

Osteonecrosis maxilar

Complicación poco frecuente, pero importante, asociada al uso de agentes modificadores de hueso. En el curso del tratamiento los pacientes deben mantener una higiene oral óptima y, de ser posible, evitar procedimientos invasivos que incluyan manipulación de la mandíbula o periostio.

Duración óptima de tratamiento

Se sugiere que, una vez iniciado, el tratamiento con agentes modificadores de hueso se mantenga hasta que se produzca una pérdida evidente en la calidad de vida de los pacientes. No existe evidencia concluyente sobre las consecuencias de parar el tratamiento después de uno o más episodios de *SREs*.

Papel en el control de dolor

Los agentes modificadores de hueso constituyen una terapia sólo adyuvante en el control del dolor óseo y no se recomienda su empleo como primera línea en este sentido. Deben usarse de manera concomitante con analgesia, quimioterapia sistémica, radioterapia y/o tratamiento hormonal.

Marcadores bioquímicos

Su empleo como monitorización de tratamiento con agentes modificadores de hueso no se recomienda en el cuidado estándar de los pacientes.

Cáncer de próstata

El ácido zoledrónico es el único bifosfonato que ha demostrado una reducción estadísticamente significativa (38% *versus* 49%) y durable (488 *versus* 321 días hasta el primer episodio) en la aparición de *SREs*, con una reducción de riesgo del 36% ($p=0,002$) *versus* placebo en un ensayo fase III2 efectuado sobre 643 pacientes. Puede producir, además, reducción del dolor a largo plazo ($p<0,05$ a 21 y 24 meses).

Otros tumores sólidos

El ácido zoledrónico sigue siendo el único bifosfonato con eficacia demostrada. En un estudio fase III sobre 773 pacientes con M1 óseas fundamentalmente por carcinoma pulmonar y renal, redujo la proporción de *SREs* (39% *versus* 48%, $p=0,012$) incluyendo hipercalcemia, y retrasó su aparición (236 *versus* 155 días, $p=0,009$), con una reducción de riesgo del 31% ($p=0,003$). En un análisis parcial y retrospectivo de la misma serie sobre los 74 pacientes con carcinoma renal con resultados a 9 meses de seguimiento, se constató asimismo la reducción de *SREs* (37% *versus* 74% para placebo) y el retraso en la aparición del primer episodio (mediana no alcanzada *versus* 72 días para placebo), con una reducción de riesgo del 61% ($p=0,008$).

Consideraciones prácticas

Profilaxis de morbilidad ósea derivada de tratamiento antineoplásico

Los bifosfonatos pueden reducir la pérdida de densidad mineral ósea secundaria a tratamiento fundamentalmente hormonal en casos de cáncer de mama y próstata. A este respecto, se han publicado guías que recomiendan su empleo en pacientes con cáncer de mama que inicien tratamiento con inhibidores de aromatasa y un *T-score* inferior a -2,0, o con una pérdida anual de densidad mineral ósea superior al 4%. De los diferentes estudios publicados al respecto, sirva de ejemplo el que usa ácido zoledrónico a la dosis de 4 mg IV cada 6 meses durante 3 años sobre un total de 404 pacientes en el que, tras cinco años de seguimiento, la densidad mineral ósea sigue disminuyendo con la administración de placebo mientras que aumenta con la de ácido zoledrónico.

Actividad sobre la enfermedad de base

La actividad antitumoral de los bifosfonatos se ha demostrado en estudios preclínicos sobre líneas celulares de modelos animales y en cáncer de mama inicial. Los ensayos clínicos, sin embargo, no han demostrado resultados concluyentes. En un meta-análisis de siete estudios empleando clodronato *versus* placebo no se hallan diferencias significativas en supervivencia global ni libre de M1 óseas. El uso de pamidronato muestra resultados similares en pacientes con enfermedad avanzada. De nuevo, únicamente el ácido zoledrónico consigue resultados positivos,

con reducción de riesgo de progresión de enfermedad (HR 0,64, 95% CI 0,46; $p=0,01$) y una cierta tendencia a mejor supervivencia (HR 0,60, 95% CI 0,32; $p=0,11$) en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales y tratamiento hormonal. Resultados confirmados, con aumento significativo en el intervalo libre de enfermedad, en el estudio ZO-FAST. En una revisión reciente se resumen los posibles efectos antitumorales de los bifosfonatos, con su correspondiente beneficio clínico.

Duración del tratamiento

Los resultados de ensayos controlados demuestran que los pacientes con metástasis óseas se hallan en riesgo de presentar SREs durante todo el curso de su enfermedad, por lo que pueden precisar tratamiento con bifosfonatos a largo plazo. Sin embargo, son escasos los ensayos que estudian beneficios clínicos más allá de los primeros años de tratamiento. Parece claro que el ácido zoledrónico reduce el riesgo de un segundo episodio y que muestra eficacia superior que el pamidronato (54% vs. 61%; $p=0,039$). En nuestra experiencia personal, y siguiendo recomendaciones ASCO, proseguimos tratamiento con bifosfonatos hasta que se produce la pérdida de calidad de vida secundaria a progresión de enfermedad.

Seguridad de administración y efectos secundarios

En lo hasta ahora expuesto, queda claro que la preferencia de tratamiento es para bifosfonatos de administración endovenosa, fundamentalmente ácido zoledrónico. Aparte de mejorar la adherencia al tratamiento (92% *versus* 36% para preparados de administración oral, a los seis meses de su inicio; $p=0,0012$) evita los efectos secundarios a nivel gastrointestinal propios de la administración oral. Pueden presentar reacciones de fase aguda (síntomas pseudogripales), típicamente sólo después de la primera infusión, usualmente autolimitadas y manejables con paracetamol o anti-inflamatorios no esteroideos. Como ya hemos mencionado brevemente con anterioridad al exponer las recomendaciones ASCO, los principales efectos secundarios asociados a la administración endovenosa de bifosfonatos conciernen a la función renal y aparición de osteonecrosis mandibular.

Todos los bifosfonatos intravenosos se asocian a efectos sobre la función renal, dependientes de la dosis y tiempo de infusión empleados, por lo que se recomienda una monitorización adecuada de los niveles de creatinina sérica. Deben efectuarse modificaciones de dosis en función del filtrado glomerular calculado. Para el ácido zoledrónico sin variación por encima de 60 mL/min, suspendido por debajo de 30 mL/min, y con reducciones en cada tramo de 10 mL/min comprendido entre estos dos valores (3,5 mg entre 50-60 mL/min, 3,3 mg entre 40-49 mL/min, y 3,0 mg entre 30-39 mL/min), manteniendo en todo caso un tiempo de infusión de 15 minutos.

La osteonecrosis mandibular es una complicación poco frecuente (0,7-1,2% sobre un total de 6.173 pacientes tratados con bifosfonatos endovenosos), que debe tratarse de manera conservadora en lo posible, y que puede prevenirse evitando extracciones dentales (factor de máximo riesgo, HR 53,19; $p<0,0001$) y con una adecuada higiene oral.

DENOSUMAB

Las células tumorales favorecen el aumento de expresión de activadores del receptor de ligando nuclear kappa-B (RANKL) en los osteoclastos y sus precursores. El RANKL es un mediador esencial en la formación, función, y supervivencia de los osteoclastos. Una actividad excesiva de los osteoclastos, inducida por RANKL, produce de esta manera un aumento de resorción con destrucción ósea local origen de los SREs.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al RANKL y neutraliza su acción, inhibiendo de esta manera la función de los osteoclastos, y previniendo la resorción ósea con su consecuente osteolisis. Estudiado inicialmente en dos ensayos fase II sobre pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas, y en uno sobre mieloma. Estos estudios demostraron que el tratamiento con denosumab, a la dosis de 30-180 mg administradas cada 4 ó 12 semanas, demora la aparición de SREs de una manera similar a los bifosfonatos endovenosos.

Recientemente se han publicado tres estudios fase III sobre cáncer de mama, tumores sólidos (excluyendo mama y próstata) y mieloma y carcinoma de la próstata. En el primero de ellos se compara denosumab con ácido zoledrónico en la prevención o retraso de aparición de SREs en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Las enfermas fueron aleatorizadas a recibir denosumab (120 mg por vía subcutánea) más placebo intravenoso ($N=1.026$) o ácido zoledrónico 4 mg (con dosis ajustada a filtrado glomerular) por vía intravenosa más placebo subcutáneo ($N=1.020$) cada 4 semanas, ambos brazos con suplementos diarios de calcio y vitamina D. El primer objetivo del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer SRE (definido como fractura patológica,

empleo de radioterapia o cirugía sobre hueso, o compresión medular). El denosumab fue superior al ácido zoledrónico en demorar el primero (HR 0,82; 95% CI 0,71-0,95; $P=0,01$) y siguientes (múltiples) SREs (HR 0,77; 95% CI 0,66-0,89; $P=0,001$). La supervivencia global, progresión de enfermedad y efectos secundarios fueron similares en ambos brazos, con predominio sobre función renal y reacciones de fase aguda para ácido zoledrónico, e hipocalcemia para denosumab. La osteonecrosis maxilar, infrecuente (2,0% para denosumab y 1,4% para ácido zoledrónico; $P=0,39$). La conclusión evidente es que el denosumab fue superior al ácido zoledrónico en la prevención o retraso en la aparición de SREs en este grupo de pacientes, con la comodidad de administración subcutánea y sin necesidad de monitorización de la función renal.

En el segundo estudio se compara denosumab con ácido zoledrónico en la prevención o retraso de aparición de SREs en pacientes con cáncer avanzado y metástasis óseas (excluyendo mama y próstata) o mieloma. Los enfermos fueron aleatorizados a recibir denosumab 120 mg por vía subcutánea ($N=886$) o ácido zoledrónico 4 mg (con dosis ajustada a filtrado glomerular) por vía intravenosa ($N=890$) cada 4 semanas, ambos brazos con suplementos diarios de calcio y vitamina D. El primer objetivo del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer SRE (definido como fractura patológica, empleo de radioterapia o cirugía sobre hueso, o compresión medular). El denosumab no fue inferior al ácido zoledrónico en retrasar el primer SRE (HR 0,84; 95% CI 0,71-0,98; $P=0,0007$). Aunque con tendencia favorable, el denosumab no fue estadísticamente superior al ácido zoledrónico en demorar la aparición de siguientes (múltiples) SREs (HR 0,90; 95% CI 0,77-1,04; $P=0,14$). La supervivencia global y progresión de enfermedad fueron similares en ambos grupos. La hipocalcemia ocurrió más frecuentemente con denosumab. La osteonecrosis maxilar fue igualmente baja en los dos. Las reacciones de fase aguda tras la primera dosis, así como elevaciones de creatinina sérica, más frecuentes con ácido zoledrónico. Se concluye que denosumab no es inferior a ácido zoledrónico en la prevención o retraso de aparición de SRE en pacientes con carcinoma metastásico a hueso (excluyendo cáncer de mama y próstata) o mieloma.

En el tercero se registraron hombres con carcinoma de próstata y metástasis óseas resistentes a tratamiento hormonal, sin exposición previa a bifosfonatos. Los enfermos fueron aleatorizados a recibir denosumab 120 mg por vía subcutánea más placebo intravenoso ($N=950$) o ácido zoledrónico 4 mg (con dosis ajustada a filtrado glomerular) por vía intravenosa más placebo subcutáneo ($N=951$) cada 4 semanas, ambos brazos con suplementos diarios de calcio y vitamina D. La aleatorización se estratificó por SREs previos, concentración de PSA, y quimioterapia recibida en las 6 semanas anteriores a la misma. El primer objetivo del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer SRE (definido como fractura patológica, empleo de radioterapia o cirugía sobre hueso, o compresión medular), y dirigido a comprobar una no inferioridad. Como objetivo secundario, y con los mismos parámetros definitorios, el estudio se dirigió a comprobar superioridad. La duración mediana del estudio en el primer corte para analizar resultados fue de 12,2 meses (IQR 5,9-18,5) para el brazo de denosumab y de 11,2 meses (IQR 5,6-17,4) para el de ácido zoledrónico. La mediana para el primer SRE fue de 20,7 meses (95% CI 18,8-24,9) para denosumab y de 17,1 meses (95% CI 15,0-19,4) para ácido zoledrónico (HR 0,82, 95% CI 0,71-0,95; $p=0,0002$ para no inferioridad, $p=0,008$ para superioridad). Se registraron efectos secundarios en 916 pacientes (97%) con denosumab y 918 (97%) con ácido zoledrónico, importantes en 594 (63%) con denosumab y 568 (60%) con ácido zoledrónico. Se observó más frecuentemente hipocalcemia en el grupo de denosumab (121 [13%]) que en el de ácido zoledrónico (55 [6%]; $p<0,0001$). La osteonecrosis de maxilar fue infrecuente en ambos (22 [2%] para ácido zoledrónico vs. 12 [1%] para denosumab; $p=0,09$). Los autores concluyen que el denosumab fue mejor que el ácido zoledrónico en la prevención de SREs.

Hipercalcemia

Dra. Marta Suárez

Especialista en Oncología Médica
Instituto Oncológico Teknon
Barcelona

Introducción

La hipercalcemia es el trastorno metabólico más frecuente en los pacientes oncológicos. Ocurre en un 10-20% de los pacientes adultos con cáncer avanzado. También se presenta en los niños con cáncer pero con mucha menor frecuencia (aproximadamente 0,5-1%).

Aunque se ha descrito en casi cada tipo de cáncer, ocurre con más frecuencia en algunos tipos de cáncer que en otros; por ejemplo, es más frecuente en el cáncer de mama, mieloma múltiple y cáncer escamoso de pulmón. En la Tabla 1 mostramos la frecuencia de hipercalcemia en algunas de las neoplasias más comunes.

Tabla 1. Incidencia de la hipercalcemia por tipo de cáncer.

Tipo de tumor	Porcentaje de pacientes que desarrollan hipercalcemia
Mama (con metástasis óseas)	30-40 %
Mieloma múltiple	20-40 %
Carcinoma escamoso de pulmón	12,5-35 %
Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	2,9-25 %
Carcinoma renal	3-17 %
Linfoma	
Linfoma de Hodgkin	0,6-5,4 %
Linfoma no Hodgkin, alto grado	14-33 %
Linfoma de células T	50 %
Otros: ovario, hígado, páncreas, esófago, cérvix	7 %
Origen desconocido	7 %

Fisiopatología

En el pasado, la hipercalcemia tumoral estaba directamente relacionada con las metástasis óseas. Aunque ésta es, sin duda, una de las vías para su desarrollo, actualmente se considera que en la mayoría de los pacientes con tumores sólidos, incluso con afectación ósea extensa, el mecanismo más frecuente consiste en la producción de factores liberados por las células tumorales, que provocan la reabsorción del calcio desde el hueso, es decir, una osteolisis acelerada. Alguno de estos factores además, estimula la reabsorción de calcio por el túbulo renal.

Influencias hormonales: papel de la hormona paratiroidea (PTH) y proteína relacionada (PTH-RP)

La principal causa de hipercalcemia inducida por el cáncer es el aumento de la resorción ósea con la movilización del calcio hacia el fluido extracelular y, en segundo plano, la eliminación inadecuada del calcio renal.

La homeostasis del calcio se mantiene mediante dos hormonas, hormona paratiroidea (PTH) y el calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D).

La secreción de la hormona PTH es estimulada cuando el calcio ionizado sérico disminuye. La PTH actúa incrementando la reabsorción tubular renal de calcio, aumenta la resorción de calcio del hueso y estimula la conversión de la vitamina D a su forma activa, calcitriol, lo que incrementa la absorción intestinal de calcio y fósforo.

La mayoría de los pacientes con hipercalcemia secundaria a cáncer presentan características sugestivas de estimulación de la PTH: reabsorción aumentada de calcio por el túbulo renal, hipofostatemia y fosfatúria y niveles elevados de adenosín monofosfato cíclico nefrogénico.

La secreción tumoral de auténtica PTH es rara, según confirman estudios sobre mRNA PTH-específico en varios tumores. Los tumores de paratiroides sí presentan secreción de auténtica PTH, y el hiperparatiroidismo primario causado por adenomas de paratiroides es común en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple MEN 1 y 2.

La PTH-RP elaborada por las células neoplásicas y que se une a los receptores de PTH es el mediador de la hipercalcemia asociada al cáncer. Es una proteína primitiva que parece tener funciones importantes en el transporte del calcio y en la biología del desarrollo y comparte una secuencia parcial de aminoácido con la PTH normal. Se une a los mismos receptores en tejidos diana esqueléticos o renales, y afecta a la homeostasis de calcio y fósforo como la PTH.

Se ha descrito un caso de PTH-RP asociada a tumor benigno, aunque esto se considera raro.

Encontramos niveles séricos elevados de PTH-RP en muchos tumores sólidos, sobre todo en carcinomas escamosos, y en el cáncer de mama hasta en un 30-50%.

El factor se elabora *in situ* en los carcinomas de próstata y mama. En mujeres, con niveles altos de PTH-RP en el tumor primario, la aparición de metástasis óseas es más probable que en otras localizaciones.

Algunos estudios sugieren que niveles altos de dicha proteína se asocian a respuestas inferiores a bifosfonatos y a menor supervivencia.

Papel de la vitamina D3

Se han encontrado niveles séricos elevados de 1,25(OH)₂-vitamina D3 en muchas hemopatías malignas y, ocasionalmente, en pacientes con tumores sólidos, aunque estos niveles son inferiores a los que originan la hipercalcemia en los pacientes con sarcoidosis. Todavía no está demostrado si la vitamina D3 tiene un papel crítico en la fisiopatología de la hipercalcemia o si representa un marcador de carga tumoral.

Papel de las citoquinas

Existe poca evidencia de que tengan un papel importante en la hipercalcemia asociada al cáncer.

Los factores transformadores de crecimiento (TGFs) son liberados por muchos tipos de células tumorales y regulan la formación y resorción del hueso. El TGF alpha se une a los receptores del factor de crecimiento epidérmico EGF (al que se parece), comportándose como un potente inductor de resorción ósea *in vitro*. El TGF beta es segregado por los osteoblastos y regula su crecimiento y diferenciación. Una disfunción en la secreción de TGF puede provocar trastornos en el proceso de formación y resorción ósea.

Otras citoquinas, como las interleukinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral beta son potentes inductores de la resorción ósea *in vitro*.

Factores potenciadores

La poliuria asociada al aumento de reabsorción de calcio en los túbulos renales, como efecto de la PTH-RP, favorecen la deshidratación y ésta la anorexia, náuseas y vómitos relacionados con la contracción de volumen circulante que exacerban la deshidratación. La inmovilización provocada por la debilidad y el letargo pueden incrementar la resorción de calcio del hueso.

Las terapias hormonales (estrógenos, antiestrógenos, andrógenos y progestágenos) pueden precipitar la hipercalcemia.

Los diuréticos tiazídicos aumentan la resorción renal de calcio y pueden desencadenar o agravar la hipercalcemia.

Diagnóstico diferencial

Las dos causas principales de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario y el cáncer. Por lo general, en la hipercalcemia asociada al cáncer encontramos una elevación de calcio sérico con niveles bajos o normales de hormona paratiroidea (PTH), y frecuentemente elevación de la hormona PTH-relacionada (PTH-RP).

Evaluación

Las concentraciones normales del calcio sérico son aproximadamente 9,0 a 10,3 mg/dL (= 4,5-5,2 mEq/L o 2,25-2,57 mmol/L) en los hombres y 8,9 a 10,2 mg/dL (= 4,4-5,1 mEq/L o 2,22-2,54 mmol/L) en las mujeres.

La hipercalcemia se define por una cifra de calcio sérico mayor de 10,4 mg/dL o 2,6 mmol/L.

Los síntomas de la hipercalcemia o la hipocalcemia, se deben a anomalías en la fracción ionizada de la concentración de calcio plasmático. Sin embargo, muy raras veces los laboratorios analizan de manera rutinaria las concentraciones de calcio ionizado.

Es necesario tener en cuenta que el calcio biológicamente activo es el calcio iónico (45% del total). El resto del calcio se encuentra unido a otras sustancias, fundamentalmente proteínas (40%).

Debido a que la hipoalbuminemia no es rara en los pacientes con cáncer, se hace necesario corregir la concentración total de calcio plasmático, por aquel porcentaje de calcio que se hubiese podido medir, si las concentraciones de albúmina hubiesen estado dentro de los parámetros normales. Para corregir la cifra de calcio sérico en función de los niveles de albúmina se utiliza alguna de estas fórmulas:

Calcio corregido (mg/dL)* = calcio medido (mg/dL) + 4 -(albúmina plasmática) x 0,8.

Calcio corregido (mg/dL) = calcio medido (mg/dL) -(albúmina + 4).

*Transformados en UI (mmol/L) multiplicado por 0,2495.

El valor del calcio calculado con las fórmulas anteriores es lo suficientemente preciso, excepto en la presencia de concentraciones elevadas de paraproteínas séricas, como en los mielomas múltiples. En este caso, podría ser preciso determinar el valor exacto del calcio ionizado.

Por otro lado, la condición de ácido-base también afecta la interpretación de los valores de calcio sérico. Mientras la acidosis disminuye la porción que está unida a la proteína, consecuentemente incrementando la fracción de calcio ionizado, la alcalosis incrementa la unión a la proteína; pero las alteraciones en el pH de la sangre rara vez producen cambios clínicamente significativos en la fracción de calcio ionizado.

Estudios de laboratorio complementarios

Además de medir la concentración de albúmina y calcio séricos, puede resultar útil en algunos casos:

- Concentraciones de urea, nitrógeno y creatinina en sangre.
- Paratohormona inmunorreactiva (*i PTH*): La PTH inmunorreactiva sérica, preferiblemente la determinación de la PTH intacta, es un buen índice de la actividad secretora del tejido paratiroideo. El PTH-RP no tiene reactividad cruzada con la PTH, y no es detectado por los métodos inmunológicos habituales para determinar la PTH. Éstos consisten en RIAS dirigidas a las fracciones carboxi-terminal o la PTH intacta. La concentración de *i PTH* aumenta o pocas veces permanece normal en la enfermedad hiperparatiroidea, sin embargo disminuye o no se puede detectar típicamente en la hipercalcemia asociada al cáncer.
- Hay que tener en cuenta que existen otras patologías que cursan con hipercalcemia y disminución de la *i PTH*: síndromes leche-alcalinos, enfermedades granulomatosas, y en el aumento de la resorción ósea por acidosis tubular, enfermedad de Paget, inmovilización, tirotoxicosis y feocromocitoma.
- Péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTH-RP), si se encuentra disponible (utilidad comentada en el apartado de diagnóstico diferencial).
- La concentración de 1,25-dihidroxitamina D sérica en pacientes con neoplasias hematológicas.
- Fosfato, magnesio.

Manifestaciones clínicas

La hipercalcemia puede presentarse con una gran variedad de síntomas.

Hay poca correlación entre los síntomas de presentación de hipercalcemia y las concentraciones de calcio sérico. Así, pacientes con elevación discreta o moderada (12-13 mg/dl) pueden presentar muchos síntomas si la hipercalcemia se ha instaurado de una forma rápida y, por otro lado, si la hipercalcemia se ha producido de forma lenta y progresiva (como en el carcinoma de paratiroides), el paciente podría tolerar hasta valores de 14 mg/dl.

De todas formas, los pacientes con concentraciones corregidas de calcio sérico total mayores de 14 mg/dL (>7,0 mEq/L o 3,49 mmol/L) son por lo general sintomáticos.

El diagnóstico rápido de la hipercalcemia podría resultar complicado, ya que los síntomas no son específicos, y fácilmente atribuibles a enfermedades crónicas. Por ejemplo, los pacientes en fase avanzada pueden presentar estupor-coma, condición fácil de confundir con una cetoacidosis diabética o una sobredosis farmacológica.

La edad, el *performance* del paciente, el lugar de la metástasis y las funciones renal y hepática pueden actuar en la severidad de la clínica.

La hipercalcemia severa es un signo de mal pronóstico que, por lo general, se desarrolla como una complicación tardía del cáncer. Al igual que la encefalopatía metabólica o hepática, cuando la hipercalcemia no se somete a tratamiento ésta avanza hasta que se pierde la conciencia y se cae en estado de coma.

Se ha observado que el 50% de los pacientes con hipercalcemia mueren en el lapso de un mes y el 75% en el lapso de tres meses después de empezar el tratamiento hipocalcémico, y que los pacientes que responden al tratamiento antineoplásico específico, tienen una supervivencia mayor que los que no responden.

El tratamiento de la hipercalcemia, tiene un efecto modesto en la supervivencia, pero sí consigue mejoría en los síntomas relacionados producidos por alteración de la función renal y del sistema nervioso (náuseas, vómitos, estreñimiento) y en menor grado en cuanto a la anorexia, malestar y fatiga.

Síntomas neurológicos

Las manifestaciones neuromusculares son, por lo general, más marcadas entre pacientes mayores de edad que entre pacientes jóvenes.

Los incrementos en las concentraciones de calcio reducen la excitabilidad neuromuscular, lo que lleva a una hipotonicidad en los músculos tanto lisos como estriados. El paciente puede presentar por lo tanto, debilidad, disminución de reflejos profundos en los tendones y disminución de la capacidad muscular respiratoria. El trastorno del sistema nervioso central se puede manifestar en forma de delirio, cambio de la personalidad, trastornos cognitivos, desorientación, incoherencia al hablar y comportamiento psicótico. La obnubilación es progresiva a medida que las concentraciones de calcio se incrementan y puede progresar hasta convertirse en estupor o coma.

La hipercalcemia aumenta la proteína del líquido cerebroespinal, lo cual se asocia con cefaleas.

Síntomas cardiovasculares

La hipercalcemia está relacionada con una mayor contractilidad y una mayor irritabilidad miocárdicas. Los cambios electrocardiográficos se caracterizan por conducción lenta, prolongación del intervalo P-R, ensanchamiento del complejo QRS, acortamiento del intervalo Q-T. Los segmentos S-T pueden estar acortados o ausentes.

La hipercalcemia aumenta la sensibilidad del paciente a los efectos farmacológicos de la digoxina. Cuando las concentraciones de calcio sérico son > 16 mg/dL, las ondas T se ensanchan, incrementando el intervalo Q-T como efecto secundario. A medida que aumentan las concentraciones de calcio, pueden desarrollarse bradiarritmias y bloqueo de rama.

Síntomas gastrointestinales

La hipercalcemia reduce la actividad en el sistema nervioso autonómico y produce hipotonicidad de los músculos lisos y un aumento de secreción de ácido gástrico. La anorexia, las náuseas y vómitos aumentan a raíz del aumento en el volumen gástrico residual. El estreñimiento se puede agravar por la deshidratación que acompaña a la hipercalcemia.

Síntomas renales

La hipercalcemia causa un defecto tubular reversible en el riñón que provoca una disminución en la capacidad de concentración urinaria y poliuria. Como consecuencia se producen síntomas de deshidratación (sed, mucosa seca, disminución o ausencia de sudor, signo de pliegue positivo, orina concentrada).

La disminución en la filtración glomerular, sobre todo en los pacientes con mieloma, puede llevar a la insuficiencia renal.

Menos frecuentemente, se pueden precipitar cristales de fosfato de calcio en los túbulos renales (esto haría pensar más en hiperparatiroidismo primario).

Síntomas óseos

La hipercalcemia tumoral asociada a metástasis osteolíticas o la provocada por un aumento de la reabsorción ósea, puede causar fracturas, deformidades esqueléticas y dolor.

Tratamiento

En la pasada década, la introducción temprana de los bifosfonatos ha resultado en una disminución de la frecuencia y severidad de la hipercalcemia en los pacientes con cáncer.

El mejor tratamiento es el control de la enfermedad de base, pero la hipercalcemia suele presentarse en pacientes con enfermedad avanzada que no han respondido a los tratamientos.

El tratamiento se enfoca primero en corregir la deshidratación y aumentar la excreción renal de calcio, seguido de un tratamiento específico hipocalcémico con medicamentos que disminuyen la resorción ósea (calcitonina, bifosfonatos, nitrato de galio y plicamicina).

Se intentará la supresión de fármacos que inhiban la excreción urinaria de calcio (tiazidas) o que disminuyan el flujo sanguíneo renal (antagonistas de receptores H₂ y AINEs).

Indicaciones de tratamiento urgente

Ca²⁺ sérico total corregido >13 mg/dL o en el paciente sintomático con niveles de sérico Ca²⁺ total corregido, superior a 10,5 y especialmente entre 12-13 mg/dL.

Por lo general, no se indica el tratamiento agresivo para pacientes con hipercalcemia leve (concentración de calcio sérico total corregido menor de 12 mg/dL).

Hidratación parenteral y diuréticos

Aunque la rehidratación por sí sola tan solo consigue un descenso de los niveles séricos de calcio de aproximadamente 0,5-2 mg/dL, es el primer paso en el tratamiento de la hipercalcemia moderada-grave. Menos del 30% de los pacientes logran normocalcemia con hidratación sola.

No debemos olvidar monitorizar y suplementar las pérdidas que se producen de potasio y magnesio.

En los casos leves la rehidratación se puede realizar por vía oral, pero en los casos de hipercalcemia moderada a severa, se puede llegar a requerir 3.000-6.000 ml de suero fisiológico al 0,9% en las primeras 24 horas (a un ritmo de 300-500 ml/h durante 3-4 horas) siempre que el paciente presente buenas funciones cardíaca y renal. El objetivo es mantener una diuresis horaria de 1-2 ml/kg/hora. Actualmente se considera que no es necesaria una hidratación muy agresiva sino orientada a reponer la pérdida de agua.

En pacientes con oliguria o insuficiencia cardíaca congestiva debe usarse un ritmo de infusión más lento. Durante la primera fase del tratamiento deben monitorizarse cada 15-30 minutos los niveles séricos de calcio, potasio, magnesio y creatinina.

Es obligado el uso de fármacos específicos después de controlar la deshidratación ya que, aunque la mejoría clínica del estupor, náuseas y vómitos es evidente a las 24 horas, es una intervención temporal, y se requiere usar medicamentos hipocalcémicos para controlar a largo plazo la hipercalcemia.

Los diuréticos tiazídicos están contraindicados al aumentar la absorción tubular de calcio.

El uso de diuréticos del asa (furosemida), inhiben la reabsorción de calcio en la rama ascendente del asa de Henle, por lo que inducen la hipercalcemia, pero su uso debe limitarse a controlar el exceso de volumen en pacientes ya rehidratados, de lo contrario los diuréticos del asa pueden exacerbar la pérdida de fluidos, reduciendo aún más la eliminación de calcio.

Las dosis recomendadas de furosemida son moderadas (20-40 mg/12 horas endovenoso).

Inhibición farmacológica de la resorción ósea

Bifosfonatos

Se han convertido en el tratamiento estándar de la hipercalcemia tumoral. Se unen a los cristales de hidroxipatita, lo que hace que se concentren en el hueso en la interfase entre los osteoclastos activos y la superficie de resorción ósea, interfiriendo en la actividad de los osteoclastos. El tratamiento con bifosfonatos, reduce el número de osteoclastos donde hay resorción ósea activa y puede inhibir la diferenciación de sus células precursoras.

Los bifosfonatos pueden producir hipofosfatemia e hipomagnesemia; estas anomalías que ya estaban presentes en la hipercalcemia tumoral pueden, agravarse. También pueden reducir transitoriamente el número de linfocitos.

Se ha de destacar que la respuesta a los bifosfonatos es menor en los casos en que la hipercalcemia esté mediada por la hormona PTH-RP (que recordamos, es la causa más frecuente de la hipercalcemia) y con la repetición de las dosis.

El **zolendronato** es un bifosfonato de tercera generación compuesto por nitrógeno. Es más potente que el pamidronato. Es actualmente el bifosfonato recomendado en primera línea. Se requiere una dosis de 4 mg endovenosa que se administra durante 15 minutos disuelta en 100 ml de suero fisiológico al 0.9% o suero glucosado al 5%. En caso de insuficiencia renal, se ha de ajustar la dosis según la ficha técnica. La normalización del calcio sérico ocurre a los 4-10 días de su administración y dura de 4-6 semanas.

Cuando se prevee la reaparición de la hipercalcemia, se recomienda repetir la administración con periodicidad mensual.

Desde 2001, varios estudios aleatorizados han demostrado que zoledronato es superior a pamidronato en el control de la hipercalcemia inducida por el cáncer.

Un análisis combinado de dos estudios fase III que compararon ácido zoledrónico con pamidronato en los que participaron 287 pacientes con hipercalcemia moderada-grave de origen tumoral, y cuyo criterio de la valoración principal de la eficacia fue el número de pacientes cuya concentración de calcio se había normalizado al cabo de diez días de tratamiento, demostró que la tasa de respuestas completas al día 10, con zoledrónico 4 mg, 8 mg y pamidronato 90 mg, era respectivamente 88,4%, 86% y 69,7% ($p < 0,05$). La duración de la respuesta era superior en los pacientes tratados con ácido zoledrónico *versus* pamidronato (30 vs. 17 días, $p < 0,05$). Ácido zoledrónico a dosis altas controlaba a más pacientes el día 4, pero el efecto se perdía el día 10. El retratamiento con ácido zoledrónico, fue capaz de rescatar a la mitad de los pacientes inicialmente refractarios.

La eficacia de las dosis de 4 y 8 mg fue similar, no obstante, se recomienda utilizar 4 mg porque diversos estudios la asocian a una menor tasa de eventos renales. Esta dosis no está del todo desprovista de toxicidad renal, sobre todo en pacientes con mieloma múltiple que reciben tratamiento con talidomida.

Un estudio japonés mostró que ácido zoledrónico 4 mg es eficaz en el 84% de los pacientes con hipercalcemia moderada-grave (día 10), con una reducción media de calcemia desde 14,5 a 9,6 mg/dl. La recaída ocurría tras una media de 23 días. El efecto secundario más frecuente fue la febrícula. En 11/27 hubo complicaciones metabólicas de grado 3-4 (hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia), pero ninguno de los pacientes desarrolló síntomas secundarios.

El **pamidronato endovenoso** era, antes de la aparición del zoledronato, el fármaco de elección. Se requiere una dosis de 60-90 mg en 500 ml de suero fisiológico al 0,9% infundidos en 2 horas, aunque hay un debate sobre la relación dosis-respuesta por encima de 60 mg.

El comienzo de los efectos del pamidronato aparece en tres a cuatro días, siendo máximos a los siete a diez días. Se recomienda dejar pasar un periodo de siete días antes de volver a administrar el pamidronato para evaluar la respuesta completa a la dosis inicial.

Este fármaco es, por lo general, bien tolerado, pudiendo presentar los pacientes hasta en un 20% tras la primera dosis, fiebre que ocurre a las 24-36 horas después de la administración y persiste hasta por dos días, y síntomas pseudogripales, así como reacciones locales en el punto de infusión.

El pamidronato tiene varias ventajas sobre las terapias no basadas en bifosfonatos, aunque la calcitonina y la plicamicina, tienen un efecto hipocalcémico más rápido.

Entre éstas, están que el efecto hipocalcémico del pamidronato está relacionado con la dosis y se mantiene después de la administración repetida, y por lo general persiste por periodos más largos. El pamidronato, por otro lado, no tiene los efectos tóxicos renales y sobre las plaquetas de la plicamicina.

El **ibandronato**, a dosis de 6 mg endovenoso administrado en una infusión de 2 horas, normaliza el calcio sérico en un 75% de los pacientes.

El **clodronato** es un bifosfonato de segunda generación de potencia intermedia. La dosis recomendada por vía endovenosa es de 300-500 mg/día por 3-5 días, o en dosis única de 900-1.500 mg en infusión de 4-30 horas. Con este último régimen, se consigue normocalcemia en el 80% de los casos pero estaba asociado a un incremento en la cifra

de creatinina en una quinta parte de los pacientes tratados. Su administración subcutánea tiene las ventajas de poder ser utilizada cuando el acceso endovenoso no es posible o en la atención domiciliaria a pacientes terminales.

El **alendronato** endovenoso a dosis de 10-15 mg en dos horas también ha sido estudiado en el tratamiento de la hipercalcemia asociada al cáncer.

Otro bifosfonato como el **etidronato**, cada vez es usado menos ya que se ha demostrado que su eficacia es inferior a pamidronato y alendronato.

Calcitonina

La calcitonina, hormona peptídica secretada por células especializadas en el tiroides y paratiroides, disminuye los niveles séricos de calcio al aumentar su eliminación renal e inhibir la resorción ósea. Su acción es rápida (2-4 horas) y no presenta toxicidad severa (salvo reacciones de hipersensibilidad excepcionales), puede provocar náuseas leves, dolor abdominal, cólico transitorio y rubor cutáneo. Su efecto, no obstante, es de corta duración, disminuyendo después de las primeras horas a pesar de mantener el tratamiento.

Menos del 30% de pacientes tratados sólo con calcitonina adquirirán niveles normales de calcio en sangre.

La dosis inicial se administra a 4 UI/kg de peso corporal cada 12 horas. La dosis y el horario de administración pueden aumentarse de forma escalonada después de 1 ó 2 días a 8 UI/kg cada 12 horas y finalmente cada seis-ocho horas si la respuesta a dosis bajas no es adecuada. En ausencia de plaquetopenia se administra por vía preferiblemente intramuscular (también se puede administrar por vía sc).

Se usa cada vez con más frecuencia junto a otros fármacos más potentes como nitrato de galio o pamidronato, dada su rápida acción.

Se considera su empleo si la situación es grave y se precisa un rápido descenso de la calcemia.

Los corticoides, asociados a la calcitonina, prolongan el efecto de ésta.

Plicamicina (antes mitramicina)

Tiene un efecto citotóxico directo sobre los osteoclastos. Se administra a dosis de 25 microgramos/kg en perfusión endovenosa rápida de 30 minutos o más larga (tres horas). Su efecto se inicia a las 12 horas, alcanzando el efecto máximo a las 48 horas y puede persistir por tres a siete días o más. Es un fármaco bien tolerado en dosis única, provocando náuseas/vómitos como efecto secundario más frecuente, aunque se han informado de disfibrinogemia y nefrotoxicidad después de dosis únicas.

Con las dosis múltiples aumentan los efectos secundarios: insuficiencia renal, hepatotoxicidad, hipofosfatemia, síndrome que se asemeja a la influenza, reacciones dermatológicas, estomatitis, trombocitopenia y diátesis hemorrágica.

Nitrato de galio

Es un potente inhibidor de la resorción ósea, ya que interfiere en la bomba de protones de adenosina dependiente de la trifosfatasa en la membrana del osteoclasto, lo que ocasiona la disolución de la matriz ósea subyacente. Se ha demostrado que es superior a calcitonina y etidronato en el tratamiento de episodios de hipercalcemia aguda resistentes, e incluso algún estudio apunta a que puede ser superior a pamidronato.

Se administra en infusión endovenosa continua a dosis de 200 mg/m²/día durante cinco días con eficacia del 70-90% de los casos.

Su máximo efecto aparece varios días después de finalizar la perfusión.

La aparición de insuficiencia renal es similar a la que se observa con calcitonina, etidronato y pamidronato.

Se ha de iniciar después de una correcta rehidratación y mantenimiento de función renal. Deben suspenderse durante su infusión medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos, cisplatino. Debe mantenerse, además, diuresis de 2.000 ml/día.

Otras terapias para la hipercalcemia

Glucocorticoides

Los corticoides inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos, aumentan la excreción de calcio urinario y disminuyen la resorción gastrointestinal de calcio mediada por vitamina D, siendo más útiles en pacientes con enfermedad de base sensible a su acción citostática, por ejemplo linfomas y mieloma y en casos de cáncer de mama que presenten reacción de rebote hipercalcémica en el curso de tratamiento hormonal.

La respuesta es, por lo general, lenta. Pueden transcurrir de una a dos semanas hasta disminuir las concentraciones de calcio sérico.

Se recomienda prednisona a dosis de 40-100 mg diarios para hemopatías malignas y 15-30 mg diarios en casos de cáncer de mama.

Las complicaciones relacionadas con el uso prolongado de esteroides limitan su utilidad.

Fosfatos

El aumento sérico de los niveles de fósforo disminuye la actividad osteoclástica, inhibe la resorción de calcio desde el hueso y disminuye la excreción urinaria.

También provoca el secuestro de calcio desde la sangre a otros órganos, lo que puede producir toxicidad severa.

Su utilidad es mayor después de la reducción inicial del calcio sérico con otros agentes y se deberá reservar probablemente a los pacientes que son hipercalcémicos e hipofosfatémicos al mismo tiempo.

El fosfato oral a dosis de 0,5 a 1,5 g de fósforo elemental diarios, repartidos en cuatro tomas, puede ser eficaz en casos de hipercalcemia moderada. Sus principales efectos secundarios son diarrea, náuseas y vómitos. Deben monitorizarse con frecuencia los niveles séricos de fósforo y creatinina.

Entre las contraindicaciones para el fosfato se encuentran la normofosfatemia, la hiperfosfatemia y la insuficiencia renal.

El 25-50% de los pacientes no puede tolerar los fosfatos orales.

Si el producto calcio (mg/dL) x creatinina (mg/dL) es igual o superior a 55, se suprime la administración de fosfato oral.

Diálisis

Es una opción en hipercalcemias graves e insuficiencia renal marcada, insuficiencia cardíaca o síntomas neurológicos graves. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son igualmente efectivas.

Las prostaglandinas de la serie E

Median la resorción ósea. La aspirina y otros fármacos no esteroideos, pese a su eficacia modesta, podrían utilizarse en pacientes que no responden o no toleran otros fármacos.

Coadyuvantes para tratar la agitación o el delirio

Los medicamentos neurolépticos, solos o en combinación con las benzodiacepinas, son eficaces en el control de la agitación y la confusión.

Pautas sugeridas: haloperidol (0,5-5 mg endovenoso u oral 2-4 veces/día) +/- lorazepam (0,5-2,0 mg endovenoso u oral 2-4 veces al día).

Manejo de la hipercalcemia en el paciente hospitalizado

La hospitalización debe considerarse para casos con valores de calcio sérico >12 mg/dL o para cualquier paciente que presente síntomas de rápida evolución (náuseas/vómitos, deshidratación, confusión).

1. Corregir la deshidratación causada por la calciuresis y vómitos con hidratación con suero salino isotónico por vía endovenosa.
2. Manejar el exceso de fluidos con 20-40 mg de furosemida cada 12 horas.
3. Tratar la hipercalcemia con uno de los siguientes fármacos:
 - Primera línea:
Ácido zoledrónico: 4 mg endovenoso en 100 ml de suero fisiológico al 0,9% o suero glucosado al 5% administrado en 15 minutos.
 - Para pacientes con niveles superiores o iguales a 15 mg/dL o síntomas severos: 4 UI por kilogramo de calcitonina por vía IM o SC cada 12 horas (y aumentar dosis y frecuencia en función de la respuesta).
 - Si no se obtiene respuesta adecuada después de bifosfonato: nitrato de galio 200 mg/m²/día durante cinco días.
 - En pacientes sin trombocitopenia ni insuficiencia renal o hepática y que no respondan a bifosfonatos o nitrato de galio: 25-30 microgramos de plicamicina endovenosa en 30 minutos (la infusión puede ser más lenta).
 - Glucocorticoides: si la enfermedad de base es sensible a los mismos.
 - Hipercalcemia severa con insuficiencia renal (mieloma múltiple): diálisis.
4. Manejar los cambios en el estado mental con neurolépticos +/- benzodiacepinas.

Manejo de la hipercalcemia en el paciente ambulatorio

1. Advertir al paciente y familia de la necesidad de mantener aporte hídrico elevado y de los síntomas de hipercalcemia (letargo, cansancio, confusión, pérdida de apetito, náuseas o vómitos, estreñimiento, sed excesiva).
2. Otras medidas preventivas: mantener movilidad, evitar fracturas.
3. Usar bifosfonato endovenoso, preferiblemente ácido zoledrónico. Debe mantenerse de manera indefinida hasta obtener una respuesta tumoral objetiva al tratamiento de la enfermedad de base.
4. Si la hipercalcemia es crónica o recidivante, el tratamiento hipocalcémico debe ser continuado, no reservándose para las recidivas agudas.
5. En caso de hipercalcemia mediada por PTH-RP y siempre que exista hipofosfatemia + hipercalcemia + adecuada función renal, se puede usar el fosfato oral.
6. En caso de ser preciso, plicamicina a dosis de 10-25 microgramos/kg una o dos veces por semana, siempre si no existe mielodepresión y el paciente monitoriza de forma adecuada la función renal y hepática.

Prevención

Los pacientes que corren el riesgo de desarrollar hipercalcemia deberán realizar una ingesta abundante de fluidos de 3 a 4 litros diarios si no ha sido contraindicado, añadir sal en las comidas, controlar las náuseas y vómitos, mantener actividad física, estar atentos a la aparición de episodios febriles y a usar cautelosamente, o eliminar, fármacos que inhiben la excreción del calcio urinario o disminuyan el flujo de sangre renal, al igual que los medicamentos que contienen calcio, vitamina D, vitamina A, u otros retinoides.

Tratamiento radioterápico

Papel de la radioterapia en el tratamiento de las metástasis óseas

Dr. José Ignacio Toscas Vigara

Servicio de Radiooncología
Instituto Oncológico Teknon
Barcelona

Dra. Sandra Jorcano Picart

Servicio de Radiooncología
Instituto Oncológico Teknon
Barcelona

Introducción

La afectación ósea metastásica en pacientes con enfermedad diseminada es la tercera en frecuencia, tras las metástasis pulmonares y hepáticas. Desde un punto de vista clínico puede manifestarse con la aparición de hipercalemia, fracturas patológicas, compresión medular, déficit neurológicos y dolor.

El tratamiento óptimo de los pacientes con metástasis óseas requiere, sin duda, un abordaje multidisciplinario en el que deberían estar implicados radiólogos, radiooncólogos, oncólogos médicos, cirujanos ortopedas, anestelistas, y paliativistas.

Pese a que es difícil precisar con exactitud su incidencia real, estudios basados en series autópsicas confirman la presencia de metástasis óseas hasta en un 20-27% de pacientes oncológicos. Su incidencia varía en función de la localización del tumor primario, siendo la afectación más frecuente la que se asocia a carcinomas de mama, próstata y pulmón, afectando principalmente a la columna vertebral (aproximadamente en un 40 % de los casos), pelvis y huesos largos. Otros tumores que también, aunque con menor frecuencia, pueden diseminar a nivel óseo son los tumores renales, tumores ginecológicos (endometrio-cérvix), carcinomas de tiroides y tumores del tracto gastrointestinal (esófago, gástricos, páncreas).

El síntoma más frecuentemente asociado a la presencia de metástasis óseas es el dolor, siendo esta metástasis ósea la principal causa de dolor en pacientes oncológicos. Entre un 50-75% de estos pacientes presentarán un dolor severo (valorado a partir de la escala visual analógica, EVA, en el momento de su diagnóstico y la mayoría van a requerir, aparte de un tratamiento analgésico sistémico, un tratamiento local con radioterapia para su control. Estudios poblacionales recientes apuntan a un aumento en la demanda de este tipo de tratamientos posiblemente en relación a un aumento en la supervivencia de estos pacientes secundaria a la buena respuesta a los tratamientos sistémicos de última generación.

Globalmente, y aunque existen muchas variables dependientes del paciente, de la histología del tumor primario (radiosensibilidad tumoral) y de la localización de las lesiones metastásicas, aproximadamente en un 70-80% de los casos se obtiene una respuesta antiálgica tras el tratamiento con radioterapia, y en un 30-40% ésta va a ser completa (desaparición del dolor).

Dolor óseo metastásico y respuesta a la radioterapia

La patogénesis del dolor óseo metastásico tiene dos componentes: un componente mecánico y un componente biológico. El primero de ellos está relacionado con la infiltración local por las células tumorales, pérdida de masa ósea y su reemplazamiento por tejido tumoral que se asocia a una disminución en la rigidez y resistencia ósea, a la vez que se produce una infiltración local de los receptores nociceptivos. El dolor mecánico aparece con más frecuencia en las lesiones osteolíticas donde predomina el componente destructivo óseo por activación osteoclástica (frecuente en tumores primarios de pulmón, renales o mieloma) y está más relacionado con la aparición de fracturas patológicas.

El componente biológico se sustenta a partir de la observación clínica de que sólo un porcentaje de las lesiones metastásicas conocidas (visualizadas por métodos radiológicos) son dolorosas. Debe existir algún otro componente, independientemente del mecánico, que justifique la transición de lesiones indoloras radiológicamente visibles, a la aparición del dolor. Este componente biológico se relaciona con cambios bioquímicos en el microambiente óseo (citoquinas y mediadores del dolor cuya secreción se estimula por las células tumorales) y justifica las diferencias en la respuesta analgésica que se obtiene tras la administración de analgésicos opioides o pregabalina, en el dolor inflamatorio y neuropático respectivamente, puesto que cada uno de ellos actúa a partir de mecanismos bioquímicos diferentes.

Finalmente, algunos estudios con modelos animales sugieren que el dolor óseo tumoral constituiría una tercera categoría vehiculizada por neurotransmisores específicos como el c-Fos.

Es lógico pensar, por lo tanto, que la indiscutible efectividad analgésica que se consigue con la radioterapia pueda explicarse a partir de su actuación sobre estos dos componentes. Por un lado existe una muerte celular radioinducida que provoca una disminución del volumen tumoral macroscópico y, por lo tanto, una disminución del componente infiltrativo local sobre las terminaciones nerviosas y receptores del dolor (estaríamos actuando sobre el componente mecánico). Las metástasis óseas secundarias a tumores primarios de mama y/o próstata responden mejor a la irradiación que las lesiones secundarias a tumores de pulmón. Se ha sugerido que esta respuesta diferencial “tumor específica” se produciría a partir de la muerte celular tumoral post tratamiento asociada a una reducción de la masa tumoral y, por lo tanto, a una disminución del componente mecánico diferencial para cada una de estas histologías.

No obstante esta actuación sobre el componente mecánico no justifica la rápida respuesta analgésica (en las siguientes 24 h) que se obtiene tras administrar una dosis única de 8 Gy. Debe existir algún otro mecanismo de actuación específico sobre el componente biológico (microambiente celular) que justifique esta rápida respuesta sin asociarse a una reducción macroscópicamente significativa del volumen tumoral. En este sentido se ha sugerido un efecto inhibitorio de la secreción de prostaglandinas (básicamente PG-E₂), así como un efecto de activación del TGF- β -1 a dosis bajas de radiación, implicado en la remodelación ósea.

Metástasis óseas no complicadas. Radioterapia antiálgica

La radioterapia externa (RTE) continua siendo el principal tratamiento de las metástasis óseas (MO) sintomáticas no complicadas (sin compresión medular, fractura, etc...). Su objetivo es aliviar el dolor, preservar y restaurar la función, estabilizar el hueso y controlar localmente el tumor. A pesar de los recientes estudios aleatorizados, sigue existiendo un amplio debate entre los oncólogos radioterapeutas en cuanto al fraccionamiento y la dosis total más apropiada para conseguir estos objetivos.

Esquemas de fraccionamiento

Numerosos estudios prospectivos aleatorizados han demostrado que diferentes fraccionamientos (30 Gy en 10 fracciones, 24 Gy en 6 fracciones, 20 Gy en 5 fracciones o 8 Gy en dosis única) son equivalentes en cuanto al control del dolor con mínimos efectos secundarios. En ninguno de estos estudios se ha demostrado un aumento de la toxicidad aguda ni crónica en función del fraccionamiento.

Sí que parece existir una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la probabilidad de reaparición del dolor en la misma localización, que es mayor para los tratamientos con fracciones únicas (20% frente a 8% para los tratamientos fraccionados). Sin embargo, los tratamientos con dosis única tienen ventajas en cuanto a los desplazamientos que deberán realizar los pacientes y cuidadores, siendo mucho más convenientes para los pacientes en cuidados paliativos. Además, las reirradiaciones con RTE han demostrado también su eficacia y seguridad, y no suelen ser necesarias para pacientes con corta esperanza de vida.

Reirradiaciones

No existen estudios aleatorizados específicos que comparen la eficacia de diferentes esquemas de fraccionamiento en las reirradiaciones. Sin embargo, muchos de los estudios anteriores incluyen la opción de reirradiación. La mayoría de estos estudios utiliza una nueva dosis única de 8 Gy si el tratamiento previo ha sido también en fracción única. En cambio, si el tratamiento previo ha sido fraccionado, existe más variabilidad, desde tratamientos con fraccionamiento convencional (26 Gy en 13 fracciones, 10 Gy en 5 fracciones), hipofraccionado (20 Gy en 5 fracciones, 26 Gy en 6 fracciones, 30 Gy en 10 fracciones) o en dosis única (8, 6 ó 4 Gy).

Si el volumen a reirradiar incluye médula espinal es necesario efectuar la suma de las dosis biológicas efectivas (BED) de los dos tratamientos. De esta manera, se consigue estimar el riesgo de mielitis por radioterapia y adecuar la dosis total y el fraccionamiento. En el estudio de Nieder *et al* se determinaron tres grupos de riesgo en función de la BED acumulada, el intervalo entre los dos tratamientos y la BED de cada uno de los tratamientos. El riesgo de mielopatía parece ser despreciable cuando la BED acumulada es $\leq 135,5$ Gy, el intervalo entre los dos tratamientos es ≥ 6 meses y la BED de cada uno de los tratamientos no supera los 98 Gy. Estas limitaciones parecen salvables con la aplicación de nuevas técnicas como la modulación de intensidad (IMRT) o la RTE estereotáxica (SBRT).

Otros tratamientos

Bifosfonatos

No sustituyen a la RTE para las MO sintomáticas no complicadas. La administración conjunta de las dos terapias controla con éxito el dolor al mismo tiempo que promueve la reosificación del hueso dañado con una toxicidad aceptable. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que demuestren que la combinación de los dos tratamientos sea superior a la RTE sola en cuanto a la respuesta sintomática.

Radioisótopos

Son apropiados en casos de MO osteoblásticas múltiples sintomáticas cuya distribución anatómica abarque un volumen superior al que pueda ser incluido en el campo de radiación. Habitualmente se utiliza en tumores de próstata y mama. Los radioisótopos más utilizados son el estroncio-89 y el samario-153. Los estudios aleatorizados efectuados no han aportado datos que permitan obviar el uso de RTE cuando ésta es técnicamente posible.

Estabilización quirúrgica

En casos de fracturas o inestabilidad vertebral se pueden realizar procedimientos quirúrgicos así como cifoplastias y vertebroplastias. No existen estudios aleatorizados que permitan obviar la RTE postoperatoria ya que no hay datos que demuestren una mejoría del efecto clínico de la cirugía respecto al tratamiento combinado. La decisión de efectuar un tratamiento quirúrgico es siempre multidisciplinar y para ello se valoran diversos factores (Tabla 1).

En cuanto a la dosis de RTE postoperatoria tampoco, en este caso, existen datos de estudios aleatorizados. Lo más habitual es utilizar esquemas hipofraccionados largos, como 30 Gy en 10 fracciones, con un intento de erradicar la enfermedad microscópica residual además de mejorar la sintomatología producida.

Tabla 1. Criterios de valoración para tratamiento quirúrgico de MO

- | | |
|----|---|
| 1. | Esperanza de vida > 3 meses |
| 2. | Calidad de vida (KPS) > 70% |
| 3. | Enfermedad oligometastásica |
| 4. | Inestabilidad vertebral |
| 5. | Instauración lenta de la sintomatología neurológica |
| 6. | Paraplejía no instaurada (< 48 horas) |
| 7. | Histología del tumor primario (tumores radiorresistentes) |

Metástasis óseas con compresión medular. Radioterapia descompresiva

La compresión medular (CM) se define como la invasión del canal medular por un tumor localmente avanzado o por una metástasis, que produce compresión o desplazamiento de la médula espinal.

Afecta a un 5-10% de los pacientes oncológicos y en un 10% de ellos es la forma de presentación de la enfermedad.

Etiopatogenia

La CM interna, es decir, la producida por metástasis intramedulares sólo representa un 1-4% de todas las CM. La CM más frecuente (96-99%) es la externa, que es la que se produce por expansión de una masa tumoral ósea. Lo más frecuente es que crezca en sentido posterior (Figura 1), de manera que los fragmentos óseos producidos por destrucción del hueso cortical entran dentro del canal medular produciendo compresión de médula por su cara anterior. Menos frecuente son los tumores paravertebrales (Figura 2), que crecen en sentido anterolateral, los de arco posterior (Figura 3) o las metástasis leptomeníngeas que crecen envolviendo y comprimiendo las capas meníngeas y el espacio subaracnoideo.

Los tumores primarios que más frecuentemente producen CM son los de mama, pulmón y próstata.



Figura 1. Resonancia magnética nuclear en un paciente con neoplasia de mama: A. Imagen axial potenciada en T1, infiltración metastásica de la vértebra T10 con masa de partes blandas epidural que desplaza y comprime el cordón medular. B. Imagen axial potenciada en T2, infiltración metastásica de la vértebra T10 con masa de partes blandas epidural que desplaza y comprime el cordón medular. C. Imagen sagital potenciada en gradiente T2. Infiltración metastásica de las vértebras dorsales con protrusión del muro posterior en T8 y T10 con un componente de partes blandas epidural anterior que desplaza y comprime la superficie anterior de la médula.

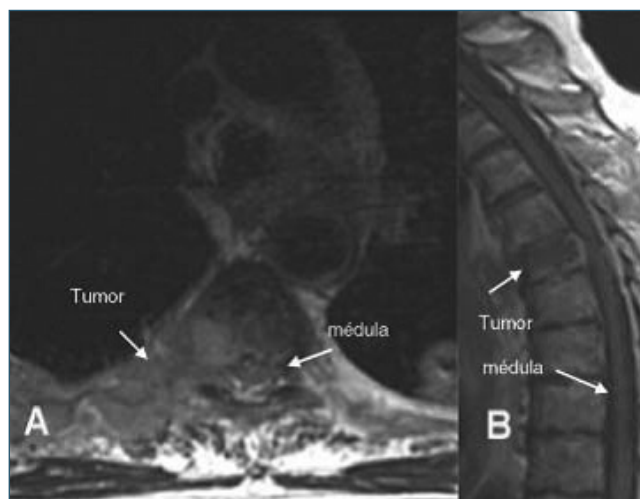


Figura 2. Resonancia magnética nuclear en paciente con neoplasia de pulmón de célula no pequeña. A. Imagen axial potenciada en T1: afección metastásica de T4 con masa de partes blandas que se introduce a través del orificio de conjunción T4-T5 y se extiende al espacio epidural anterolateral derecho. La masa desplaza la médula hacia la izquierda y rectifica su contorno anterolateral. B. Corte sagital: imagen potenciada en T1 que pone de relieve una infiltración metastásica de la vértebra T5 con masa de partes blandas que invade el espacio epidural anterior y rectifica el contorno medular.

El principal mecanismo por el que se lesiona la médula espinal es el vascular. La compresión de la masa tumoral sobre los vasos epidurales produce estenosis y obstrucción del flujo del plexo venoso, edema intersticial vasogénico de la sustancia blanca y, finalmente, necrosis e infarto de la sustancia gris con pérdida neuronal irreversible. Algunas sustancias liberadas por estímulo de la hipoxia como la VEGF o por la compresión mecánica como las prostaglandinas, son responsables de aumentar aún más el edema vasogénico y aumentar la necrosis.

Manifestaciones clínicas

El principal síntoma es el dolor, presente en el 70-95% de los pacientes. Suele preceder al diagnóstico en días o meses. La localización más frecuente es la dorsal (70%), seguida de la lumbar (20%) y la cervical (10%). El dolor suele ser local y se produce por destrucción y expansión de los elementos óseos vertebrales.

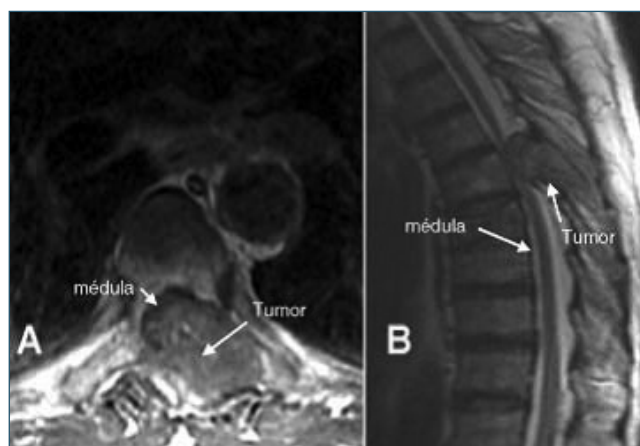


Figura 3. Resonancia magnética nuclear en un paciente con neoplasia renal de células claras. Infiltración metastásica en la vértebra T9 con masa de partes blandas epidural que invade y comprime el cordón medular en corte transversal (A) y corte sagital (B).

La alteración de la función motora se presenta en el 60-90% de los casos, mientras que la sensitiva afecta al 45-80%.

Diagnóstico

Para el diagnóstico es fundamental una buena historia clínica y la exploración física. La exploración complementaria de elección es la resonancia magnética nuclear que permite confirmar el diagnóstico, conocer la extensión de la enfermedad y planificar el posterior tratamiento quirúrgico o radioterápico.

Tratamiento

Radioterapia y cirugía

El tratamiento de elección es la RTE siempre que exista un tumor primario conocido. En caso contrario es recomendable la descompresión quirúrgica que permitirá al mismo tiempo obtener el diagnóstico histológico. Hay determinadas situaciones en las que no está indicada la cirugía: múltiples zonas de CM, paraplejía establecida o mal estado general del paciente.

En el estudio de Patchell *et al.* se compara de forma aleatorizada prospectiva los resultados de la RTE *versus* cirugía seguida de RTE, ambos con la misma dosis de dexametasona como tratamiento adyuvante. Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia, los pacientes tratados con cirugía y RTE postoperatoria, tienen una mayor tasa de respuesta (mayor porcentaje recuperan la capacidad de deambulación) y mantienen la respuesta durante más tiempo. En definitiva, mayor calidad de vida.

Corticoides

La dexametasona tiene un papel clave en el tratamiento de la CM. Actúa inhibiendo la producción de VEGF y prostaglandinas y disminuyendo el edema vasogénico impidiendo la isquemia de la sustancia gris. Solamente se puede evitar su uso en pacientes sin disfunción neurológica, con afectación de un máximo de dos zonas vertebrales e invasión epidural inferior al 50%. En estos casos la RTE exclusiva proporciona unos resultados excelentes.

Quimioterapia

La quimioterapia sólo está indicada en el caso de tumores altamente quimiosensibles (linfomas, tumores germinales, tumor microcítico de pulmón...), en pacientes no tributarios a RTE ni cirugía o en combinación con RTE en el caso de linfoma no Hodgkin, ya que ha demostrado un aumento de supervivencia.

La supervivencia de los pacientes con CM depende del déficit neurológico previo al tratamiento (8 meses para los pacientes ambulatorios *versus* 2 meses para los que presentan paraplejía instaurada), del intervalo entre el diagnóstico de la neoplasia y la CM y de la histología del tumor primario (10 meses para histologías favorables como mama y próstata *versus* 3 meses para las desfavorables como la pulmonar).

Pero, sin duda alguna, el factor pronóstico más importante es la respuesta al tratamiento y ésta depende fundamentalmente de la rapidez con que se realiza el diagnóstico y se instaura el tratamiento.

En general:

1. Las metástasis de mama y pulmón responden mejor que las de riñón y de próstata.
2. Para lesiones profundas se usan aceleradores lineales o fotones de cobalto.
3. Para lesiones superficiales se usan fotones de baja energía o haces de electrones.
4. En pacientes de mal pronóstico a corto plazo se prefieren esquemas de corta duración con poco fraccionamiento (dosis única de 8 Gy); en el resto se prefiere un fraccionamiento mayor (30 Gy/10 fracciones; 20 Gy/5 fracciones). La consecuencia de poco fraccionamiento y mucha dosis es la fibrosis y la osteonecrosis.

Enfermedad ósea oligometastásica. Radioterapia estereotáxica

Introducción

El concepto de enfermedad oligometastásica se introduce por primera vez en 1995 por Hellman y Weichselbaum, entendiéndose como tal aquella situación que presentan algunos pacientes en los que se demuestra la existencia de un número limitado de lesiones metastásicas (≤ 5), intermedia entre una enfermedad localizada y una diseminación metastásica mayor. Se ha propuesto que el crecimiento local de esta enfermedad oligometastásica estaría relacionado con una posible diseminación masiva posterior. En este contexto su control local se asociaría a un mejor control sistémico y, por lo tanto, un tratamiento local agresivo sobre esta enfermedad oligometastásica debería considerarse como un tratamiento potencialmente curativo sobre todo en aquellos pacientes con tumores primarios favorables.

Radioterapia estereotáxica/radiocirugía extracraneal (SBRT: *Stereotactic Body Radiation Therapy*)

Históricamente los conceptos de radioterapia estereotáxica y radiocirugía se aplicaban en el contexto de irradiaciones intracraneales (metástasis, malformaciones vasculares). El desarrollo de los nuevos sistemas de planificación, la aparición de técnicas de modulación de intensidad (IMRT: *Intensity Modulated Radiation Therapy*), y los tratamientos con radioterapia guiada por la imagen (IGRT: *Image Guided Radiation Therapy*) han permitido trasladar estos conceptos al tratamiento de *targets* extracraneales.

Numerosos estudios en los que se han utilizado técnicas de radioterapia convencional para el tratamiento de las metástasis óseas, han mostrado las mismas tasas de control del dolor si se comparan tratamientos con dosis única (8 Gy) *vs* tratamientos con radioterapia fraccionada (30 Gy/10 fracciones; 20 Gy/5 fracciones). En el metaanálisis de Wu *et al*, aunque no estadísticamente significativa, se observa una tendencia a un mayor control del dolor en los pacientes que fueron tratados con una dosis única (62% *vs* 59%), lo que sugiere una relación entre la administración de dosis biológicamente mayores y un mejor control sintomático y local de la enfermedad.

No obstante, para el tratamiento de las metástasis vertebrales la administración de dosis altas de irradiación utilizando técnicas convencionales no es posible por la proximidad del cordón medular que es el principal órgano limitante de dosis. En este contexto, la utilización de técnicas de tratamiento de alta precisión como la IMRT/IGRT mencionadas nos va a permitir administrar dosis mayores, acortando el tiempo total de tratamiento (tratamientos con dosis únicas de hasta 16-20 Gy), obteniendo así una mayor efectividad radiobiológica minimizando la dosis en los órganos sanos circundantes y los efectos secundarios del tratamiento.

Numerosos estudios han confirmado la eficacia de los tratamientos con radiocirugía sobre lesiones metastásicas espinales en el control del dolor y mejoría neurológica, en la rapidez con la que se consigue esta respuesta analgésica (en las primeras 24 h post-tratamiento), en la duración de la misma (hasta 13,3 meses de mediana) (53), y en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes, alcanzando unas cifras de control local tumoral de un 90-95% de los casos, siendo las recurrencias en los cuerpos vertebrales adyacentes al nivel tratado < 5%.

Se alcanzan unas mejores cifras de supervivencia en los pacientes con enfermedad oligometastásica en los que se utilizan tratamientos locales agresivos con radiocirugía.

Aparte de la eficacia y rapidez con la que se consigue un buen control del dolor óseo, la utilización de técnicas de radiocirugía o radioterapia estereotáxica guiada por la imagen para el tratamiento de las metástasis espinales presenta otras ventajas: dado que sólo se irradia el segmento vertebral afecto se preserva la función de la médula ósea facilitando la continuación del tratamiento sistémico con quimioterapia. La posibilidad de utilizar altas dosis de radiación acorta de manera significativa la duración del tratamiento si lo comparamos con los esquemas de tratamiento fraccionados convencionales, lo que incide directamente en la calidad de vida de estos pacientes. Plantear re-irradiaciones en pacientes que han recibido tratamientos previos puesto que la dosis recibida a nivel medular es mucho más baja que con técnicas convencionales.

Pese a que la indicación definitiva de este tipo de tratamientos debe necesariamente surgir tras la valoración individualizada de cada caso en un comité multidisciplinario, podemos definir a modo de guía, unos criterios de inclusión-exclusión de radiocirugía-radioterapia estereotáxica vertebral:

Criterios de inclusión:

Edad > 18 años.
Estado general conservado.
Paciente con comorbilidades que impidan un tratamiento quirúrgico, o que lo rechace.
Radiología que confirme la presencia de una lesión vertebral (RNM o TC).
Confirmación histológica de enfermedad metastásica ósea.
Histología no mieloma.
Metástasis única o enfermedad oligometastásica (RNM, TC, PET-TC).
Máximo dos cuerpos vertebrales afectados contiguos o no.
Fracaso de tratamientos previos (cirugía o radioterapia).
Tumor residual macroscópico o alto riesgo de recidiva local post-cirugía.

Criterios de exclusión:

Presencia de déficit neurológico progresivo o severo.
> 25% de compromiso del canal medular.
Inestabilidad vertebral.
Presencia de compresión medular.
Antecedentes de RDT sobre la misma zona en los tres meses previos*.
Tratamiento con QT en los 30 días previos*.
Localización radiológica deficiente de la lesión (RNM). No se puede garantizar la seguridad en la administración del tratamiento.
Esclerodermia o enfermedades del tejido conectivo (considerarlas contraindicaciones relativas al tratamiento con RDT)*.

*Valorar de manera individual para cada paciente los riesgos y beneficios del tratamiento.

Figuras / Casos ejemplo

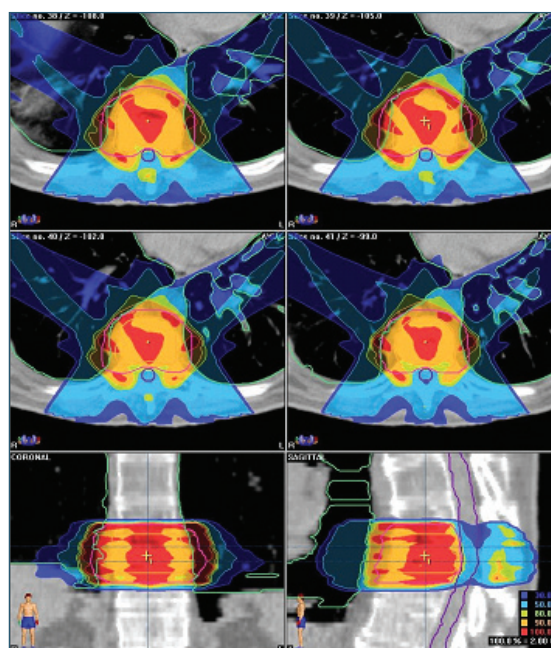


Figura 4. Corte axial, sagital y coronal correspondiente a la distribución de dosis (dosimetría) de un tratamiento con radioterapia estereotáxica con técnicas de IMRT, dosis administrada de 10 Gy x 5 sesiones, en una paciente con una metástasis ósea única secundaria a un carcinoma de mama. Puede observarse la zona de dosis bajas (azul claro) correspondiente a la dosis recibida por el cordón medular.

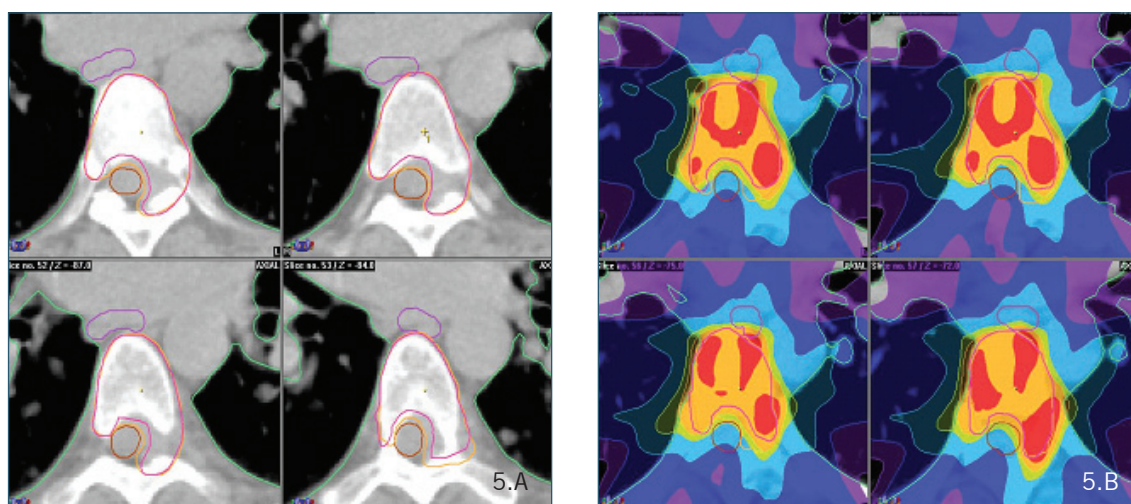


Figura 5. A. Delimitación de volúmenes en cortes axiales. Lesión vertebral (*target*), cordón medular y esófago (órganos de riesgo). B. Distribución de dosis, una vez planificado el tratamiento con técnicas de IMRT-IGRT sobre el paciente anterior. Volumen de alta dosis en la lesión vertebral con preservación de los órganos de riesgo (médula y esófago).

Otros aspectos terapéuticos

Manejo del dolor óseo metastásico

Dr. José Correa

Clínica del Dolor Teknon
Asociada a Millennium Pain Center
Chicago
Centro Médico Teknon
Barcelona

Dr. Carlos Nebreda

Clínica del Dolor Teknon
Asociada a Millennium Pain Center
Chicago
Centro Médico Teknon
Barcelona

Dr. Luis Aliaga Font

Clínica del Dolor Teknon
Asociada a Millennium Pain Center
Chicago
Centro Médico Teknon
Barcelona

Introducción

Uno de los orígenes más frecuentes del dolor en los pacientes con cáncer avanzado son las metástasis óseas. Así, el carcinoma metastásico del hueso es el más común de los tumores malignos del esqueleto y hay que considerarlo en el diagnóstico diferencial del dolor, particularmente en los pacientes mayores. Casi cualquier tumor maligno puede producir metástasis óseas, pero son el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata los que suponen más del 80% de las metástasis óseas. De igual manera, más del 50% de pacientes con un cáncer primario desarrollarán metástasis óseas en el futuro y un 75% de los pacientes que fallecen por cáncer tienen metástasis óseas en el momento de su muerte. Algunos sarcomas, tales como el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing pueden también ocasionalmente dar metástasis en el hueso. Las lesiones metastásicas aparecen preferentemente en el esqueleto axial (70%) y en las partes proximales de los miembros por este orden: columna > costillas > cráneo > pelvis > metáfisis de fémur/húmero. En el raquis afectan habitualmente a los cuerpos vertebrales; en el cráneo suele afectar a la bóveda y en los huesos largos a la diáfisis. El fémur y el húmero son situaciones usuales de metástasis de los huesos largos, mientras la implicación de huesos distales a la rodilla o el codo es rara.

Las metástasis óseas pueden producir distintos cuadros clínicos como hipercalcemia, fracturas patológicas, compresión medular, etc., pero es el dolor persistente y progresivo, el síntoma más relevante de la enfermedad. Se caracteriza por ser un dolor localizado en el área afectada, que aumenta con el movimiento y suele ser de predominio nocturno. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes suelen presentar un dolor de gran intensidad.

Fisiopatología del dolor óseo

El dolor óseo somático es debido principalmente a la exagerada destrucción del tejido por medio de las células osteoclastos. En condiciones normales, la actividad ósea osteoclástica está en equilibrio con la formación ósea mediada por los osteoblastos. Sin embargo, en los procesos neoplásicos la actividad osteolítica está aumentada y se producen sustancias tales como citoquinas, factores de crecimiento local, péptidos similares a la hormona paratiroidea y prostaglandinas. También son liberados otros autacoides titulares como iones de potasio, bradicininas y factores activadores del osteoclasto. Estas sustancias tisulares juegan un papel importante en la sensibilización del tejido neural frente a estímulos químicos y térmicos, disminuyendo los umbrales de descarga de la membrana neuronal y produciendo respuestas exageradas a los estímulos por encima del umbral, provocando descargas de impulsos tónicos en nociceptores normalmente silentes, produciendo dolor y contracturas musculares reflejas. Este fenómeno se denomina sensibilización periférica o hiperalgesia primaria y se entiende como los sucesos que ocurren en el seno mismo del tejido lesionado y estimulan los nociceptores periféricos (fibras C y fibras A delta) traduciendo dolor. En el tejido óseo los receptores sensitivos se localizan principalmente en el periostio, mientras que la médula ósea y la corteza ósea son insensibles. Estos estímulos, al ser continuados, dan lugar a otro fenómeno importante denominado sensibilización central el cual comprende la amplificación anormal de las señales sensoriales de entrada al sistema nervioso central, en especial la médula espinal. En síntesis, la sensibilización central amplifica los efectos sensoriales de las entradas periféricas tanto nociceptivas (fibras C) como no nociceptivas (fibras A β).

Con la progresión y crecimiento de la enfermedad metastásica pueden aparecer también fenómenos de compresión de nervios periféricos, raíces nerviosas o médula espinal. Entonces el dolor se puede referir a otros dermatomas, complicando aún más el cuadro inicial doloroso (dolor neuropático).

Los pacientes con cáncer en general presentan múltiples causas de dolor, pero en una gran mayoría de pacientes con cáncer avanzado, el dolor debilitante y la incapacidad son producidos principalmente por las metástasis óseas. De igual manera, la presencia de fracturas patológicas compromete de forma importante el estado general del paciente al impedir la deambulación.

En la mayoría de los casos el dolor puede ser controlado de manera efectiva con medidas relativamente sencillas.

No obstante, el dolor que sufren los pacientes con cáncer es generalmente mal tratado o mal diagnosticado. Así mismo, en muchos casos, el tratamiento inadecuado del dolor se debe a barreras que impiden o dificultan un buen control de éste, bien sea por parte del personal médico-sanitario, o bien por parte del paciente y/o sus familiares. Las barreras más frecuentes por parte del personal sanitario (médico o de enfermería) son una evaluación inapropiada del dolor, una falta de coordinación entre los distintos profesionales que participan en el manejo del paciente, o, incluso, debido a una sobrecarga de trabajo asistencial. Las barreras que presentan los pacientes o sus familiares a la hora de tratar el dolor son, sobre todo, la resistencia a utilizar medicamentos opioides y el miedo a la adicción o tolerancia a los mismos. Otro obstáculo para el manejo adecuado del dolor radica en que históricamente no ha sido éste una prioridad en los sistemas de salud. Los gastos generados por el tratamiento del dolor pueden no ser reembolsados o el tratamiento no es fácilmente accesible y las instituciones están más preocupadas por los posibles efectos secundarios -adicción- a los opioides y sustancias controladas, que por la optimización del alivio del dolor. Sin embargo, el manejo adecuado del dolor merece prioridad por varias razones: el dolor no tratado causa sufrimiento innecesario disminuyendo la actividad, el apetito y el sueño, pudiendo debilitar aún más el estado general del paciente. El impacto psicológico puede ser entonces devastador. Los pacientes con cáncer frecuentemente pierden la esperanza cuando aparece el dolor, asumiendo que éste anuncia el progreso inexorable de una enfermedad temida, destructora y fatal. El control del dolor debe ser, por tanto, prioritario, no sólo en los pacientes con enfermedad avanzada, sino también en aquellos cuya condición es estable y cuya esperanza de vida es prolongada.

Clínica del dolor y metástasis óseas

Consideraciones generales

El enfoque del tratamiento de los pacientes con metástasis óseas debe ser multidisciplinar. Es imprescindible una valoración previa del paciente de forma global, el estado evolutivo del tumor y el tratamiento a seguir, la supervivencia estimada, las condiciones generales como locales, la localización de las metástasis, el tamaño y la extensión de las lesiones. Otros factores a considerar son: la severidad de la enfermedad, la disponibilidad de terapias sistémicas eficaces (hormonal o quimioterapia) y el estado global del paciente. Deberá considerarse, además del dolor, las alteraciones de la calidad de vida del paciente y los factores biomecánicos, como el dolor óseo atribuible a insuficiencia mecánica o bien la presencia de una fractura patológica ya establecida.

Existen dos posibilidades de manifestación clínica:

1. Que la metástasis ósea sea la primera manifestación y que el tumor primario sea asintomático. Ésta es la forma más frecuente de presentación.
2. Que exista un carcinoma primario y que la metástasis ósea se descubra al mismo tiempo que el carcinoma primario.

En cualquier caso, la consideración más importante en el enfoque inicial de un paciente con una lesión clara del hueso es determinar si la lesión representa un tumor primario del hueso (sarcoma), una lesión metastásica, o bien otro proceso como puede ser una infección. Las indicaciones del tratamiento de las metástasis óseas dependen a su vez de varios factores: del tipo histológico del tumor, del número y la localización de las metástasis y de la magnitud de la destrucción ósea. La respuesta al tratamiento médico general que se realiza a estos pacientes con cáncer óseo metastásico varía en función de varios factores. Son factores de buen pronóstico el bajo grado histológico, receptores estrogénicos positivos, enfermedad ósea limitada en el momento de la presentación, intervalo libre de enfermedad prolongada y mayor edad. Los pacientes con enfermedad limitada al esqueleto tienen mejor pronóstico que los que tienen enfermedad visceral. Por otro lado, la presencia de fracturas patológicas, la existencia de un tumor primario de pulmón con metástasis viscerales o cerebrales son indicadores de mal pronóstico de supervivencia.

Sin embargo, en todos los casos el objetivo primordial del tratamiento sintomático del paciente con metástasis óseas es el alivio del dolor. Se busca, además, preservar la funcionalidad general en la medida de lo posible, mejorando así la calidad de vida del paciente. Se deben considerar y prevenir, por tanto, complicaciones frecuentes como la fractura patológica inminente o establecida y otras complicaciones habituales como la hipercalcemia, la embolia pulmonar, las escaras por decúbito y la trombosis venosa profunda.

El tratamiento en la clínica del dolor debe comenzar con una evaluación del dolor seguida de un plan terapéutico, con la finalidad de realizar un cuidado continuo. La evaluación del dolor debe incluir un registro del dolor (la localización, intensidad, duración y factores que lo exacerban o remiten). También hay que recordar que existen varios componentes del dolor (nocicepción, percepción y factores afectivos asociados a la enfermedad) por lo que preferiblemente un equipo multidisciplinario debe establecer las estrategias terapéuticas a seguir.

Las bases del tratamiento farmacológico del dolor en cáncer consisten en la administración de medicamentos clasificados en tres grupos: los analgésicos no opioides, los opioides y los coadyuvantes, los cuales deben ser indicados en un esquema de horario continuo según el esquema propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Con esta guía se estima que entre un 88% y un 90% de los pacientes obtienen un resultado satisfactorio en lo referente al alivio del dolor.

El manejo en equipo de la enfermedad ósea metastásica nos lleva a evaluar diversas modalidades de tratamiento además de los analgésicos convencionales, que puedan contribuir a mejorar la condición dolorosa del paciente. Estas opciones se resumen a continuación.

Opciones de tratamiento del dolor óseo metastásico

- Tratamiento no quirúrgico:

- Analgésicos
- Corticoesteroides
- Bifosfonatos
- Tratamiento hormonal
- Radioterapia
- Radiofármacos

- Tratamiento quirúrgico:

- Vertebroplastia
- Enclavado endomedular
- Endoprótesis

- Técnicas de Clínica del Dolor

Tratamiento no quirúrgico del dolor óseo metastásico

Analgésicos

Analgésicos no opioides

El tratamiento inicial del dolor en los pacientes con cáncer óseo metastásico puede realizarse con analgésicos no opioides como el ácido acetilsalicílico, paracetamol o el ibuprofeno. Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) son bastante efectivos en fases iniciales de la enfermedad debido a que el dolor en su mayoría se debe a un proceso inflamatorio local mediado por las prostaglandinas. Estos fármacos (AINEs) reducen el dolor por medio de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y disminuyen la inflamación local. No obstante, los AINEs constituyen un grupo amplio de medicamentos, químicamente heterogéneos, que tienen techo terapéutico, es decir, una dosis máxima diaria por encima de la cual no se consigue un mayor efecto analgésico. No existe una evidencia clara que demuestre eficacia superior de un AINE respecto a otro. Se utilizan principalmente en el dolor de intensidad leve o moderada, o bien para potenciar la acción de los analgésicos opioides en el tratamiento del dolor moderado o intenso.

Los AINEs en general están contraindicados si el paciente es alérgico a ellos y deberán utilizarse con precaución si existe el riesgo de irritación o hemorragia gastrointestinal, disminución de la función renal, insuficiencia cardíaca o hemorragia como consecuencia de reducción de la función plaquetaria. Los pacientes mayores son particularmente vulnerables a todos estos efectos adversos.

Analgésicos opioides

Los opioides son el pilar del manejo de dolor en cáncer de intensidad moderada a severa logrando, en la mayoría de los casos, una analgesia efectiva. Sin embargo, deben ser indicados de forma cuidadosa, de manera consecutiva o escalonada y adecuadamente controlados debido a sus efectos adversos. Los opioides actúan por medio de su interacción con los receptores opioides tanto en el sistema nervioso central como en la médula espinal. A nivel central modulan la actividad del sistema límbico, modificando la respuesta emocional al estímulo nocivo. A nivel periférico, en la médula espinal, activan los sistemas inhibitorios descendentes del sistema central.

Los opioides débiles (por ejemplo, codeína, tramadol) pueden usarse en la fase inicial del tratamiento, o bien si el dolor es moderado, porque tienen una dosis máxima recomendada después de la cual los efectos adversos aumentan más que el efecto analgésico.

Los analgésicos opioides potentes están indicados en el dolor severo. En el inicio del tratamiento es recomendable utilizar la morfina ya que las dosis se pueden ajustar fácilmente. Sin embargo, en dosis equianalgésicas los opioides son igual de efectivos pero sus efectos secundarios pueden variar dependiendo del opioide utilizado. La morfina es el opioide potente de referencia en el dolor oncológico intenso. No tiene techo analgésico. En caso de no lograr una analgesia adecuada o ante la presencia de efectos secundarios que obligan a suspender el fármaco (morfina) se ha utilizado la estrategia de sustitución del fármaco inicial por un segundo opioide. Los estudios muestran una mejoría con el cambio de opioide. El segundo opioide utilizado con mayor frecuencia es la metadona, pero existen otras alternativas como son fentanilo, oxycodona e hidromorfona. El fentanilo presenta la ventaja añadida de su administración transcutánea.

Siempre que sea posible se utilizará por vía oral, porque es igual de eficaz que otras vías. La vía parenteral estará indicada si el paciente no puede utilizar la vía oral. Los opioides de liberación sostenida son los medicamentos de elección en los pacientes con dolor crónico severo.

Los efectos adversos más importantes relacionados con los opioides son la depresión respiratoria, las náuseas y vómitos y el estreñimiento. La depresión respiratoria rara vez es un problema en los pacientes oncológicos porque el dolor estimula el centro respiratorio y se desarrolla tolerancia a este efecto adverso. Las náuseas y los vómitos pueden ser un problema, principalmente al comienzo del tratamiento: las náuseas se pueden tratar con haloperidol, con metoclopramida (si hay también estasis gástrica) o con antagonistas 5-HT₃ (si los opioides han provocado también estreñimiento agudo). El estreñimiento es también un efecto adverso común y persistente, ya que los opioides también provocan espasmo intestinal, lo que hace necesario el tratamiento con laxantes estimulantes.

Coadyuvantes

Los analgésicos adyuvantes son fármacos cuya principal acción no es la analgésica, pero que funcionan como tales en algunos tipos de dolor. Se utilizan los antidepresivos y los anticonvulsivos para aliviar el dolor neuropático. En cuanto a los antidepresivos el efecto analgésico suele comenzar a la semana, pero en otras ocasiones han de transcurrir 2-4 semanas de tratamiento continuado. La amitriptilina y otros tricíclicos tienen una eficacia similar. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (venlafaxina, duloxetine) también son útiles. Entre los anticonvulsivos son útiles la gabapentina, la pregabalina, el clonacepan, la fenitoina y el valproato. La dosis analgésica adecuada para cada paciente se determina de modo individual. El efecto analgésico puede tardar hasta 4 semanas. La gabapentina y la pregabalina son especialmente útiles en el dolor relacionado con el cáncer óseo y en el dolor neuropático inducido por quimioterapia. Tienen además efectos ansiolíticos que pueden resultar útiles en estos pacientes.

Otro fármaco coadyuvante, la hormona polipeptídica calcitonina, inhibe la actividad osteoclástica y disminuye la reabsorción ósea. Se utiliza en dolores óseos benignos, pero no mejora el dolor ni la morbilidad asociada a las metástasis óseas.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides son útiles como coadyuvantes de los opioides ya que reducen la inflamación y el edema tumoral. Por otro lado, los corticoides mejoran la calidad de vida del paciente con cáncer mejorando el estado general y el estado anímico. Además, los corticosteroides estimulan el apetito y reducen las náuseas y los vómitos. La dexametasona tiene la mayor potencia antiinflamatoria. El tratamiento prolongado con corticosteroides está indicado, además del dolor oncológico debido a metástasis óseas, en la hipertensión intracraneal, los tumores de cara o cuello, la compresión medular o nerviosa y la hepatomegalia. La dosis será la mínima eficaz que permita reducir sus efectos secundarios.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de la molécula de pirofosfato endógeno. El mecanismo de acción de los bifosfonatos consiste en la inhibición de la activación o reclutamiento de los osteoclastos (efecto anti-reabsorción). La actividad principal de los bifosfonatos es, por tanto, la de inhibir la actividad osteoclástica exagerada, causa principal del dolor óseo. Así mismo, los bifosfonatos poseen un efecto antiinflamatorio secundario.

Fuera del mundo de la oncología los bifosfonatos se emplean en el tratamiento de la enfermedad de Paget ósea, en el tratamiento y prevención de la osteoporosis y en otras situaciones como en la prevención de la enfermedad ósea tras el trasplante de órganos, la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de McCune-Albright. En el campo de la oncología los bifosfonatos se emplean principalmente en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, en la prevención y tratamiento de los eventos óseos asociados a las metástasis óseas y en la prevención de la osteoporosis asociada al cáncer de mama. En el mieloma múltiple, los bifosfonatos por vía intravenosa (zolendronato y pamidronato) son de gran utilidad administrados de forma periódica, con reducción de riesgo de fracturas patológicas y de la hipercalcemia tumoral, así como disminución del dolor óseo secundario a las lesiones osteolíticas. Tienen también un efecto antimielomatoso. En los casos de gamopatía monoclonal y plasmocitoma solitario sin lesiones osteolíticas su papel es incierto y no está indicado.

Por tanto, el papel de los bifosfonatos en el tratamiento del dolor de las lesiones óseas metastásicas es solamente como terapia coadyuvante de los analgésicos (AINEs, opioides) debido a que su beneficio es modesto. Además, el efecto analgésico de los bifosfonatos es tardío (inicio de efecto en 3 días), por lo cual no se pueden considerar como analgésicos de primera línea. Sólo se deberá considerar su uso ante el fracaso de los analgésicos según la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros procedimientos como la radioterapia antiálgica o la cirugía. Sin embargo, en el caso de la hipercalcemia tumoral, los bifosfonatos son considerados por la *Food and Drug Administration* (FDA) como los fármacos de elección, siendo aceptados para dicha indicación el pamidronato y el zolendronato por vía intravenosa. La indicación del tratamiento con bifosfonatos intravenosos suele marcarla unas cifras de calcemia superior a 12 mg/dl y la presencia de síntomas. El zolendronato proporciona una disminución más rápida y efectiva del calcio sérico que el pamidronato y una respuesta de mayor duración, por lo que se puede considerar el tratamiento de elección de la hipercalcemia tumoral.

Los principales efectos adversos de los bifosfonatos son reacción gastrointestinal, alteración de la función renal, anemia, alteraciones electrolíticas y dolores articulares.

Tratamiento hormonal

El estrógeno promueve el crecimiento de ciertos tipos de cáncer de mama y la testosterona promueve el crecimiento de ciertos tipos de cáncer de próstata. El tratamiento hormonal se utiliza principalmente en el cáncer de mama y de próstata e incluye antagonistas hormonales o la castración quirúrgica.

En el cáncer de próstata se realiza la orquiectomía bilateral y la administración de antagonistas de LH-RH. El bloqueo androgénico completo asociado a la orquiectomía bilateral brinda resultados superiores. En la actualidad no se indican estrógenos, debido al riesgo de enfermedad tromboembólica. En el cáncer de mama se ha realizado con éxito la ooforectomía bilateral y los antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH). Los antiestrógenos como el tamoxifeno inducen una tasa de respuesta del 50% en tumores sensibles. La suprarrenalectomía química aminoglutetimida y antiestrógenos, inhibidores de la aromatasa y progestágenos, como medroxiprogesterona y acetato de megestrol, han inducido una tasa de respuesta del 30%. La terapia hormonal también se usa para el cáncer endometrial y el cáncer tiroideo, pero este tema se considerará en otro apartado.

Radioterapia

La radioterapia es el método de tratamiento paliativo más utilizado en las metástasis óseas. Es el tratamiento de elección para metástasis óseas dolorosas líticas sin riesgo de fractura a corto plazo o bien se combina con la cirugía cuando la fractura es inminente o ya se ha producido. El efecto buscado con la radioterapia es la necrosis de las células tumorales. Esta destrucción de las células tumorales permitirá la regeneración posterior del tejido óseo. El resultado inicial es el alivio del dolor y más tardíamente la recalcificación de las zonas de hueso destruidas, importante para la recuperación funcional del paciente y la prevención de fracturas patológicas. El alivio del dolor por medio de la radioterapia puede ser significativamente duradero: hasta un 60% de los pacientes que sobreviven un año o más pueden estar libres de dolor.

La indicación principal de la radioterapia en las metástasis óseas es, por tanto, el alivio del dolor, prevenir la progresión del crecimiento del tumor y la prevención o facilitación de la curación de fracturas patológicas. Se utiliza sobre todo en las lesiones óseas localizadas. También es útil la irradiación en los casos de compresión medular asociado a colapso vertebral en los pacientes con afectación epidural, bien sea de forma aislada o asociado a la descompresión quirúrgica, con el objeto de preservar la integridad neurológica.

En general, la radioterapia local para el dolor óseo metastásico goza de buena tolerancia, siendo las náuseas y los vómitos los efectos adversos más frecuentes. Hasta un tercio de los pacientes experimentará algún grado de náuseas y anorexia, en especial si se tratan grandes áreas que abarcan la pelvis y la columna toracolumbar.

En los casos de compromiso corporal múltiple y particularmente en el manejo del dolor óseo difuso también se puede realizar la irradiación hemicorporal. No existe, sin embargo, consenso acerca de dosis óptimas de radiación en estos casos. Puede realizarse la radiación del hemicuerpo en una sola fracción de 6 a 8 Gy que es preceptiva para las metástasis óseas difusas, en las que se requiere un efecto paliativo, rápido y efectivo. Si es necesario, el otro hemicuerpo se puede irradiar 3 semanas más tarde para permitir la recuperación de la médula ósea. Las complicaciones principales de la radiación están relacionadas con la osteonecrosis, pudiendo aumentar la proporción de fracturas por estrés o no-consolidación de fracturas previamente establecidas. En estos casos, los efectos secundarios más habituales tras la irradiación hemicorporal son las náuseas y los vómitos cuando se trata del hemicuerpo superior y la diarrea cuando es el inferior. Sin embargo, la respuesta antiálgica obtenida en estos casos es superior al 70% con efecto inmediato (en las primeras 48 horas) y duración aproximada de doce semanas.

Radiofármacos

Se utilizan varios radiofármacos, cuyo objetivo es reducir la actividad osteoclástica. Se trata de moléculas inestables que se degradan a otros elementos que producen radiaciones ionizantes. El estroncio-89, samario-153 y renio-186 se utilizan en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata, logrando alivio parcial o completo del dolor en cerca del 80% de pacientes con metástasis óseas (Silberstein, Elgazzar y Kapilivsky, 1992). Se ha utilizado el P-3 en pacientes portadores de carcinoma prostático metastásico con dolor óseo severo, observándose mejoría completa del dolor y respuesta tumoral en el 90% de los pacientes. El yodo 131 se utiliza para el tratamiento de metástasis óseas múltiples en cáncer tiroideo observándose una buena respuesta en el 53% de los pacientes de acuerdo con la evidencia tomográfica (Maxon y Smith, 1990). Estos radiofármacos emiten partículas beta y se emplean para aliviar el dolor de la propagación de metástasis esqueléticas osteoblásticas visualizadas con gammagrafía. Se administra habitualmente una sola inyección intravenosa del fármaco. Sin embargo, si el dolor reaparece, el 50% de los pacientes responderá a una segunda dosis. El efecto secundario más importante de estos radiofármacos es la supresión de la médula ósea, la cual revierte a las 8 semanas de tratamiento.

Tratamiento quirúrgico del dolor óseo metastásico

El tratamiento quirúrgico de las metástasis óseas está indicado en las fracturas patológicas, en las fracturas inminentes y en las lesiones que no perteneciendo a los dos grupos anteriores tienen una pobre o nula respuesta a la radioterapia. El objetivo principal de la cirugía en las metástasis óseas es restaurar la función de la región afectada (41). Los efectos que se buscan con la cirugía 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.

Las técnicas quirúrgicas relacionadas con el cáncer óseo metastásico (vertebroplastia, enclavado medular, endoprótesis) serán consideradas en otro Capítulo de este Manual.

Técnicas de Clínica del Dolor

Bloqueos periféricos

Pueden ser muy útiles en casos bien seleccionados.

El bloqueo intercostal con alcohol es efectivo en dolor de metástasis en costilla.

El catéter axilar o femoral + ciático pueden solucionar dolores incoercibles de extremidades durante períodos acotados de tiempo.

Bloqueo epidural

Se puede realizar bloqueo epidural con dosis única de anestésico local y corticoides en dolores localizados de metástasis vertebrales, o dejar colocado un catéter para perfusión continua.

Lo más habitual es la perfusión continua de ropivacaína y fentanilo. La punta del catéter debe colocarse metaméricamente (con control radiológico) para aumentar la efectividad.

Hemos tenido casos de permanencia del catéter de hasta 4 meses, con buen control del dolor, hasta el fallecimiento del paciente.

Bombas internas de perfusión

En casos de expectativa de vida prolongada (más de seis meses), se puede valorar la colocación de una bomba interna de perfusión continua de morfina y anestésico local.

Bloqueo neurolítico subaracnoideo

En casos de dolor incoercible limitado a pocos dermatomas y preferentemente unilateral, se puede realizar bloqueo subaracnoideo selectivo con fenol o alcohol.

Sacroplastia

La vertebroplastia ha sido tratada en otro Capítulo.

En casos de dolores intensos por metástasis en sacro, la sacroplastia es otra técnica de “cemento” utilizada por nosotros en cuatro pacientes hasta ahora. En uno de ellos, conjuntamente con la articulación sacroilíaca.

Hipofisectomía

Técnica analgésica percutánea descrita por Guido Moricca, muy empleada anteriormente sobre todo en los tumores hormono-dependientes. Actualmente se realiza en pocos Centros.

Conclusiones

El dolor es un problema de primera magnitud en los pacientes con cáncer en estadios avanzados. Su origen es multifactorial y de naturaleza compleja. Hasta un 95% de estos pacientes tienen dolor moderado a intenso. Si bien el enfoque del tratamiento del paciente con enfermedad ósea metastásica es multidisciplinar, el papel de la Clínica del Dolor en estos pacientes es de gran relevancia y su objetivo primordial es el de brindar alivio, no solamente del dolor, sino también del manejo adecuado de los síntomas que conlleva la enfermedad, recuperando así la actividad del paciente en la medida de lo posible y mejorando su calidad de vida. Igualmente, en la Clínica del Dolor se busca prevenir y/o tratar las complicaciones asociadas al síndrome óseo metastásico, como son la hipercalcemia, las escaras por decúbito, la trombosis venosa profunda, etc. A este respecto se deben combinar las distintas armas terapéuticas con el objeto de optimizar los resultados.

Aspectos psicológicos de la enfermedad diseminada con metástasis óseas

Dra. Eva Juan Linares

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universitat Autònoma
Barcelona

Psicológicamente el cáncer es visto, como muy bien señala Ibáñez (1984), como *“una enfermedad que amenaza la supervivencia, no sólo del individuo sino también de la especie; como una etiqueta que implica connotaciones de dolor y muerte, además de estigmatizar al paciente, así como la patología causante de mutilaciones diversas; o la enfermedad con un curso y un pronóstico incierto; con unos tratamientos médicos que resultan aversivos y disonantes en relación con el esquema tradicional de otras dolencias; tratamientos que interrumpen periódicamente la vida normal del enfermo y que, como consecuencia de todo ello, debe considerarse el cáncer como una situación estresante que comporta las características de ser inescapable, impredecible e incontrolable, además de suponer una amenaza inmediata y demorada -miedo a la recaída y a la muerte- lo que obliga al paciente a vivir con un cierto grado de incertidumbre”*.

Bayés (1985) no deja de subrayar, también, esa constelación de agravios propios del cáncer, en términos de: a) incertidumbre (impredecibilidad de eventos y falta de información); b) sentimientos negativos (miedo, ansiedad); c) pérdida de control (indefensión e incapacidad de influir sobre los eventos); d) amenazas a la autoestima (por cambios en la morfología o en la actividad).

A la vista de una coyuntura equivalente al contenido que acabamos de reseñar, es importante entender la necesidad de aplicar técnicas psicológicas para mejorar la calidad de vida del enfermo, cuya supervivencia es ahora mayor, proporcionando adaptación emocional a una enfermedad que afecta a todas las esferas funcionales y a su integridad.

Es necesario recordar que la Medicina Clínica en el siglo XVI consagró el aforismo *“curar a veces, mejorar a menudo, cuidar siempre”* (González Barón, 1996). Por lo tanto es necesario, complementar e incluso simultanear, una medicina curativa y una medicina paliativa, puesto que paliar implica profundamente *“encubrir y disimular la violencia de ciertos procesos, mitigando y moderando su rigor agresivo”*. De ahí que, *“con una gran dosis de antropología médica”*, las facetas de ese soporte no se agotan en el tratamiento del dolor, sino que, *“al estudiar al hombre enfermo y la preservación de su dignidad”*, nos conduce a la puesta en juego de toda una serie de atenciones en las que la dimensión psicológica se encuentra permanentemente latente.

El cáncer en general, y el cáncer con metástasis óseas específicamente, son causas de estrés para el paciente y la familia. Y en concreto, las metástasis óseas son, a menudo, las primeras señales de la enfermedad diseminada en pacientes oncológicos con cáncer de mama, próstata, pulmón y melanomas. Generalmente, el pronóstico para estos pacientes es generalmente pobre y el tratamiento suele ser principalmente paliativo.

Hay pocos estudios que tienen como objetivo la respuesta psicológica o las estrategias de afrontamiento de pacientes con metástasis óseas. Sin embargo, hay una extensa investigación donde se comparan pacientes con metástasis óseas con pacientes con metástasis en otras partes (e.j., pulmón, cerebro e hígado) y con pacientes con recaída, y los resultados son que los pacientes con metástasis óseas difieren en su pronóstico (mayor supervivencia) y en su estado psicológico y psicosocial (menos síntomas de desesperanza y depresión y más vulnerabilidad).

El cáncer como una causa de estrés

El cáncer se percibe, en general, como una sentencia de muerte, y es definido como una situación de estrés tanto para el paciente como para la familia, según el Modelo de Estrés de Lazarus y Folkman y Lazarus. Esta percepción afecta a la Calidad de Vida del paciente oncológico. A menudo, el enfermo oncológico diseminado tiene un efecto anticipatorio del malestar y suele describir una Calidad de Vida pobre.

En el contexto de cronicidad o enfermedad terminal, los pacientes tienen la oportunidad de desarrollar una completa comprensión de la eficacia de las técnicas psicológicas para afrontar el estrés emocional que provoca la ambigüedad de la duración de los síntomas. Entonces, para afrontar la enfermedad crónica, es necesario focalizarse en la emoción (e.j. aceptación, pensamiento positivo, evitación).

Los pacientes crónicos y sus familias usan una variedad de recursos para ayudar en el proceso de afrontamiento y ajuste. Lazarus y Folkman y Moos y Schaefer citan los recursos externos; búsqueda financiera y de apoyo social; y los recursos internos; educación, energía, inteligencia y personalidad. Estos recursos externos e internos son vitales en el proceso de afrontamiento y ajuste a la enfermedad oncológica crónica.

El cáncer diseminado, claramente engendra estrés agudo y crónico. El estrés agudo es causado por un proceso exógeno en tiempos limitados por eventos mayores o menores relacionados con las fases específicas de la enfermedad, p. ej. el diagnóstico, la cirugía y el tratamiento adyuvante. Sin embargo, el estrés crónico, es causado por un proceso endógeno, como p.ej. un rasgo del rol individual en el trabajo y en la familia. Durante el diagnóstico, p. ej. los sentimientos de estrés de los pacientes son de incertidumbre y miedo a la muerte.

La cirugía, es una parte central del tratamiento del cáncer, conlleva un sentido de vulnerabilidad; la vida personal es interferida por extraños, hay una separación de entorno familiar y del hogar, miedo a la pérdida de control o la muerte por la anestesia, miedo a la amputación de una parte del cuerpo. Por lo que, estas reacciones preoperatorios significan un gran estrés.

De una manera similar, los rasgos amenazantes también están presentes en las fases de tratamiento con quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia. En este periodo es característica la ansiedad relacionada a la incertidumbre y la impredecibilidad durante la enfermedad y el tratamiento; los horarios de los tratamientos; las decisiones complicadas sobre los tratamientos; y a menudo la información inadecuada. Además, se ha observado que en las decisiones de los tratamientos, los pacientes activos presentan menos distrés emocional que los pacientes pasivos.

Los tratamientos también producen distrés emocional, así como toxicidad que interfieren en las habilidades funcionales de los pacientes y en el nivel de independencia.

Los síntomas físicos estresantes más comunes debidos a los tratamientos son: fatiga, náuseas, vómitos, cambios de peso, pérdida de cabello y ansiedad. Algunos estudios sugieren que la severidad de los síntomas depende de la información que los pacientes tienen de los efectos secundarios de los tratamientos. Adecuar la información puede reducir la severidad de los efectos secundarios. Y a menudo, los efectos secundarios de la quimioterapia continúan 6 meses después del cese del tratamiento, impactando el funcionamiento diario, la auto-imagen, las relaciones familiares y las relaciones sexuales. Además, algunos tratamientos también tienen efectos secundarios neurotóxicos.

La radioterapia presenta un aspecto de malestar en la posibilidad de quemarse, o miedo a que la técnica no se aplique correctamente y miedo a la toxicidad de la radiación, así como miedo a quedarse solo en la sala de radiación. La duración de la exposición del tratamiento también puede ser una fuerte preocupación. Este tipo de tratamiento tiene un impacto obvio en el bienestar psicológico de los pacientes.

Después de los tratamientos, los pacientes suelen tener sentimientos de pérdida de una supervisión médica regular, pérdida de seguridad y pérdida de apoyo general. En la fase de seguimiento, el paciente siempre presenta miedo a la recaída y el primer año es el más estresante. Cada síntoma es interpretado como una señal de que la enfermedad está progresando, y cada prueba evoca un miedo a tener resultados de recaída en la enfermedad. A menudo, los pacientes tienen menos apoyo familiar y social cuando han terminado los tratamientos y viven la información de otros pacientes que han recaído como un estrés emocional traumático.

Los pacientes con metástasis óseas son un grupo más vulnerable, pues presentan nuevos estresores, ya que tienen la evidencia de una enfermedad no curable, su tiempo de supervivencia es limitado, y la muerte está cerca y es algo real. Al mismo tiempo son medicados con tratamientos muy agresivos y, en muchos casos además presentan dolor, el cual les disminuye la autonomía y les incrementa la dependencia. La respuesta más común ante estos síntomas es la ansiedad y la depresión. Los pacientes presentan severos síntomas de ansiedad, como: tensión, preocupación, taquicardia, respiración entrecortada. Y los pacientes, con síntomas importantes de depresión, presentan: desesperanza, tendencia a pensamientos de suicidio, somnolencia, labilidad y percepción negativa generalizada.

En la fase terminal, los pacientes sufren diferentes síntomas físicos, como: dolor, anorexia, fatiga, y específicos síntomas de cada cáncer primario. De acuerdo con E. Kubler-Ross, los pacientes en esta fase están aterrorizados con la cercanía de la muerte. Esto hace que los enfermos no quieran quedarse solos y que tengan miedo a dormir por la noche.

Uno de los problemas más relevantes cuando hay metástasis, o también, en la fase terminal, es la comunicación con la familia. Cuando la enfermedad ha progresado, la comunicación entre el enfermo y su familia generalmente se bloquea. Hablar de la muerte se convierte en un tabú, y muchas veces el paciente no puede comunicar su miedo ante el optimismo expresado de la familia para no preocupar al paciente. Esto conlleva un sentimiento de soledad dramático por parte del enfermo. Por lo tanto, el no poder hablar o el hablar de la enfermedad sin prejuicios, se convierten en un estrés emocional de alto nivel de impacto, lo cual complica la sintomatología física y sólo se soluciona desbloqueando el canal de comunicación entre el enfermo y la familia.

Metástasis óseas y nutrición

Dra. Raquel Nogués Boqueras

Especialista en Dietética y Nutrición
Centro Médico Teknon
Barcelona

Introducción

Un buen estado nutricional es imprescindible para afrontar cualquier enfermedad y máxime cuando se trata de una enfermedad neoplásica. Tanto al inicio, en el momento del diagnóstico para afrontar el tratamiento, como cuando ésta ha progresado y ya han aparecido las metástasis, sean óseas o de cualquier otra localización.

El paciente bien nutrido tolera mejor el tratamiento oncológico, presenta menos toxicidad y puede seguir mejor, con menos interrupciones, el calendario de sesiones, ya sean de quimioterapia y/o radioterapia, programadas. Además el paciente bien nutrido tiene mayor calidad de vida, se siente más fuerte tanto a nivel físico como psicológico y las complicaciones son menores, según demuestran múltiples estudios.

Es por ello imprescindible evaluar el estado nutricional de los pacientes oncológicos, ya en el momento del diagnóstico de la enfermedad y actuar de manera inmediata si se detectan señales de alarma que nos hagan sospechar que ese paciente tiene un mal estado nutricional o puede caer en el mismo por el tipo de tratamiento que va a recibir. Por otra parte si el paciente presenta un buen estado nutricional inicial, se deberán hacer controles periódicos para actuar lo antes posible ante cualquier deterioro del mismo.

Anorexia y caquexia

El cáncer y su tratamiento conllevan en la mayoría de los casos a una malnutrición proteico-calórica, que se manifiesta en la caquexia tumoral. La caquexia (del griego “*kakos*” malo y “*hexis*” condición) tumoral se caracteriza por progresiva pérdida de peso, anorexia y astenia. El 80% de pacientes con un cáncer avanzado presentan un mal estado nutricional, siendo la causa de muerte en el 20% de casos.

Aunque la anorexia y la caquexia en la mayoría de los casos se presentan juntas, no es raro observar ésta última en pacientes con una ingesta de alimentos adecuada. A diferencia de la desnutrición simple, en la caquexia del paciente oncológico intervienen mecanismos dependientes del tumor, del paciente y del tratamiento.

Anorexia

La anorexia, ya sea referida sólo a la pérdida de apetito y/o a la presencia de saciedad precoz, es muy frecuente al inicio del tratamiento y es prácticamente general en fases avanzadas.

El propio tratamiento puede inducir náuseas y vómitos con la consiguiente repercusión en la ingesta calórico-proteica. Además los pacientes refieren sensación de saciedad precoz además de pérdida de apetito.

Se cree que el mecanismo responsable de la anorexia es debido a la acción de factores tumorales segregados por el propio tumor que actúan a nivel de los receptores hipotalámicos y producen un incremento de la actividad serotoninérgica en el tejido cerebral. Citoquinas proinflamatorias como TNF-alfa, también contribuyen a la misma.

Hay que distinguir la anorexia de origen tumoral de la falta de ingesta provocada por aversiones alimentarias, alteraciones del gusto o del olfato o la falta de apetito derivados del tratamiento ya sea quirúrgico o de quimio y/o radioterapia o del estado emocional del paciente por hacer frente al diagnóstico y a las consecuencias del tratamiento.

Caquexia. Alteraciones metabólicas

La caquexia tumoral es un síndrome sistémico en el que intervienen distintos factores y que llevan a desnutrición energético-proteica. En algunos casos, puede llegar a ser grave.

Puede ser el primer síntoma de la enfermedad, otras veces indica que el proceso canceroso está activo y es habitual en los pacientes en la fase terminal.

La tríada clásica con la que se manifiesta es astenia, anorexia, pérdida de peso/masa muscular que, a su vez, aumentan la astenia. Además pueden haber otros síntomas satélites como la sensación de plenitud gástrica con saciedad precoz, alteración del gusto, náuseas, vómitos, entre otros menos frecuentes.

La pérdida de peso se ve favorecida, además, por la disminución de la ingesta debida a la anorexia y al aumento del gasto energético en reposo que aparece en algunos tumores.

$$\% \text{ pérdida de peso} = (\text{peso habitual} - \text{peso actual}) \times 100 / \text{Peso habitual}.$$

Mecanismos de caquexia

La caquexia se caracteriza por alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos. A continuación, explicamos someramente cuáles son estas alteraciones.

Metabolismo de carbohidratos

En el paciente oncológico es característica la resistencia a la insulina, es decir hay una dificultad en la utilización de la glucosa por los tejidos, especialmente por el músculo. La consecuencia es un incremento de la glucosa circulante, que es utilizada como sustrato energético por el tumor. También favorece el incremento de glucosa circulante la neoglucogénesis hepática, que será mayor en situaciones de ayuno. Esta neoglucogénesis tiene como sustratos los aminoácidos liberados en la degradación muscular y el glicerol producido por la hidrólisis de los triglicéridos a nivel del tejido adiposo.

La utilización de glucosa por el tumor libera lactato que vuelve al hígado como sustrato para la síntesis de glucosa, mediante el ciclo de Cori, en el cual se precisa gran cantidad de energía.

Metabolismo de proteínas

Hay un aumento del recambio proteico. Aumenta la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, a partir de aminoácidos procedentes de la degradación muscular. Es de resaltar un aumento elevado del consumo de glutamina en la proliferación celular tumoral que conlleva a una depleción de la misma en el huésped, disminuyendo su disponibilidad para aquellos tejidos como la mucosa intestinal y el sistema inmune, que la utilizan como nutriente preferente.

Metabolismo de los lípidos

A nivel del tejido adiposo es de resaltar un aumento de la lipólisis y una disminución de la lipogénesis, con la consiguiente pérdida de tejido adiposo. La consecuencia es un aumento de ácidos grasos libres en sangre. Por otra parte la inhibición de la lipoproteinlipasa condiciona un aumento de los niveles de triglicéridos en sangre.

Mediadores de la caquexia cancerosa

Se trata de sustancias segregadas por el tumor o por el huésped en respuesta a la agresión.

Las citoquinas proinflamatorias que están aumentadas en el cáncer están segregadas por los linfocitos y macrófagos en respuesta a la agresión, aunque también las puede producir el propio tumor. Son: TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa), las interleuquinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6) e interferón-gamma. En trabajos experimentales se ha demostrado como su administración reproduce la misma sintomatología de la caquexia tumoral: anorexia, pérdida de peso, pérdida de masa muscular y pérdida de masa grasa.

Por parte del huésped éste responde a la agresión sintetizando glucocorticoides, glucagón y catecolamina. Todas ellas estimulan la degradación muscular e intervienen en el metabolismo de la glucosa, las dos primeras aumentando la resistencia a la insulina y las catecolaminas disminuyen su secreción.

El tumor también segrega sustancias caquectizantes que actúan a nivel del tejido adiposo y muscular, contribuyendo a cerrar el círculo. El factor lipomovilizador (LMF) actúa a nivel del tejido adiposo, induciendo un aumento de la lipólisis. A nivel del tejido muscular actúa el factor inductor de la proteólisis (PIF).

Valoración nutricional

La intervención nutricional ha de ser precoz y debe considerarse como parte integral en el tratamiento del paciente oncológico. Debemos actuar lo más enérgicamente posible sobre la caquexia tumoral ya que está demostrado que induce un aumento de la morbilidad y de la mortalidad, así como un deterioro de la calidad de vida.

En estos momentos está obsoleto y no cabe plantearse si el tratamiento nutricional puede facilitar el crecimiento tumoral. Está comprobado que un buen soporte nutricional es imprescindible para una buena evolución de la enfermedad y su tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1.

VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA GENERADA POR EL PACIENTE	
Por favor, conteste el siguiente formulario escribiendo los datos que se le piden o señalando la opción correcta, cuando se le ofrecen varias.	
Nombre y apellidos	Edad años Fecha / /
Peso actual kg	DIFICULTADES PARA ALIMENTARSE: ☐ SÍ ☐ NO
Peso hace 3 meses kg	
ALIMENTACIÓN respecto a hace 1 mes:	
☐ como más ☐ como igual ☐ como menos	
Tipos de alimentos:	
☐ dieta normal ☐ pocos sólidos ☐ sólo líquidos ☐ sólo preparados nutricionales ☐ muy poco	
ACTIVIDAD COTIDIANA en el último mes:	
☐ normal ☐ menor de lo habitual ☐ sin ganas de nada ☐ paso más de la mitad del día en cama o sentado	
Si la respuesta era SÍ, señale cuál/cuáles de los siguientes problemas presenta	
☐ falta de apetito ☐ ganas de vomitar ☐ vómitos ☐ estreñimiento ☐ diarrea ☐ olores desagradables ☐ los alimentos no tienen sabor ☐ sabores desagradables ☐ me siento lleno enseguida ☐ dificultad para tragar ☐ problemas dentales ☐ dolor ¿dónde? ☐ depresión ☐ problemas económicos	
MUCHAS GRACIAS. A PARTIR DE AQUÍ, LO COMPLETARÁ SU MÉDICO.	
ENFERMEDADES:	EXPLORACIÓN FÍSICA:
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO:	Pérdida de tejido adiposo:
OTROS TRATAMIENTOS:	☐ SÍ. Grado ☐ NO
ALBÚMINA antes de tratamiento oncológico:	Pérdida de masa muscular:
PREALBÚMINA tras el tratamiento oncológico:	☐ SÍ. Grado ☐ NO
..... g/dl	Edemas y/o ascitis:
..... mg/dl	☐ SÍ. Grado ☐ NO
	Úlceras por presión: ☐ SÍ ☐ NO
	Fiebre: ☐ SÍ ☐ NO

A todos los pacientes se les debe realizar una anamnesis nutricional básica, que nos permita valorar ingesta habitual, cambios en el peso: peso actual, peso habitual, pérdida de peso y tiempo en que se ha producido, determinación de parámetros nutricionales (albúmina, pre-albúmina) y en pacientes que están recibiendo tratamiento, aspectos relacionados con el mismo como la presencia, entre otros de náuseas, vómitos, alteraciones del gusto, diarreas, estreñimiento así como aversiones alimentarias.

Peso y pérdida de peso

Mediante dos medidas sencillas de obtener, como el peso y la talla, podemos calcular el IMC (Índice de Masa Corporal).

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$$

Se considera malnutrición cuando el IMC está por debajo de 18,5 Kg/m².

Además del peso y el IMC debemos considerar si el paciente ha perdido peso de forma involuntaria y en el tiempo en que se ha producido.

La pérdida de peso superior al 10% de forma involuntaria en un periodo de tiempo inferior a 6 meses es un criterio de malnutrición y tiene significado pronóstico en el paciente oncológico.

$$\text{Pérdida de peso (\%)} = (\text{peso habitual} - \text{peso actual}) \times 100 / \text{peso habitual}$$

Valoración general subjetiva-generada por el paciente

Es fundamental identificar lo antes posible aquellos pacientes que inician o tienen riesgo de desarrollar una desnutrición calórico-proteica.

Se está generalizando el uso de VGS-GP (Valoración Global Subjetiva generada por el paciente, Tabla 2) que fue aceptada por la *American Dietetic Association* en 2001, por su sencillez y especificidad.

Tabla 2.

VALORACIÓN GLOBAL			
Teniendo en cuenta el formulario, señale lo que corresponda a cada dato clínico para realizar la evaluación final:			
Dato clínico	A	B	C
Pérdida de peso	<5%	5-10%	>10%
Alimentación	Normal	deterioro leve-moderado	deterioro grave
Impedimentos para ingesta	NO	leves-moderados	graves
Deterioro de actividad	NO	leve-moderado	grave
Edad	≤65	>65	>65
Úlceras por presión	NO	NO	SÍ
Fiebre / corticoides	NO	leve / moderada	elevada
Tratamiento antineoplásico	bajo riesgo	medio riesgo	alto riesgo
Pérdida adiposa	NO	leve / moderada	elevada
Pérdida muscular	NO	leve / moderada	elevada
Edemas / ascitis	NO	leve / moderados	importantes
Albúmina (previa al tratamiento)	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Prealbúmina (tras el tratamiento)	>18	15-18	<15
VALORACIÓN GLOBAL,			
☐ A: buen estado nutricional			
☐ B: malnutrición moderada o riesgo de malnutrición			
☐ C: malnutrición grave			

La VGS-GP consta de dos partes, una que rellena el paciente y otra que completa el especialista y que tiene en cuenta además de parámetros nutricionales básicos, el tipo de tratamiento que recibe el paciente.

De esta manera nos permite de una manera sencilla, clasificar a los pacientes en tres categorías:

- A. Bien nutridos.
- B. Desnutrición moderada.
- C. Desnutrición severa.

Intervención nutricional

Recomendaciones nutricionales generales

Las líneas básicas del tratamiento nutricional en el paciente oncológico no difieren del modelo de dieta equilibrada para una persona sana, propuesta por la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada, incrementando la cantidad de proteínas, que al mismo tiempo repercutirán en un aumento del aporte calórico.

Se aconsejará una dieta lo más variada posible y cocinada de manera sencilla para evitar la sensación de plenitud y facilitar la digestibilidad de los alimentos.

La comida se repartirá en 5-6 veces al día (desayuno, media mañana, comida, merienda, cena y resopón), sobre todo en los pacientes que tengan menos apetito y les cueste realizar raciones completas en las comidas principales (desayuno, comida y cena).

En cada comida se intentará que hayan 2-3 alimentos distintos, y que uno de ellos contenga proteínas (Tabla 3).

Tabla 3. Alimentos que aportan proteínas.

Leche y derivados
Bebidas de arroz, avena, etc.
Cereales*
Pasta
Arroz*
Legumbres (lentejas, garbanzos, judías blancas)
Frutos secos
Pescado
Clara de huevo
Carnes blancas/de aves
Carnes rojas

*especialmente integrales

Se aprovechará la hora del día que el paciente tenga más apetito para hacer la comida más completa, en muchos pacientes suele ser el desayuno o la comida.

Se prepararán raciones pequeñas, variadas y atractivas no sólo a nivel de paladar sino que juega un papel muy importante la presentación, por esto se cuidará que sea atractiva y llamativa.

Se evitará antes del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia dar los alimentos “preferidos” del paciente, dada la posibilidad de que ésta, si ocasiona náuseas y vómitos, produzca un rechazo a los mismos.

En ocasiones, y de manera transitoria, deberá modificarse la textura de los alimentos, escogiendo los de consistencia más blanda o incluso recurriendo a los triturados, para poder facilitar la ingesta adecuada, sobre todo del pescado y la carne, que suelen ser los alimentos rechazados con mayor frecuencia.

En caso de alteración del gusto es aconsejable no abusar de especias ya que pueden potenciar el sabor y aumentar la intolerancia. Así mismo se servirán a temperatura ambiente ya que los alimentos calientes desprenden mayor aroma y más penetrante. Así mismo se reducirá el uso de la sal y se evitarán aquellos alimentos ácidos o amargos.

Sin olvidar las posibles enfermedades metabólicas que presentase el paciente previas al diagnóstico del cáncer, creemos que es bueno permitir pequeñas licencias y no hacer una dieta demasiado restrictiva en azúcares y grasas, a fin de buscar un equilibrio entre la dieta adecuada por sus antecedentes y una alimentación adecuada desde un punto de vista calórico-proteico. Además estas “licencias” en muchas ocasiones permiten que el paciente recupere el gusto por la comida y le resulte más agradable sentarse a la mesa, evitando la sensación de aburrimiento. Compartir la comida con el resto de la familia también favorecerá una mayor ingesta.

En cuanto a las bebidas, deberá individualizarse la tolerancia de las mismas (ej.: se evitarán las bebidas carbonatadas o con contenido alcohólico en pacientes con mucositis) y la conveniencia de tomarlas o no (ej: un vaso de vino puede ayudar a mejorar el apetito tras terminar el tratamiento).

Estas recomendaciones generales se modificarán convenientemente en situaciones de náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, dolor al deglutir (disfagia), etc... situaciones habituales y transitorias que presentan muchos pacientes durante el tratamiento con radio o quimioterapia.

Alimentación básica adaptada (ABA)

Cuando las medidas anteriores no son suficientes para conseguir una ingesta adecuada por parte del paciente, deberemos pasar a un eslabón superior, lo que llamamos ABA (Tabla 4).

Tabla 4. Alimentación básica adaptada

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Dietas trituradas de alto valor nutricional
Preparados comerciales instantáneos, deshidratados 2. Moduladores de la textura
Espesantes
Agua gelificada
Gelificantes 3. Enriquecedores de la dieta. Módulos de nutrientes
Proteínas
Carbohidratos
Fibra
Grasas (MCT/LCT)
Vitaminas
Minerales
Oligoelementos |
|---|

La ABA es una alimentación modificada en la textura, de fácil preparación y valor nutricional determinado. Consiste en modificar las texturas ya sea mediante dietas trituradas o modificando la textura de los líquidos y/o añadiendo módulos que aporten un nutriente en concreto.

Dietas trituradas

Triturar los alimentos para facilitar la ingesta de los pacientes es una práctica habitual. Los alimentos que al paciente oncológico le suelen costar más de tomar son las proteínas de origen animal, sobre todo las carnes rojas. Es por ello que la tendencia natural de los familiares es a triturarla, no obstante es difícil de aportar mediante los alimentos convencionales un adecuado aporte calórico-proteico ya que en muchas ocasiones debemos añadir mucho líquido para que el triturado sea bien aceptado, con lo cual queda muy diluido y la cantidad de alimento que contiene es menor de la que desearíamos.

En el momento actual existen preparados comerciales ricos y controlados en cuanto al contenido nutricional, tipo purés instantáneos o liofilizados, que se reconstituyen con facilidad con agua o caldo. Los más utilizados son los que aportan proteínas de alto valor biológico (carne, pescado, huevo), es decir, utilizados para una comida o cena. También los hay para el desayuno, pero creemos que tanto a esa hora como en la merienda, podemos utilizar otros productos como batidos, papillas, derivados lácteos, cereales, etc. preparados de manera tradicional.

Moduladores de la textura

El agua es el líquido que cuesta más de deglutir y el que produce más dolor. Cuando el paciente tenga dificultad para la ingesta de agua o cualquier otro líquido, en la mayoría de los casos por dolor a raíz de una mucositis tras recibir tratamiento con quimioterapia o radioterapia sobre mediastino, esófago, aunque puede ser por otras causas, recurriremos a ofrecerle líquidos algo más “espesos”: disponemos en el mercado de espesantes, aguas gelificadas o gelificantes. Cualquiera de ellos nos permitirá facilitar la ingesta, disminuir el dolor y ayudar al paciente a mantener un adecuado estado de hidratación.

Enriquecedores de la dieta

Los enriquecedores de la dieta, son módulos de uno o más nutrientes, que añadidos a la alimentación convencional permite mejorar (“enriquecer”) sus características nutricionales.

Los más utilizados son los módulos de proteínas, pues tal como ya hemos manifestado reiteradamente son los alimentos más rechazados por el paciente.

Suplementos nutricionales

Cuando las recomendaciones anteriores no sean suficientes para que el paciente realice una ingesta calórico-proteica adecuada, el médico responsable del paciente es posible que indique la necesidad de recurrir a suplementos nutricionales comerciales. Estos suplementos podemos calificarlos como de “mini” dietas equilibradas que contienen hidratos de carbono, grasa, proteínas, vitaminas y minerales. En este momento a parte de los convencionales o generales, es decir, que van bien para todos los pacientes afectados o no de cáncer, disponemos de suplementos específicos para el paciente oncológico, ya que van enriquecidos con EPA (ac. eicosapentanoico).

El EPA es un ácido graso poliinsaturado de la serie omega-3, presente en el aceite de pescado. Su interés como suplemento enteral en los pacientes con cáncer, es porque a nivel experimental era capaz de inhibir la destrucción del tejido muscular en ratas con caquexia tumoral. En la práctica clínica los resultados no son tan concluyentes pero sí se ha observado que la dosis de 2 g de EPA al día, representa un aumento ponderal, mejora la caquexia, la resistencia a la insulina y la calidad de vida.

La ingesta recomendada es de dos frascos al día que aportan un total de 2 g/día.

Los suplementos nutricionales, suelen producir sensación de plenitud, por ello, es conveniente que se tomen entre horas, repartidos a lo largo del día para que no resten apetito a las comidas principales.

Igual que en la comida convencional es importante también cuidar su presentación para favorecer la aceptación. Podemos presentarlos en una copa de cristal con una caña, trocearles algunas frutas naturales o en almíbar, saborizarlos con canela, vainilla, chocolate... según el sabor de los mismos. Acompañarlos con unas galletitas, servirlos fríos o con un poco de hielo triturado, es decir de la manera que pensemos que se pueden aceptar mejor.

Actuación específica en pacientes con metástasis óseas

La diseminación del tumor de cualquier localización al hueso da lugar a las metástasis óseas.

Los tumores primitivos que con mayor frecuencia dan metástasis óseas son el de próstata, mama, pulmón. A su vez los huesos más afectados son las vértebras, las costillas, la calota craneal, el fémur y la pelvis.

Que un paciente presente metástasis óseas indica en primer lugar que la enfermedad está en progresión, es decir no está estabilizada y ello hace pensar que, probablemente, el estado general del paciente estará afectado en mayor o menor medida.

Síntomas

Dolor

El síntoma principal de las metástasis óseas suele ser el dolor a nivel del hueso afectado.

Dentro de todas las causas comentadas anteriormente y que pueden interferir en la pérdida de apetito, no se nos escapa que el dolor es una más y de las más importantes ya que produce mala calidad de vida para el paciente. Por otra parte algunos de los analgésicos que se pueden prescribir para combatir el mismo, sobre todo los derivados mórficos pueden ocasionar náuseas o estreñimiento que repercuten en el disconfort del paciente.

Anemia

Según el grado de afectación de la médula ósea, puede aparecer anemia por falta de producción de glóbulos rojos. La anemia en sí misma ya puede provocar cansancio y debilidad. Sintomatología que se sumará a la ya presentada por el paciente por la situación de su enfermedad o del tratamiento al que decida someterse para el tratamiento de las metástasis, generalmente radioterapia.

Hipercalcemia

La destrucción del hueso puede conllevar la liberación de calcio y aumento del mismo en sangre. No es frecuente pero la sintomatología que puede ocasionar son: náuseas, sed, cansancio. El tratamiento de la hipercalcemia puede requerir tratamiento médico desde un punto de vista nutricional.

Actuación nutricional

La actuación nutricional general no variará de la expuesta anteriormente. Tanto la anemia como la hipercalcemia requerirán de tratamiento médico en la mayoría de ocasiones. Desde un punto de vista nutricional se evitarán alimentos ricos en calcio en especial la leche y sus derivados (quesos, especialmente curados, yogurt).

En caso de anemia intentaremos incrementar el aporte de alimentos ricos en hierro. La carne roja es rica en hierro pero a la vez es uno de los alimentos peor aceptados por el paciente oncológico.

En la Tabla siguiente hacemos una relación de alimentos ricos en hierro aparte de la carne roja.

Alimentos	Porción	Fe (mg)
Excelentes		
Morcilla	50 gramos	22,5
Yogurt entero para beber (con hierro)	1 litro	18,0
Hígado de cerdo	100 gramos	17,9
Leche entera (con hierro)	1 litro	15,0
Ostras	100 gramos	13,4
Leche en polvo (con hierro)	100 gramos	12,0
Hígado vacuno	100 gramos	6,3
Muy buenas		
Carne vacuna	100 gramos	3,2
Espinaca cocida	½ taza	3,2
Riñones vacunos	100 gramos	3,0
Pan de centeno	100 gramos	2,8
Camarones	100 gramos	2,4
Pan integral	100 gramos	2,3
Postre (reforzado con hierro)	100 gramos	2,25
Carne de ternera	100 gramos	2,0
Leche (normal)	1 litro	2,0

Papel de la fisioterapia en el paciente oncológico

Dr. Ricard Tutusaus Homs

Servei Universitari de Recerca en Fisioteràpia
Escola Universitària Gimbernat
(adscrita a la Universitat Autònoma de Barcelona)
Barcelona

Dra. Vanessa Bayo Tallón

Servei Universitari de Recerca en Fisioteràpia
Escola Universitària Gimbernat
(adscrita a la Universitat Autònoma de Barcelona)
Barcelona

Dr. M. Sánchez Padilla

Servei Universitari de Recerca en Fisioteràpia
Escola Universitària Gimbernat
(adscrita a la Universitat Autònoma de Barcelona)
Barcelona

Dr. J. Esquirol Causa

Centro Médico Teknon (Barcelona)

Objetivos generales de la fisioterapia en el paciente oncológico

La fisioterapia en pacientes oncológicos está indicada como tratamiento paliativo complementario al específico de la enfermedad de base, para minimizar en lo posible los efectos locales y generales de la neoplasia y de sus tratamientos, y para mejorar la calidad de vida del paciente en todos los estadios de su evolución.

La fisioterapia, resulta además de gran utilidad en todas las fases de la enfermedad oncológica, incluso en el enfermo avanzado o terminal, con el objetivo de dar soporte y confort sintomático en el paciente en estado crítico y para facilitar las adaptaciones necesarias en cada situación.

Los objetivos principales que nos planteamos, son el mantenimiento y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud del enfermo neoplásico, a través de terapias físicas encaminadas a:

- La estabilización o el incremento de la autonomía y la funcionalidad del paciente, a través de la readaptación de éste a su nueva situación y a la consecución de modificaciones en su estilo de vida y/o mediante el tratamiento específico de alteraciones que puedan producir disminución de su autonomía física, caídas o riesgo de lesiones cutáneas, musculares o articulares. La fatiga también es un importante síntoma en pacientes oncológicos que puede ser parcialmente paliada a través de la realización de técnicas de rehabilitación.
- La disminución del dolor, a través de la reducción de las alteraciones neuromusculares o contracturas musculares, adherencias fasciales, anquilosis articulares, o directamente a través del tratamiento de las posibles compresiones nerviosas debidas al propio tumor o a las metástasis.
- La reducción de enfermedades o complicaciones derivadas de la propia enfermedad oncológica, ya sean de origen musculoesquelético, neuropático, cutáneo o infeccioso.
- La prevención o paliación de secundarismos derivados de los tratamientos específicos, utilizados para la enfermedad principal (cirugía, radioterapia, quimioterapia, etc.) y de la inmovilidad que éstos pueden inducir a los pacientes, por las propias técnicas o por los efectos concomitantes sobre el paciente.

Los objetivos fisioterapéuticos van unidos generalmente a las preferencias y necesidades del paciente, y en ellos tiene una clara influencia la edad, la progresión de la enfermedad y las expectativas de recuperación.

La planificación del tratamiento acostumbra a incluir desde programas que combinen la seguridad y la protección del paciente en su entorno y su situación, hasta la maximización de su movilidad y fuerza muscular, o a la prevención de enfermedades intercurrentes derivadas de la patología principal y de su tratamiento.

Así, los objetivos concretos del tratamiento fisioterapéutico van desde el mantenimiento y la mejora de la independencia funcional y del estado físico y psicológico del paciente, a la reducción del dolor, de enfermedades asociadas o concomitantes en los pacientes en tratamiento oncológico, formando parte de un abordaje transdisciplinar y desde un punto de vista integral del paciente, atendiendo a todas sus necesidades biológicas, psicológicas y sociales.

Se integra al profesional de la fisioterapia desde una visión transversal de la atención a las personas enfermas, individualizando las indicaciones de tratamiento y los objetivos terapéuticos para cada uno de los casos de manera colegiada entre el equipo de profesionales sanitarios que atenderán al paciente.

Para llegar a los objetivos fisioterapéuticos planificados, suelen utilizarse múltiples técnicas de terapia física, desde las técnicas más conocidas de mesoterapia, a la realización de ejercicios físicos bajo supervisión, hasta técnicas de osteopatía, hidroterapia o terapias asistidas por animales.

Tumores primarios y fisioterapia

En relación al tumor primario, los objetivos en los distintos casos, dependerán de la localización del tumor primario en cada paciente, de las compresiones viscerales o neurológicas producidas por éste, de las complicaciones debidas a la invasión del propio tejido tumoral y de las intervenciones terapéuticas aplicadas.

Los objetivos básicos de la fisioterapia en este tipo de pacientes serán, generalmente:

- Mejora de la calidad de vida, independencia funcional y autonomía:
 - Mantenimiento de la movilidad en el paciente oncológico en general, evitar anquilosis y lesiones por presión, evitando el encamamiento prolongado y realizando cambios posturales, a su vez realizar movilizaciones articulares pasivas, activo-asistidas y activas (cinesiterapia), mantener la capacidad respiratoria para evitar sobreinfecciones y atelectasias y mejora de la astenia y la fatiga.
 - Lograr la máxima autonomía en el paciente evitando la atrofia muscular en los grupos musculares afectados mediante ejercicios de potenciación activos y/o con electroterapia.
 - Mantenimiento en lo posible o aumento de la capacidad respiratoria en tumores pulmonares mediante técnicas específicas de fisioterapia respiratoria (*clapping*, *triflow*, etc.).
 - Reeducación de la marcha y adaptación a la deambulación en tumores de EEII post cirugía (amputación), deambulación asistida con caminador, paralelas (en casos de miembro protésico) y uso de las extremidades superiores.
 - Movilización precoz post tratamiento en tumores abdominales y pélvicos. Evitar complicaciones (neumonías, úlceras por decúbito, íleo paralítico, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, etc.).
 - Rehabilitación precoz y readaptación tras tratamiento de tumores del sistema nervioso central.
- Reducción del dolor:
 - En tumores primitivos vertebrales y compresiones radicales, con el tratamiento mediante neuroestimulación de paresias, paraplejas, etc.
 - Reducción del dolor ocasionado por el propio tumor primitivo.
 - Reducción del dolor ocasionado por la inmovilidad y las anquilosis debidas al encamamiento por las consecuencias de la radioterapia, la quimioterapia y de la convalecencia post cirugía.
- Mejoría funcional del sistema linfático (drenaje linfático):
 - En especial y después de la cirugía por neoplasia mamaria, la fisioterapia juega un importante papel en la recuperación y mantenimiento de la funcionalidad del sistema linfático de la extremidad superior correspondiente al lado mastectomizado, al igual que al mantenimiento de su funcionalidad; el drenaje linfático manual post cirugía mamaria y la presoterapia son de extrema importancia en esta patología.
 - Después de la cirugía abdominal en tumores de órganos sólidos, en especial de tumores pélvicos, la fisioterapia puede jugar también un importante papel en la funcionalidad del sistema linfático para evitar edemas crónicos y úlceras cutáneas por presión debidas a la cirugía y al posterior encamamiento y a la frecuente pérdida de autonomía del paciente.

Metástasis y FT

En el caso del manejo de las consecuencias de las metástasis, los objetivos dependen de la localización de éstas, de las intervenciones terapéuticas aplicadas (cirugía, radioterapia, quimioterapia, etc.), de la existencia de fracturas en el caso de metástasis óseas y de las compresiones viscerales que las metástasis puedan producir.

- Calidad de vida, independencia funcional y autonomía:
 - Mantenimiento y mejoría de la capacidad respiratoria, en la medida de lo posible en metástasis pulmonares.

- Prevención de fracturas óseas en caso de metástasis óseas en miembros inferiores, a través de las adaptaciones necesarias de la marcha para reequilibrar el peso en la deambulación y en los cambios de posición, protección de las articulaciones relacionadas, fortalecimiento muscular y mantenimiento de la amplitud articular.
- Recuperación precoz de cualquier cirugía de columna o extremidades efectuada aplicando todas las técnicas específicas por zonas y cirugías efectuadas (osteosíntesis profilácticas, osteosíntesis por fractura, prótesis, amputaciones u otras).
- Reducción del dolor:
 - Derivado de la ocupación de espacio de las propias metástasis viscerales u óseas.
 - En especial de las metástasis vertebrales que causan compresiones neurológicas, radiculares y medulares, a través de la adquisición de patrones antiálgicos de movilidad y de posiciones antiálgicas, relajación de músculos dolorosos, ansiólisis, relajación de tejidos fibrosos subcutáneos, técnicas de relajación autoadministradas.
- Mejoría funcional del sistema linfático (drenaje linfático):
 - En metástasis abdominales o torácicas que afecten al sistema linfático, en los casos en que esté indicado, las técnicas de drenaje linfático serán útiles para el mantenimiento de la funcionalidad de la extremidad afectada, para la evitación en lo posible de la aparición de lesiones cutáneas, infecciones y para evitar la acumulación serosa en las estructuras afectadas.

Conclusiones

La fisioterapia juega un importante papel en el manejo de pacientes oncológicos, tanto para el tratamiento complementario o paliativo de tumores primarios como de metástasis óseas o viscerales.

Los objetivos básicos de la fisioterapia en pacientes oncológicos son: mantener o mejorar la calidad de vida del paciente potenciando especialmente la realización de las actividades de la vida diaria, manejo del dolor oncológico y llevar a cabo una correcta prevención de las disfunciones derivadas de la patología principal o de los tratamientos aplicados.

Podemos actuar en todas las etapas de la enfermedad oncológica, consiguiendo especiales beneficios con el inicio del tratamiento de forma precoz, mejorando la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Bibliografía

1. Sherry HS, Levy RN, Siffert RS. Metastatic disease of bone in Orthopedic Surgery. *Clin Orthop* 169, Sep 1982. 44-52.
2. Callstrom MR, Charboneau JW. Image-guided palliation of painful metastases using percutaneous ablation. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2007 Jun;10(2):120-31.
3. Waknine Y. RF Ablation Followed by Bone Cement Injection Relieves Pain, Achieves Tumor Necrosis in Bone Malignancies. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15:707-712.
4. Waknine Y. FDA Clears Radiofrequency Ablation System. Medscape Medical News © 2010 Medscape, LLC.
5. Peck P. Radiofrequency Ablation Effective for Pain Associated With Osteolytic Metastatic Lesions. RSNA 88th Scientific Assembly: Abstract 288VI-p. Presented Dec. 2, 2002.
6. Nelson R. SIR 2009: Novel Treatment Relieves Metastatic Bone Pain. Society of Interventional Radiology (SIR) 34th Annual Scientific Meeting: Abstract 36. Presented March 9, 2009.
7. Kerr M. Cryotherapy Highly Successful in Reducing Pain of Metastatic Tumors. Radiological Society of North America 93rd Scientific Assembly: Abstract VI31-13. Presented November 26, 2007.
8. Marcove RC, Searfoss RC, Whitmore WF, Grabstald H. Cryosurgery in the treatment of bone metastases from renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1977;(127):220-7.
9. Hachein-Bey L, Baisden JL, Lemke DM, Wong SJ, Ulmer JL, Cusick JF. Treating osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures with vertebroplasty and kyphoplasty. *J Palliat Med*. 2005 Oct;8(5):931-8.
10. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, Bastian L, Ashraf T, Vrionis F. Cancer Patient Fracture Evaluation (CAFE) Investigators. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):225-35. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70008-0. Epub 2011 Feb 16.
11. Bouza C, López-Cuadrado T, Cediél P, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Balloon kyphoplasty in malignant spinal fractures: a systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat Care*. 2009 Sep 9;8:12. doi: 10.1186/1472-684X-8-12.
12. Cardoso ER, Ashamalla H, Weng L, Mokhtar B, Ali S, Macedon M, Guirguis A. Percutaneous tumor curettage and interstitial delivery of samarium-153 coupled with kyphoplasty for treatment of vertebral metastases. *J Neurosurg Spine*. 2009 Apr;10(4):336-42. doi: 10.3171/2008.11.SPINE0856.
13. Ashamalla H, Cardoso E, Macedon M, Guirguis A, Weng L, Ali S, Mokhtar B, Ashamalla M, Panigrahi N. Phase I trial of vertebral intracavitary cement and samarium (VICS): novel technique for treatment of painful vertebral metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov 1;75(3):836-42. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.060. Epub 2009 Apr 11.
14. Schmidt R, Wenz F, Reis T, Bludau F, Obertacke U. Clinical feasibility of combined kyphoplasty and intraoperative radiation for spinal metastases. *Eur Spine J* (2011) 20 (Suppl 4):S465–S501 S473 S16.
15. Schmidt R, Wenz F, Reis T, Janik K, Bludau F, Obertacke U. Kyphoplasty and intra-operative radiotherapy, combination of kyphoplasty and intra-operative radiation for spinal metastases: technical feasibility of a novel approach. *Int Orthop*. 2012 Jun;36(6):1255-60. doi: 10.1007/s00264-011-1470-9. Epub 2012 Jan 22.
16. Schneider F, Greineck F, Clausen S, Mai S, Obertacke U, Reis T, Wenz F. Development of a novel method for intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for spinal metastases (Kypho-IORT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):1114-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1985. Epub 2010 Oct 8.

17. Wenz F, Schneider F, Neumaier C, Kraus-Tiefenbacher U, Reis T, Schmidt R, Obertacke U. Kypho-IORT- a novel approach of intraoperative radiotherapy during kyphoplasty for vertebral metastases. *Radiat Oncol*. 2010 Feb 11;5:11. doi: 10.1186/1748-717X-5-11.
18. Masala S, Roselli M, Manenti G, Mammucari M, Bartolucci DA, Simonetti G. Percutaneous cryoablation and vertebroplasty: a case report. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 May-Jun;31(3):669-72. Epub 2007 Nov 14.
19. Katonis P, Pasku D, Alpantaki K, Bano A, Tzanakakis G, Karantanas A. Treatment of pathologic spinal fractures with combined radiofrequency ablation and balloon kyphoplasty. *World J Surg Oncol*. 2009 Nov 16;7:90. doi: 10.1186/1477-7819-7-90.
20. Sandri A, Carbognin G, Regis D, Gaspari D, Calciolari C, Girardi V, Mansueto G, Bartolozzi P. Combined radiofrequency and kyphoplasty in painful osteolytic metastases to vertebral bodies. *Radiol Med*. 2010 Mar;115(2):261-71. doi: 10.1007/s11547-009-0431-5. Epub 2009 Aug 7.
21. Sherry HS, Levy RN, Siffert RS. Metastatic disease of bone in Orthopedic Surgery. *Clin Orthop* 169, Sep 1982. 44-52.
22. Douglass HO, Shulka SK, Mindell E. Treatment of pathological fractures of long bones excluding those due to breast cancer. *J Bone Joint Surg* 58A: 1055, 1976.
23. Dubosset G, Missenard G. Place de l'arteriographie dans certaines tumeurs des membres et du bassin ou du rachis. *Rev. Chir. Orthop* 1987, 73.
24. Merland JJ, Reizine D, Aymard D, Assouline E, Gelbert F, García E. Embolisation des tumeurs osseuses. *Rev. Chir. Orthop* 1987, 73.
25. Truumees E, Dodwad SN, Kazmierczak CD. Preoperative embolization in the treatment of spinal metastasis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010 Aug;18(8):449-53.
26. Wilkins RM, Sim FH. Lesions of the femur, in Sim FH. Diagnosis and management of metastatic bone disease. New York Raven Press, 1988. pp199-205.
27. Toliulis V, Kalesinskas RJ, Kiudelis M, Maleckas A, Griksas M. Surgical treatment of metastatic tumors of the femur. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(5):323-8.
28. Larsson S. Cement augmentation in fracture treatment. *Scandinavian Journal of Surgery* 95: 111–118, 2006.
29. Fidler MW. Anterior decompression and stabilisation of metastatic spinal fractures. *J Bone Joint Surg* 1986; 66b: 83-90.
30. Fidler MW. Posterior instrumentation of the spina: an experimental comparison of various techniques. *Spine* 1986; 11: 367-372.
31. Harrington UD. Anterior cord decompression and spinal stabilisation for patients with metastatic lesions of the spine. *J. Neurosurg* 1984; 61:107-117.
32. Malawer MM, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to bone, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer Principles and practice of oncology, ed. 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 2298-2316.
33. Scales JT, Wright KWJ. Major bone and joints replacements using custom implants, in Chao EYS, Irin IC (eds): Tumor Prosthesis for Bone and Joint Reconstruction, the design and application, Stuttgart, Thieme Verlag, 1983, pp 149-168.
34. Sim FH. Lesions of the pelvis and the hip, in Sim FH: Diagnosis and management of metastatic bone disease. New York Raven Press, 1988, pp 183-199.
35. Lane JM, Sculca TP, Zdan S. Treatment of pathological fractures of the hip by endoprosthetic replacement. *J Bone Joint Surg* 1980; 62A: 954-959.

36. Scales JT, Wright KWJ. Major bone and joints replacements using custom implants, *in* Chao EYS, Irin IC (eds): Tumor Prosthesis for Bone and Joint Reconstruction, the design and application, Stuttgart, Thieme Verlag, 1983, pp 149-168.
37. Sim FH. Lesions of the pelvis and the hip, *in* Sim FH. Diagnosis and management of metastatic bone disease. New York Raven Press, 1988, pp 183-199.
38. Veth RPH, Nielsen HKL, Oldhoff J *et al.* Megaprotheses in the treatment of primary malignant and metastatic tumors in the hip region. *J Surg Oncol* 1989; 40: 1214-1218.
39. Veth RPH, Nielsen HKL, Oldhoff J *et al.* Resection of tumors of the pelvis and proximal femur, *in* Yamamuro T (ed): New developments for limb salvage in musculoskeletal tumors. Tokyo, Springer Verlag 1989, pp 419-425.
40. Malawer MM, Marks A, Mc Chacney D. The effect of cryosurgery and PMMA in dogs with experimental bone defects, comparable to tumor defects. *Clin Orthop* 1988; 226; 299-310.
41. Malawer MM, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to bone, *in* DeVita VT, Hellman S. Rosenberg SA (eds): Cancer principles and practice of oncology, ed. 3. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 2298-2316.
42. Marcove RC, Miller TR. Treatment of primary and metastatic bone tumors by cryosurgery. *JAMA* 1969; 207: 1890.
43. Oesenburg HW, Oldhoff J. Cryosurgery in the treatment of tumors (Chirurgische mogelijkheden bij de behandeling van tumoren) . *NTvG* 1973; 117: 1296-1297.
44. Francis KC. The role of amputation in the treatment of metastatic bone cancer. *Clin Orthop* 1970, 73: 61-63.
45. Heini PF, Berlemann U. Bone substitutes in vertebroplasty. *Eur Spine J.* 2001 Oct;10 Suppl 2:S205-13.
46. Larsson S. Cement augmentation in fracture treatment. *Scand J Surg.* 2006;95(2):111-8.
47. Davies JP, Harris WH. Effect of hand mixing tobramycin on the fatigue strength of Simplex P. *J Biomed Mater Res.* 1991 Nov;25(11):1409-14.
48. Neut D, Hendriks JG, van Horn JR, Kowalski RS, van der Mei HC, Busscher HJ. Antimicrobial efficacy of gentamicin-loaded acrylic bone cements with fusidic acid or clindamycin added. *J Orthop Res.* 2006 Feb;24(2):291-9.
49. Persson C, Baleani M, Guandalini L, Tigani D, Viceconti M. Mechanical effects of the use of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *Acta Orthop.* 2006 Aug;77(4):617-21.
50. Fröschle G, Zieron JO, Carl UM, Beck-Bornholdt HP. Combined modality treatment of bone metastases: response of the rhabdomyosarcoma R1H of the rat to postoperative irradiation combined with local release of daunorubicin from acrylic cement. *Radiother Oncol.* 1998 Mar;46(3):317-20.
51. Rosa MA, Maccauro G, Sgambato A, Ardito R, Falcone G, De Santis V, Muratori F. Acrylic cement added with antiblastics in the treatment of bone metastases. Ultrastructural and in vitro analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2003 Jul;85(5):712-6.
52. Greco F, de Palma L, Specchia N, Jacobelli S, Gaggini C. Source: University of Ancona, School of Medicine, Italy. Polymethylmethacrylate-antiblastic drug compounds: an in vitro study assessing the cytotoxic effect in cancer cell lines-a new method for local chemotherapy of bone metastasis. *Orthopedics.* 1992 feb; 15 (2): 189-194.
53. Ashamalla H, Cardoso E, Macedon M, Guirguis A, Weng L, Ali S, Mokhtar B, Ashamalla M, Panigrahi N. Phase I trial of vertebral intracavitary cement and samarium (VICS): novel technique for treatment of painful vertebral metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Nov 1;75(3):836-42. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.060. Epub 2009 Apr 11.

54. Calvo-Fernández T, Parra J, Fernández-Gutiérrez M, Vázquez-Lasa B, López-Bravo A, Collía F, Pérez de la Cruz MA, San Román J. Biocompatibility of alendronate-loaded acrylic cement for vertebroplasty. *Eur Cell Mater*. 2010 Oct 5;20:260-73.
55. Handal JA, Frisch RF, Weaver WL, Williams EA, Dimatteo D. Method for the physical analysis of drug-bone cement composite. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Jun;459:105-9.
56. Levy RN, Lee C, Katz SG, Jacobs C. Mechanical effects of the incorporation of cancer chemotherapeutics agents in polymethylmethacrylate bone cement. Presented at the meeting of Assn. Bone Joint Surg., Lexington, Kentucky, april, 1981.
57. Mizrahi J, Solomon L, Kaufman B, Duggan JO. An experimental method for investigating load distribution in the cadaveric human hip. *J Bone Joint Surg*. 63B: 610, 1981.
58. Maccauro G, Cittadini A, Casarci M, Muratori F, De Angelis D, Piconi C, Rosa MA, Spadoni A, Braden M, Sgambato A. Methotrexate-added acrylic cement: biological and physical properties. *J Mater Sci Mater Med*. 2007 May;18(5):839-44. Epub 2007 Jan 4.
59. Savadkoobi DG, Sadeghipour P, Attarian H, Sardari S, Eslamifar A, Shokrgozar MA. Cytotoxic effect of drug eluted from polymethylmethacrylate on stromal giant-cell tumour cell: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 Jul; 90 (7):973-9.
60. Johnston RC. Acrylic bone cement: clinical development and current status in North America. *Orthop Clin North Am*. 2005 Jan;36(1):75-84, vii.
61. Krueger A, Bliemel C, Zettl R, Ruchholtz S. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. *Eur Spine J*. 2009 September; 18(9): 1257–1265. Published online 2009 July 4. doi: 10.1007/s00586-009-1073-y. PMID: PMC2899525.
62. Röllinghoff M, Siewe J, Eysel P, Delank KS. Pulmonary cement embolism after augmentation of pedicle screws with bone cement. *Acta Orthop Belg*. 2010 Apr;76(2):269-73.
63. Martínez-Quiñones JV, Aso-Escario J y Arregui-Calvo R. Servicio de Neurocirugía. Hospital MAZ. Zaragoza. Refuerzo vertebral percutáneo: vertebroplastia y cifoplastia. Procedimiento técnico. *Neurocirugía* 2005; 16: 427-440.
64. Hachein-Bey L, Baisden JL, Lemke DM, Wong SJ, Ulmer JL, Cusick JF. Treating osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures with vertebroplasty and kyphoplasty. *J Palliat Med*. 2005 Oct;8(5):931-8.
65. Lim SH, Kim H, Kim HK, Baek MJ. Multiple cardiac perforations and pulmonary embolism caused by cement leakage after percutaneous vertebroplasty. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Mar;33(3):510-2. Epub 2008 Jan 15.
66. Lim KJ, Yoon SZ, Jeon YS, Bahk JH, Kim CS, Lee JH, Ha JW. An intraatrial thrombus and pulmonary thromboembolism as a late complication of percutaneous vertebroplasty. *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):924-8.
67. Benneker LM, Krebs J, Boner V, Boger A, Hoerstrup S, Heini PF, Gisep A. *Eur Spine J*. 2010 Nov;19(11):1913-20. Epub 2010 Aug 21. Cardiovascular changes after PMMA vertebroplasty in sheep: the effect of bone marrow removal using pulsed jet-lavage.
68. Leidinger W, Hoffmann G, Meierhofer JN, Wölfel R. Reduction of severe cardiac complications during implantation of cemented total hip endoprostheses in femoral neck fractures. *Unfallchirurg*. 2002.Aug;105(8):675-9.
69. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, Johnston JO *et al*. Methylmetacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures. *J Bone Joint Surg*. (Am) 58-A n. 8 dec 1976 pag 1047-1054.
70. Bremner RA, Jelliffe AM. The manegement of phathological fracture of the major long bones from metastatic cancer. *J Bone Joint Surg*. 40-B 652-659 Nov 1958.
71. Harrington KD, Johnston JO, Turner, RH, Green DL. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1972, 54: 1665-1676.

72. Küntscher G. Practice of intramedullary nailing, pp 3-11. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, 1967.
73. Mc Ausland WR Jr, Wyman ET Jr. Management of metastatic pathological fractures. *Clin Orthop*. 73: 39-51. 1970.
74. Koskinen EVS, Nieminen, RA. Surgical treatment of metastatic pathological fractures of major long bones. *Acta Orthop scandinavica*. 44 539-549. 1973.
75. Muller ME. Osteotomy and plates in der Knochenchirurgie. *Langenbecks Arch. F. Klin. Chir*, 304: 933-936. 1963.
76. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, Johnston JO *et al*. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures. *J Bone Joint Surg. (Am)* 58-A n. 8 dec 1976 pag 1047-1054.
77. Dutka J, Sosin P, Libura M. Internal fixation with bone cement in reconstruction of bone defects due to bone metastasis. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2006 Dec 29;8(6):620-6.
78. Velas RK, Lawton GD, Snell WE. Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer. *Cancer* 1971, 28: 1350-1354.
79. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, Johnston JO, Dick HM, Gristina AG. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures: experience with three hundred and seventy-five cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 1976, 58: 1047-1055.
80. Harrington KD. The role of surgery in the management of pathologic fractures. *Orthop Clin. North Am*, Oct. 1977, 8:841-859.
81. Harrington KD, Johnston JO, Turner RH, Green DL. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1972, 54: 1665-1676.
82. Harrington KD. New trends in the management of lower extremity metastases. *Clin Orthop* 1982, 169: 53-61.
83. O'Keefe RJ, Terek RM. Oncología musculoesquelética. *En: Beaty JH Editor. Orthopaedic Knowledge Update 6 (Ed Español)*. Barcelona, Medical Trend SL, 2000: 23-51.
84. Swanson KC, Pritchard DJ, Sim FH. Surgical treatment of metastatic disease of the femur. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8: 56-65.
85. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V *et al*. Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 165-173.
86. Ferrández L. Tumores óseos. *En: Cáceres E et al Editores. Manual SECOT de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. Madrid, Editorial Médica Panamericana SA, 2003: 154-169.
87. Campanacci M, Ruggieri P. Metastases osseuses carcinomateuses. *En: Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Appareil locomoteur*. París: Elsevier, 1993: 14-030-H-10.
88. Habermann ET, López RA. Metastatic disease of bone and treatment of pathological fractures. *Orthop Clin North Am* 1989; 20: 469-486.
89. Cáceres E, Ruiz A, Del Pozo P, García A, Pomerol L. Diagnóstico y tratamiento de los tumores del raquis. *En: Ferrández L Editor. Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología 3*. Barcelona, Masson SA, 2002: 215-232.
90. Brown HK, Healey JH. Metastatic cancer to the bone. *En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S Editores. Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 2713-2729.
91. Ranatharathorn V, Powers WE, Temple HT. Palliation of bone metastases. *En: Pérez CA, Brady LW, Halperin EC, Schimdt-Ullrich RK Editores. Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 2385-2404.

92. Hortobagyi GN. Novel approaches to the management of bone metastases. *Semin Oncol* 2003; 30: 161-166.
93. Rankin W, GRill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia. *Cancer* 1997; 80: 1564-1571.
94. Guise TA. Parathyroid hormone-related protein and bone metastases. *Cancer* 1997; 80: 1572-1580.
95. Healey JH, Turnbull A, Miedema B, Lane JM. Acrometastases. *J Bone Jt Surg* 1986; 68A: 743-746.
96. Ferrández L, Ortíz EJ, Ramos L. Diagnóstico de los tumores óseos. En: Herrera A Editor. Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología 1. Barcelona, Masson SA, 2000: 99-121.
97. Choong P. Tratamiento del paciente con metástasis óseas por carcinoma de origen desconocido. En: Menéndez LR Editor. Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología: tumores osteomusculares. Barcelona, Medicina STM Editores, 2003: 343-350.
98. Kato K, Aoki J, Endo K. Utility of FDG-PET in differential diagnosis of benign and malignant fractures in acute to subacute phase. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 41-46.
99. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 1-29.
100. Frassika FJ, Frassica DA. Metástasis óseas humerales. *J Am Acad Orthop Surg* (Ed Esp); 2003; 2: 326-332.
101. Mayer M. L'immobilisation chirurgicale dans les métastases osseuses menacées ou compliquées de fracture. *La Revue du Practicien* 1966; 16: 3491-3499.
102. Fidler M. Incidence of fracture through metastases in long bones. *Acta Orthop Scand* 1981; 52: 623-627.
103. Harrington KD. Impending pathologic fractures from metastatic malignancy: evaluation and management. *Instr Course Lect* 1986; 35: 357-381.
104. Menck H, Schulze S, Larsen E. Metastasis size in pathologic femoral fractures. *Acta Orthop Scand* 1988; 59: 151-154.
105. Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 1989; 249: 256-264.
106. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. *Clin Orthop* 1995; 312: 120-135.
107. Weber KL, Lewis VO, Randall RL, Lee AK, Springfield D. An approach to the management of the patient with metastatic bone disease. *Instr Course Lect* 2004; 53: 663-676.
108. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol* 2004; 2: 205-213.
109. Berenson J, Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid. *Oncologist* 2004; 9: 319-329.
110. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Brit Med J* 2003; 327: 469-475.
111. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases: Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Eng J Med* 1996; 335: 1785-1791.
112. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Wonderling D, Normand C *et al*. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-176.

113. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA *et al.* American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-4057.
114. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cancer* 2004; 100: 2613-2621.
115. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L *et al.* Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-882.
116. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98:1735-1744.
117. Lacerna L, Hohneker J. Zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with breast cancer and other solid tumors. *Semin Oncol* 2003; 30: 150-160.
118. Body JJ, Greipp P, Coleman RE, Facon T, Geurs F, Femand JP *et al.* A phase I study of AMGN-0007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. *Cancer* 2003; 97: 887-892.
119. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490-495.
120. Papagelopoulos PJ. Tratamiento no quirúrgico de metástasis óseas por carcinoma. En: Menéndez LR Editor. Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología: tumores osteomusculares. Barcelona, Medicina STM Editores, 2003: 363-368.
121. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42: 620-633.
122. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M. Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. *Eur J Pain* 2002; 6: 323-330.
123. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893-899.
124. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468-1472.
125. Van Der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, Van Houwelingen H, Marijnen CA *et al.* Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 528-537.
126. Lane MD, Le HB, Lee S, Young C, Heran MK, Badii M, Clarkson PW, Munk PL. Combination radiofrequency ablation and cementoplasty for palliative treatment of painful neoplastic bone metastasis: experience with 53 treated lesions in 36 patients. *Skeletal Radiol.* 2010 Aug 5. [Epub ahead of print].
127. Sapkota BH, Hirsch AE, Yoo AJ, Hornicek FJ, Raskin KA, Rosenthal DI, Growney ML, Hirsch JA. Treatment of metastatic carcinoma to the hip with CT-guided percutaneous acetabuloplasty: report of four cases. *J Vasc Interv Radiol.* 2009 Apr;20(4):548-52. Epub 2008 Dec 27.
128. Maccauro G, Liuzza F, Scaramuzzo L, Milani A, Muratori F, Rossi B, Waide V, Logroscino G, Logroscino CA, Maffulli N. Department of Orthopaedics and Traumatology Catholic University, Agostino Gemelli Hospital - Rome, Italy. giuliomac@tiscali.it. Percutaneous acetabuloplasty for metastatic acetabular lesions. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 May 5;9:66. doi: 10.1186/1471-2474-9-66.

129. Jacofsky DJ, Papagelopoulos PJ, Sim FH. Advances and challenges in the surgical treatment of metastatic bone disease. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 Oct;(415 Suppl):S14-8.
130. Weill A, Kobaiter H, Chiras J. Acetabulum malignancies: technique and impact on pain of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Eur Radiol*. 1998;8(1):123-9.
131. Johnson JTH. Reconstruction of the pelvis ring following tumour resection. *J Bone And Joint Surg*, 60A, 747-751 Sept 1978.
132. Harris WH, Crothers OD. Autogenous bone grafting using the femoral head to correct severe acetabular deficiency for total hip replacement. In: "The Hip": Proceedings of the fourth open scientific meeting of the Hip Society, pp 161-185. St Louis. C.V Mosby 1976.
133. Johnson JTH. Reconstruction of the pelvis ring following tumour resection. *J Bone And Joint Surg*, 60A, 747-751 Sept 1978.
134. Scales JT. Massive bone and joint replacement involving the upper femur, acetabulum, and iliac bone. In "The Hip": Proceedings of the third Open scientific meeting of the Hip society, pp 245-275, St Louis, CV Mosby 1975.
135. Mirrahi J, Solomon L, Kaufman B, Duggan JO. An experimental method for investigating load distribution in the cadaveric human hip. *J Bone Joint Surg*. 63B: 610- 1981.
136. D'Antonio JA, Capello WN, Borden LS, Bargar WL, Bierbaum BF, Boettcher WG, Steinberg ME, Stulberg SD, Wedge JH. Classification and management of acetabular abnormalities in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;243:126-137.
137. Gustilo RB, Pasternak HS. Revision total hip arthroplasty with titanium ingrowth prosthesis and bone grafting for failed cemented femoral component loosening. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;235:111-119.
138. Harrington KD. The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. *J Bone Joint Surg*. 63A nº 4, april 1981 653-664.
139. Poingerfurst J, Marcote RC, Mille TR. Surgical treatment through metastases in the proximal femur. *J Bone Surg (Br)*, 1968, 50:743-756.
140. Sherry HS, Levy RN, Siffert RS. Metastatic disease of bone in orthopedic surgery. *Clin Orthop* 1982, 169: 44-52.
141. Poingerfurst J, Marcote RC, Mille TR. Surgical treatment through metastases in the proximal femur. *J Bone Surg (Br)* 1968, 50:743-756.
142. Parrish FF, Murray JA. Surgical treatment for secondary neoplastic fractures: a retrospective study of ninety-six patients. *J Bone Joint Surg (Am)* 1970, 52: 665-686.
143. Gitelis S, Sheinkop MB, Hammerberg K. The treatment of metastatic foci of the proximal femur: a retrospective review (abstract). *Orthop Trans* 1981, 5:428.
144. Habermann ET, Sachs R, Stern RE, Hirsh DM, Aderson WJ Jr. The pathology and treatment of metastatic disease of the femur. *Clin Orthop* 1982, 169;70-82.
145. Gitelis S, Sheinkop MB, Hammerberg K. The treatment of metastatic foci of the proximal femur: a retrospective review (abstract). *Orthop Trans* 1981, 5:428.
146. Harrington KD, Johnston JO, Turner RH, Green DL. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1972, 54: 1665-1676.
147. Sim FH, Daugherty TW, Ivins JC. The adjunctive use of methylmethacrylate in fixation of pathological fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1974, 56: 40-48.

148. Harrington KD, Johnston JO, Turner RH, Green DL. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1972, 54: 1665-1676.
149. Goutalier D, Delepine G. La presse medicale, 10 Juin 1989, n° 23.
150. Friedling JW, Magliato HJ. Subtrochanteric fractures. *Surg Gynecol Obstet* 1966, 122. 555-560.
151. Velasco RU, Comfort TH. Analysis of treatment problems in subtrochanteric fractures of the femur. *J Trauma* 1978, 18: 513-523.
152. Harrington KD, Johnston JO, Turner RH, Green DL. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1972, 54: 1665-1676.
153. Sim FH, Daugherty TW, Ivins JC. The adjunctive use of methylmethacrylate in fixation of pathological fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1974, 56, 40-48.
154. Sim, FH, Hartz, CR, Chao, EYS. Total hip arthroplasty for tumours of the hip. *Hip* 1976, 4: 246-259.
155. Sim FH. Diagnosis and management of metastatic bone disease. Ed. Raven Press 1988. 190-194.
156. Velas RK, Lawton GD, Snell WE. Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer. *Cancer* 1971, 28: 1350-1354.
157. Cheng DS, Seitz CB, Eyre HJ. Nonoperative management of femoral, humeral, and acetabular metastases in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1980, 45: 1533-1537.
158. Habermann ET, Sachs R, Stern RE, Hirsh DM, Aderson WJ Jr. The pathology and treatment of metastatic disease of the femur. *Clin Orthop* 1982, 169;70-82.
159. Mc Ausland WR Jr, Wyman ET Jr. Management of metastatic pathological fractures. *Clin Orthop*. 1970 73: 39-51.
160. Woo SL, Akeson WH, Coutts RD, Rutherford L, Doty D, Jemmott GF, Amiel D. A comparison of cortical bone atrophy secondary to fixation with plates with large differences in bending stiffness. *J Bone Joint Surg Am*, 1976 Mar;58(2):190-5.
161. Albright JA, Gillespie TE, Butaud TR. Treatment of bone metastases. *Semin Oncol* 1980, 7: 418-434.
162. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, Johnston JO, Diok HM, Gristina AG. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures. Experience with three hundred and seventy-five cases. *J Bone Joint Surg Am* 1976 Dec;58(8):1047-55.
163. Harrington KD. The role of surgery in the management of pathologic fractures. *Orthop Clin North Am* Oct. 1977. 8:841-859.
164. Wilkins RM, Sim FH. Lesions of the femur, in: Sim FH. Diagnosis and management of metastatic bone disease. New York Raven Press, 1988. pp199-205. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 80:636-47 (1998).
165. Kawai A, Muschler GF, Lane JM, Otis JC, Healey JH. Prosthetic knee replacement after resection of a malignant tumor of the distal part of the femur. Medium to long-term results. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 May;80(5):636-47.
166. Bouma WH, Cech M. The surgical treatment of pathologic and impending fractures of the long bones. *J Trauma* 1980, 20: 1043-1045.
167. Onuba O. Pathological fracture of the right tibia, an unusual presentation of endometrial carcinoma: a case report. *Injury* 1983, 14 14: 541-545.

168. Wendt D, Kvale P. Metastatic bronchogenic carcinoma simulating osteoarthritis. *Henry Ford Hosp Med J* 1985, 33: 39-40.
169. Sim FH, Ivins JC, Pritchard DJ. Management of pathological fractures at the Mayo Clinic. *Ital J Orthop traumatol* 1975, Suppl. 1 185-195.
170. Sim FH. Pathologic fractures. *Orthop Surg* 1982. Update series, 2: lesson 14, pp. 1-7.
171. Velas RK, Lawton GD, Snell WE. Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer. *Cancer* 1971, 28: 1350-1354.
172. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, Johnston JO, Dick HM, Gristina AG. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures: experience with three hundred and seventy-five cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 1976 58: 1047-1055.
173. Harrington KD. The role of surgery in the management of pathologic fractures. *Orthop Clin North Am* Oct. 1977, 8:841-859.
174. Harrington KD, Johnston JO, Turner RH, Green, DL. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. *J. Bone Joint Surg (Am)* 1972, 54: 1665-1676.
175. Harrington KD. New trends in the management of lower extremity metastases. *Clin Orthop*. 1982; 169: 53-61.
176. Onuba O. Pathological fracture of the right tibia, an unusual presentation of endometrial carcinoma: a case report. *Injury* 1983, 14 14: 541-545.
177. Sin FH, Ivins JC, Pritchard DJ. Management of pathological fractures at the Mayo Clinic. *Ital J Orthop Traumatol*. 1975, Suppl. 1 185-195.
178. Alden KJ, Weber KL, Hungerford MW. Periprosthetic thyroid metastases after total knee arthroplasty: a report of two cases and review of the literature. *J Surg Orthop Adv*. 2007 Fall;16(3):148-52.
179. Francis KC. The role of amputation in the treatment of metastatic bone cancer. *Clin Orthop Relat Res*, 1970 Nov-Dec;73:61-3.
180. Beauchamp CP, Sim, FH. Lesions of the tibia in: Sim FH: Diagnosis and management of metastatic bone disease. New York Raven Press, 1988. pp 207-212.
181. Vargas Vázquez R (Hospital Ángeles Querétaro). Uso de prótesis después de resección de tumor de células gigantes en rodilla. *Acta Ortopédica Mexicana* 2010; 24(3): May.-Jun: 151-158-151.
182. Biau D, Faure F, Katsahian S, Jeanrot C, Tomeno B, Philippe Anract. Survival of Total Knee Replacement with a Megaprosthesis After Bone Tumor Resection. *J Bone Joint Surg Am*, 2006;88:1285-1293. doi:10.2106/JBJS.E.00553.
183. Gilbert NF, Yasko AW, Oates SD, Lewis VO, Cannon CP, Lin PP. Allograft-Prosthetic Composite Reconstruction of the Proximal Part of the Tibia. An Analysis of the Early Results. *J Bone Joint Surg Am*, July 1, 2009; 91(7): 1646 - 1656.
184. Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Endoprosthetic Reconstruction for the Treatment of Musculoskeletal Tumors of the Appendicular Skeleton and Pelvis. *J. Bone Joint Surg. Am.*, June 1, 2008; 90(6): 1265 - 1271.
185. Velas RK, Lawton GD, Snell WE. Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer. *Cancer* 1971, 28: 1350-1354.
186. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, Johnston JO, Dick HM, Gristina AG. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures: experience with three hundred and seventy-five cases. *J Bone Joint Surg. (Am)* 1976, 58: 1047-1055.

187. Harrington KD. The role of surgery in the management of pathologic fractures. *Orthop. Clin. North Am.* Oct. 1977, 8:841-859.
188. Harrington KD, Johnston JO, Turner RH, Green DL. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. *J. Bone Joint Surg (Am)* 1972, 54: 1665-1676.
189. Harrington KD. New trends in the management of lower extremity metastases. *Clin Orthop.* 1982, 169: 53-61.
190. Blake DD. Radiation treatment of metastatic bone disease. *Clin Orthop.* 1970, 73:89-100.
191. Lewallen RP, Pritchard DJ, Sim FH. Treatment of pathologic fractures or impending fractures of the humerus with Rush rods and methylmethacrylate: experience with 55 cases in 54 patients, 1968-1977. *Clin. Orthop.* 1982, 166: 193-198.
192. Rose PS, Buchowski JM. Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:37-48.
193. Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surgery (Br)* 2010;92-B:1054-60.
194. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001;26:298-306.
195. Walker MP, Yaszemski MJ, Kim CW, Talac R, Currier BL. Metastatic disease of the spine: Evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2003;[415S]:S165-S175).
196. Tokuhashi Y, Matsuzaki B, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005;30:2186-2191.
197. Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary bone tumours of the spine: Terminology and surgical staging, *Spine (Phila Pa 1976)*1997;22(9):1036-1044.
198. Gerszten P, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease. What are the options, indications and outcomes. *Spine* 2009;34:S78-S92.
199. Wong W, Mathis LM. Vertebroplasty and kyphoplasty: techniques for avoiding complications and pitfalls. *Neurosurg Focus* 2005;18(3):e2.
200. Fourney DR, Schomer DF, Nader R *et al.* Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003;98(1 suppl):21-30.
201. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001, 27:165-176.
202. Saad F, Gleason DM, Murray R *et al.* Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:879-882.
203. Major PP, Cook R. Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical end-points. *Am J Clin Oncol* 2002, 25(Suppl 1):S10-S18.
204. Saad F, Lipton A, Cook R *et al.* Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007, 110:1860-1867.
205. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *The Oncologist* 2004, 9(Suppl 4):3-13.
206. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC *et al.* American Society of Clinical Oncology executive summary of the Clinical Practice Guideline Update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29:1221-1227.

207. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005, 4:31-37.
208. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004, 100:2613-2621.
209. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003, 98:962-969.
210. Saad F, Adachi JD, Brown JP *et al.* Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008, 26:5465-5476.
211. Coleman RE, Body JJ, Gralow JR *et al.* Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2008, 34(Suppl 1):S31-S42.
212. Hadji P, Body JJ, Aapro MS *et al.* Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008, 19:1407-1416.
213. Reid DM, Doughty J, Eastell R *et al.* Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008, 34(Suppl 1):S3-S18.
214. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G *et al.* Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008, 9:840-849.
215. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2008, 34:453-475.
216. Brufsky AM. Bone health issues in women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2008, 10:18-26.
217. Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer* 2007, 96:1796-1801.
218. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L *et al.* Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996, 335:1785-1791.
219. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN *et al.* Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999, 17:846-854.
220. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W *et al.* Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009, 360:679-691.
221. Eidtmann H, Bundred N, de Boer R *et al.* The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST. 31st SABCS 2008, Abst #44.
222. Holen I, Coleman RE. Bisphosphonates as treatment of bone metastases. *Curr Pharm Des* 2010, 16:1262-1271.
223. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003, 98:1735-1744.
224. Saad F, Chen YM, Gleason DM *et al.* Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2007, 5:390-396.

225. Saad F, Hirsh V, Rosen L *et al.* Continuing benefit of zoledronic acid in patients with bone lesions from multiple myeloma, breast cancer, or prostate cancer who are at high risk for skeletal complications (poster). Presented at VI International Meeting on Cancer Induced Bone Disease; December 10-14, 2006; San Antonio, Texas; Abst #130.
226. Mangiapane S, Hoer A, Gothe H *et al.* Higher persistency with *i.v.* bisphosphonates in patients with bone metastasis. *J Clin Oncol* 2006, 24(Suppl):698s. Abst #18623.
227. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M *et al.* Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004, 90:1133-1137.
228. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006, 17:897-907.
229. Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *The Oncologist* 2004, 9(Suppl 4):28-37.
230. Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing clinical benefits of bisphosphonates in cancer patients with bone metastases. *The Oncologist* 2010, 15:1147-1158.
231. Hoff AO, Toth BB, Altundag K *et al.* Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008, 23:826-836.
232. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T *et al.* Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *The Oncologist* 2008, 13:911-920.
233. King AE, and Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008, 28:667-677.
234. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T *et al.* Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009, 20:137-145.
235. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 2001, 92:460-470.
236. Roodman GD. Mechanisms of bone metastases. *N Engl J Med* 2004, 350:1655-1664.
237. Body JJ, Facon T, Coleman RE *et al.* A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006, 12:1221-1228.
238. Fizazi K, Lipton A, Mariette X *et al.* Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009, 27:1564-1571.
239. Lipton A, Steger GG, Figueroa J *et al.* Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007, 25:4431-4437.
240. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ *et al.* Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010, 28:5132-5139.
241. Henry DH, Costa L, Goldwasser F *et al.* Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011, 29:1125-1132.
242. Fizazi K, Carducci M, Smith M *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011, 377: 813-22.

243. Kaplan M. Hypercalcemia of malignancy. *In*: Yarbro CH, Wudjick D, Gobel BH, eds. *Cancer Nursing: Principles and Practice*. 7th ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers, 2010, pp 939-63.
244. Stewart AF, Vignery A, Silverglate A, Ravin ND, LiVolsi V, Broadus AE *et al*. Quantitative bone histomorphometry in humoral hypercalcemia of malignancy: uncoupling of bone cell activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(2):219-27.
245. Mundy GR, Martin TJ. The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 31 (12): 1247-77, 1982.
246. Broadus AE, Mangin M, Ikeda K *et al*. Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 319 (9): 556-63, 1988.
247. Simpson EL, Mundy GR, De Souza SM *et al*. Absence of parathyroid messenger RNA in nonparathyroid tumors associated with hypercalcemia. *N Engl J Med* 309:325-330, 1983.
248. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH *et al*. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 237:894-899, 1987.
249. Broadus AE, Mangin M, Ikeda K *et al*. Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 319 (9): 556-63, 1988.
250. Horiuchi N, Caulfield MP, Fisher JE *et al*. Similarity of synthetic peptide from human tumor to parathyroid hormone in vivo and in vitro. *Science* 238 (4833): 1566-8, 1987.
251. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE *et al*. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 237 (4817): 893-6, 1987.
252. Knecht TP, Behling CA, Burton DW *et al*. The humoral hypercalcemia of benignancy: a newly appreciated syndrome. *Am J Clin Pathol* 105:487-493, 1996.
253. Bouizar Z, Spyrtos F, Deytieu S *et al*. Polymerase chain reaction analysis of parathyroid hormone-related protein gene expression in breast cancer patients and occurrence of bone metastases. *Cancer Res* 53:5076-5081, 1993.
254. Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-RP in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* 73:2223-2228, 1994.
255. Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcemia. *Lancet* 341:1611-1615, 1993.
256. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E *et al*. Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1268-1274, 1994.
257. Shigeno H, Yamamoto I, Dokoh S *et al*. Identification of 1,24(R)-dihydroxyvitamin D(3)-like bone-resorbing lipid in a patient with cancer-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 61:761-766, 1985.
258. Dodwell DJ. Malignant bone resorption: cellular and biochemical mechanisms. *Ann Oncol* 3 (4): 257-67, 1992.
259. Coleman RE. Bisphosphonate treatment of bone metastases and hypercalcemia of malignancy. *Oncology (Huntingt)* 5 (8): 55-60; discussion 60-2, 65, 1991.
260. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 6(suppl 2):S51-S55, 1991.
261. Schmidt-Gayk H, Haerdt H. Differential diagnosis of hypercalcemia: laboratory assessment. *Rec Res Cancer Res* 137:122-128, 1994.
262. Nussbaum SR, Potts JT Jr. Immunoassays for parathyroid hormone 1-84 in the diagnosis of hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 6(suppl 2):S43-S50, 1991.

263. Beers MH, Berkow R, eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories, 1999.
264. Bajorunas DR. Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17 (2 Suppl 5): 16-25, 1990.
265. Martínez-Amores B, Martínez A, Navarro F *et al.* Protocolo Diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el paciente oncológico. *Medicine*. 2009;10(26):1774-6.
266. Kacprowicz RF, Lloyd JD. Electrolyte complications of malignancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(2):257-69.
267. Farias ML. Hypercalcemia of malignancy: clinical features, diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Oct; 49(5):816-24. Epub 2006 Jan 23.
268. Beers MH, Berkow R, eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories, 1999.
269. Bajorunas DR. Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17 (2 Suppl 5): 16-25, 1990.
270. Mundy GR. Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol* 17 (2 Suppl 5): 10-5, 1990.
271. Theriault RL. Hypercalcemia of malignancy: pathophysiology and implications for treatment. *Oncology* (Huntingt) 7 (1): 47-50; discussion 52-5, 1993.
272. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol* 2003;2(4):273-92.
273. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD *et al.* Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts *in vitro*. *J Clin Invest* 85:456-460, 1990.
274. Walls J, Ratcliffe WA, Howell A *et al.* Response to intravenous bisphosphonate therapy in hypercalcemic patients with and without bone metastases: the role of parathyroid hormone-related protein. *Br J Cancer* 70:169-174, 1994.
275. Body JJ, Louviaux I, Dumon JC. Decreased efficacy of bisphosphonates for recurrences of tumour-induced hypercalcemia-mechanisms and influence of the tumour type. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:169a, 1998 (abstr 672).
276. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Reaman. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):558-67.
277. Kawada K, Minami H, Okabe K, Watanabe T, Inoue K, Sawamura M, Yagi Y, Sasaki T, Takashima S. A multi-center and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with hypercalcemia of malignancy. *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Jan;35(1):28-33.
278. Nussbaum SR, Younger J, Van de Pol CJ *et al.* Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 95:297-303, 1993.
279. Body JJ and Dumon JC. Treatment of tumour-induced hypercalcemia with the bisphosphonate pamidronate: dose-response relationship and influence of tumour type. *Ann Oncol* 5:359-366, 1994.
280. Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L *et al.* Diphosphonates for osteolytic metastases. *Lancet* 1 (8438): 1155-6, 1985.
281. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ *et al.* Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90 mg dosages. *Am J Med* 95 (3): 297-304, 1993.

282. Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ *et al.* Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 1996;14(1):268.
283. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE. A randomized double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995;72 (5):1289.
284. Walker P, Watanabe S, Lawlor P *et al.* Subcutaneous clodronate: a study evaluating efficacy in hypercalcemia of malignancy and local toxicity. *Ann Oncol* 1997;8(9):915.
285. Warrell RP Jr, Mullane M, Bilezikian J *et al.* Treatment of cancer-associated hypercalcemia with alendronate: a randomized double-blind comparison with etidronate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12:438a, 1993 (abstr 1749).
286. Gucalp R, Ritch P, Wiernick PH *et al.* Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 10:134-140, 1992.
287. Austin LA, Heath H. III: Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 304:269-276, 1981.
288. Thiébaud D, Jacquet AF, Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate. *Arch Intern Med* 150 (10): 2125-8, 1990.
289. Warrell RP Jr, Crown JP. Recovery from extreme hypercalcemia (letter). *Lancet* 342:375-376, 1993.
290. Perlia CP, Gubisch NJ, Wolter J *et al.* Mithramycin treatment of hypercalcemia. *Cancer* 25 (2): 389-94, 1970.
291. Ashby MA, Lazarchick J. Acquired dysfibrinogenemia secondary to mithramycin toxicity. *Am J Med Sci* 292 (1): 53-5, 1986.
292. Benedetti RG, Heilman KJ 3rd, Gabow PA. Nephrotoxicity following single dose mithramycin therapy. *Am J Nephrol* 3 (5): 277-8, 1983 Sep-Oct.
293. Warrell RP Jr. Gallium nitrate for the treatment of bone metastases. *Cancer* 1997 ;80(8Suppl):1680.
294. Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M *et al.* A randomized double-blind study of gallium nitrate versus calcitonin for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. *Ann Intern Med* 108:669-674, 1988.
295. Warrell RP Jr, Heller G, Murphy WP *et al.* A randomized double-blind study of gallium nitrate compared to etidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 9:1467-1471, 1991.
296. Bertheault-Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M *et al.* Randomized, double blind comparison of pamidronate versus gallium nitrate for acute control of cancer-related hypercalcemia. Proceedings of the 9th EORTC/NCI Symposium on New Drugs in Cancer Therapy pp 140, 1996.
297. Ritch PS. Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17 (2 Suppl 5): 26-33, 1990.
298. Mundy GR, Rick ME, Turcotte *et al.* Pathogenesis of hypercalcemia in lymphosarcoma cell leukemia. Role of an osteoclast activating factor-like substance and a mechanism of action for glucocorticoid therapy. *Am J Med* 65 (4): 600-6, 1978.
299. Ralston SH, Fogelman I, Gardiner MD *et al.* Relative contribution of humoral and metastatic factors to the pathogenesis of hypercalcaemia in malignancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288 (6428): 1405-8, 1984.
300. Yates AJ, Oreffo ROC, Mayor K *et al.* Inhibition of bone resorption by inorganic phosphate is mediated by both reduced osteoclast formation and decreased activity of mature osteoclasts. *J Bone Miner Res* 6:473-479, 1991.
301. Potts JT. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. *In:* Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD *et al*, eds. Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1994, pp. 2151-71.

302. Nolph KD, Stoltz M, Maher JF. Calcium free peritoneal dialysis. Treatment of vitamin D intoxication. *Arch Intern Med* 128 (5): 809-14, 1971.
303. Cardella CJ, Birkin BL, Rapoport A. Role of dialysis in the treatment of severe hypercalcemia: report of two cases successfully treated with hemodialysis and review of the literature. *Clin Nephrol* 12 (6): 285-90, 1979.
304. Coombes RC, Neville AM, Bondy PK *et al.* Failure of indomethacin to reduce hypercalcemia in patients with breast cancer. *Prostaglandins* 12 (6): 1027-35, 1976.
305. Brenner DE, Harvey HA, Lipton A *et al.* A study of prostaglandin E2, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy. *Cancer* 49 (3): 556-61, 1982.
306. Abrams HI, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 3;(1):74-85, 1950.
307. Stoll BA. Natural history, prognosis, and staging of bone metastases, *in*: Stoll BA, Parbhoo S (eds). Bone metastases: Monitoring and Treatment. New York, NY, Raven; 1983, pp1-20.
308. Lote K, Walloe A, Bjersand A. Bone metastasis. Prognosis, diagnosis and treatment. *Acta Radiol Oncol* 25;(4-6):227-32, 1986.
309. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*; 69 (1-2):1-18, 1997.
310. Foley K. Supportive care and quality of life. *In*: DeVita S, Hellman S, Rosenberg S (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
311. Anderson PR, Coia LR. Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 10 (3):191-199,2000.
312. Gil M, Nogué M, Fabregat X, Vadell C, Tusquets I, Domenech M *et al.* Utilidad de una escala visual analógica en el dolor crónico en pacientes oncológicos. *Oncología* 1991;14:57-61.
313. Ben-Josef E, Shamsa F, Williams A *et al.* Radiotherapeutic management of osseous metastases: A survey of current patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:915-921.
314. Nieder C, Pawinski A, Haukland E *et al.* Estimating need for palliative external beam radiotherapy in adult cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:207-11.
315. Chow E, Harris K, Fan G *et al.* Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436.
316. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42:620-33.
317. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT *et al.* Bone metastasis: Review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:1-18.
318. Clohisy DR, Mantyh PW. Bone cancer pain. *Cancer* 97 (3 Suppl):866-873, 2003.
319. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999;353:1695-1700.
320. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ *et al.* Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience* 2000, 98:585-598.
321. Poulson HS, Nielsen OS, Klee M *et al.* Palliative irradiation of bone metastases. *Cancer Treat Rev* 1989;16:41-48.

322. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. On behalf of the Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 52;111-121, 1999.
323. Arcangeli G, Micheli A, Arcangeli G *et al.* The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: The effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989;14:95-101.
324. Arcangeli G, Giovinozzo G, Sacarino B *et al.* Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: The effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1119-126.
325. Bates T, Yarnold JR, Blitzer P *et al.* Bone metastases consensus statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:215-216.
326. Bennett A. The role of biochemical mediators in peripheral nociception and bone pain. *Cancer Surv* 1988;7:55-67.
327. Barcellos-Hoff MH, Dix TA. Redox-mediated activation of latent transforming growth factor-beta 1. *Mol Endocrinol* 1996;10:1077-1083.
328. Mostov K, Werb Z. Journey across the osteoclast. *Science* 1997;276:219-220.
329. Roos D, Turner S, O'Brien P *et al.* Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol.* 2005;75:54-63.
330. Hartsell W, Konski A, Scott C *et al.* Randomized trial of short versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:798-804.
331. Kaasa S, Brenne E, Lund JA *et al.* Prospective randomized multicentre trial on single fraction radiotherapy (8Gy _ 1) versus multiple fractions (3Gy _ 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol.* 2006;79:278-284.
332. Foro A, Fontanals A, Galceran J *et al.* Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol.* 2008;89:150-155.
333. Sande T, Ruenes R, Lund J *et al.* Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: Results from a randomised multicentre trial. *Radiother Oncol.* 2009;91:261-266.
334. Nielsen O, Bentzen S, Sandberg E *et al.* Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol.* 1998;47:233-240.
335. Steenland E, Leer J, van Houwelingen *et al.* The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: A global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 1999;52:101-109.
336. Van der Linden Y, Lok J, Steenland E *et al.* Single fraction radiotherapy is efficacious: A further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:528-537.
337. Hayashi S, Hoshi H, Iida T. Reirradiation with local field radiotherapy for painful bone metastases. *Radiat Med* 2002;20:231-236.
338. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;52:123-127.
339. Mithal N, Needham P, Hoskin P. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1011-1014.

340. Nieder C, Grosu A, Andratschke N *et al.* Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:851-855.
341. Atahan L, Yildiz F, Cengiz M *et al.* Zoledronic acid concurrent with either high- or reduced-dose palliative radiotherapy in the management of the breast cancer patients with bone metastases: a phase IV randomized clinical study. *Support Care Cancer* 2009.
342. Mañas A, Casas F, Ciria JP *et al.* Randomised study of single dose (8 Gy vs. 6 Gy) of analgesic radiotherapy plus zoledronic acid in patients with bone metastases. *Clin Transl Oncol* 2008;10:281-287.
343. Lewington V, McEwan A, Ackery D *et al.* A prospective randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991;27:954-958.
344. Smeland S, Erikstein B, Aas M *et al.* Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:805-813.
345. Patchell RA *et al.* Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 20-26;366(9486):643-648.
346. Rades D *et al.* A prospective evaluation of two radiotherapy schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: final results of a multicenter study. *Cancer* 2004;101:2687-2692.
347. Loblaw DA, Smith K, Lockwood G *et al.* The Princess Margaret Hospital Experience of malignant spinal cord compression. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22 (abstract 477).
348. Helweg-Larsen S, Sorensen P, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gain function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1163-1169.
349. Hellam S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8-10.
350. Withers HR, Lee SP. Modeling growth kinetics and statistical distribution of oligometastases. *Semin Radiat Oncol*. 2006;16:111-119.
351. Hellam S, Weichselbaum RR. Importance of local control in an era of systemic therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2:60-61.
352. Aboulafia AJ, Levine AM, Schmidt D, Aboulafia D. Surgical therapy of bone metastases. *Semin Oncol*. 2007;34:206-214.
353. Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK, Muhs AG, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:601-608.
354. Wu JS, Wong R, Johnston M *et al.* Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594-605.
355. Gerstzen PC, Burton SA, Welch WC, Brufsky AH, Lembersky BC, Ozhasoglu C, Vogel WJ. Single-fraction radiosurgery for treatment of spinal breast metastases. *Cancer* 2005;114:2244-2254.
356. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM *et al.* Cyberknife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J. Neurosurg Spine* 2005;2:540-549.
357. Ryu S, Jin S, Jin RY, Rock J, Anderson J, Movsas B. Pain control by imaged-guided Radiosurgery for Solitary Spinal Metastases. *J Pain Sympt Manage* 2008;35:292-298.
358. Ryu S, Rock J, Rosembaum M, Kim JH. Pattern of failure after single dose radiosurgery for single spinal metastases. *J Neurosurg* 2004; 101:402-405.

359. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM *et al.* High-Dose, Single-Fraction Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Metastatic Spinal Lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:484-490.
360. Ryu S, Jin JJ, Jin RY, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, Kim JH. Partial Volume Tolerance of Spinal Cord and Complication of Single Dose Radiosurgery. *Cancer* 2007;109:628-636.
361. Choi C, Adler JR, Gibbs IC *et al.* Stereotactic Radiosurgery For Treatment Of Spinal Metastases Recurring In Close Proximity To Previously Irradiated Spinal Cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:499-506.
362. Sahgal A, Larson DA, Chnag EL. Stereotactic Body Radiosurgery For Spinal Metastases: A Critical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:652-665.
363. Payne R. Mechanisms and management of bone pain. American Cancer Society. Magazine supplement: Skeletal complications of malignancy 1997; 80: 1608-1613.
364. OMS. Palliation of bone pain in cancer: Facts and controversies report 2002; 15: 4-6.
365. Rubens RD. Bone metastases: the clinical problem. *European Journal of Cancer* 34(2): 210-213, 1998.
366. O'Keefe RJ, Terek RM. Oncología musculoesquelética. *En: Beaty JH Editor. Orthopaedic Knowledge Update 6 (Ed Español). Barcelona, Medical Trend SL, 2000: 23-51.*
367. Jacox A, Carr DB, Payne R *et al.* Management of cancer pain. Clinical Practice Guideline No. 9. AHCPR Publication No. 94-0592. Rockville, MD. Agency for Health Care Policy and Research. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. March 1994.
368. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin.Chem.* 1999; 45: 1353-1358.
369. Regan J, Peng P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control Magazine* 2000; 7: 111-119.
370. Fontana A, Delmas P. Markers of bone turnover in bone metastases. Magazine Supplement: Skeletal Complications of malignancy. *Cancer* 2000; 88: 2952-2960.
371. Raja S, Meyer J, Meyer R. Peripheral mechanism of somatic pain. *Anesthesiology* 1988; 68: 571-590.
372. Schimdt R, Scable H, Messlinger K, Heppelmann B, Hanesch U, Pawlak M. Silent and active nociceptors: Structure, functions and clinical implications. *En: Gebhart G, Hammond D, Jensen T. eds. Progress in pain research and management. Seattle: IASP press, 1994; 2: 213-250.*
373. Sabino M, Ghilardi J, Feia K. The involvement of prostaglandins in tumorigenesis, tumor induced osteolysis and bone cancer pain. *J Musc Skel Neur Interact* 2002; 2: 562-561.
374. Stein C. The control of pain in peripheral tissues by opioids. *N Eng J Med* 1995; 332: 1685-90.
375. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):304-15.
376. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD004847.
377. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. *In: Doyle D, Hanks G, Chrenney N, Calman K, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Third ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.*
378. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005454.
379. Martínez-Zapata MJ, Roque M, Alonso-Coello P, Catala E. Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003223.
380. Alastair J, Wood J. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Eng J Med* 1996; 335: 1124-1131.

381. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SRD. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003;327(7413):469.
382. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002068.
383. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD006250.
384. Pavlakakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003474.
385. Khosravi P, Díaz Muñoz de la Espada V. Bifosfonatos en Oncología. *An Med Interna* (Madrid) 2005; 22: 544-547.
386. Berenson J, Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid. *Oncologist* 2004; 9: 319-329.
387. Van Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OL, Cleton FJ *et al.* Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet* 2(8566), 1987: 983-985.
388. Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L *et al.* Diphosphonates for osteolytic metastases. *Lancet* I(8438), 1985: 1155-1156.
389. Crawford DE, Hussain M, De Antoni PB. Southwest Oncology Group Strategies in prostatic carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1995; 11(1):60-4.
390. Herfindal & Gourdey. Textbook of therapeutics. 7ª edition. Lippincott & Williams. 2000; Cap. 88: Breast cancer. Pag.1769-86.
391. Ovarian ablation for early breast cancer (Cochrane Review). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group From The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software Ltd.
392. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. From The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford. Tamoxifen for early breast cancer (Cochrane Review).
393. Wizenberg M. The philosophy and economics of palliative radiotherapy for bone metastases. *En: Wiess L, Gilbert H. ed. Bone Metastases* Boston: Hall, 1981: 330-398.
394. Ashby M. Radiotherapy in the Palliation of Cancer. *En: Patt R. Ed. Cancer Pain.* Philadelphia: Lippincott Co, 1993: 235-24.
395. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42: 620-633.
396. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M. Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. *Eur J Pain* 2002; 6: 323-330.
397. Ranatharathorn V, Powers WE, Temple HT. Palliation of bone metastases. *En: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schimdt-Ullrich RK Editores. Principles and practice of radiation oncology.* Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 2385-2404.
398. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR *et al.* Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors: final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 58(1) 1986: 29-36.
399. Zelefsky MJ, Scher HI, Forman JD *et al.* Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: a comparison of single dose and fractionated regimens. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 17(6) 1989: 1281-1285.
400. Robinson RG. Strontium-89: precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer* 72(11, Suppl) 1993: 3433-3435.

401. Serafini AN, Houston SJ, Resche I *et al.* Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Oncology* 16(4): 1574-1581, 1998.
402. Serafini A. Samarium Sm-153 Lexitronam for the palliation of bone Pain Associated with Metastases. American Cancer Society. Magazine Supplement: Skeletal Complications of Malignancy 2000; 88.
403. Garbayo AJ, Villafranca E. Enfermedad metastática ósea. Diagnóstico y tratamiento. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2004; 27 (supl. 3): 137-15.
404. Ojeda A, Nebreda C, Aliaga L. Bloqueo epidural lumbar interlaminar. *En: Aliaga L, de León Casasola O, Nebreda C, Vallejo R (eds). Técnicas intervencionistas para el tratamiento del Dolor Crónico.* Barcelona. Glosa. 2011: 71-6.
405. De León Casasola O. Bloqueo epidural torácico en el control del dolor crónico. *En: Aliaga L, de León Casasola O, Nebreda C, Vallejo R (eds). Técnicas intervencionistas para el tratamiento del Dolor Crónico.* Barcelona. Glosa. 2011: 43-7.
406. De León Casasola O. Tratamiento intratecal del dolor oncológico crónico. *En: Aliaga L, de León Casasola O, Nebreda C, Vallejo R (eds). Técnicas intervencionistas para el tratamiento del Dolor Crónico.* Barcelona. Glosa. 2011: 223-32.
407. Nebreda C, Vallejo R, Aliaga L, Benyamin R. Percutaneous sacroplasty and sacroiliac joint cementation under fluoroscopic guidance for lower back pain related to sacral metastatic tumors with sacroiliac joint invasión. *Pain Practice* 2011;11:564-9.
408. Aliaga L, Martínez R. Hypophysectomy. *En: De León Casasola O. (ed). Cancer pain. Pharmacological, Interventional and Palliative Care Approaches.* Filadelfia. Saunders Elsevier. 2006:497-9.
409. Ibáñez E. (1991) Tratamientos psicológicos específicos para el enfermo oncológico. *En: Psicología de la salud y estilo de vida.* Promolibro. Valencia.
410. Bayés R. (1991) Psicología Oncológica. Martínez Roca. Barcelona.
411. González Baron *et al.* Tratado de Medicina Paliativa. Ed. Panamericana. Madrid, 1996.
412. Silbar O. (2005). Psychological and Social Aspects. AC Jasmin, R. Coleman, L. Cola, R. Capanna y G. Saillant (Eds.), Textbook of bone metastases (pp. 445-457). Chichester: John Wiley y Sons, Ttd.
413. Lazarus RS, Folkman S. Stress appraisal and Coping. Springer 1984; N.Y.
414. Lazarus RS. Stress and Emotion. A New Synthesis. Free Association Books 1999; London.
415. Gignac MAM, Gottlieb BH. Chances in coping with chronic illness: the role of caregivers? Appraisals of coping efficacy. In Cottlieb BH (ed.). Coping with chronic illness 1997. Plenum: N.Y. (245-267).
416. Spencer SM, Carver CS, Price AA. Psychological and Social factors in adaptation. *In: Holland (ed.), Psychooncology.* Oxford University Press 1998. N.Y. (211-222).
417. Moos RH, Schaefer JA. Coping resources and process: current concepts and measures. *In: Golberger L, Benitz S (eds.). Handbook of Stress: Theoretical and Clinical Aspects, 2nd edn.* Free Press: N.Y. 1993 (234-257).
418. David HP. Coping with cancer. A personal odyssey. *Patient Educ Couns* 1999; 37:293-297.
419. Gottesman D, Lewis MS. Differences in crisis reactions among cancer and surgery patients. *J Consult Clin Psychol* 1982; 50:381-388.
420. Jacobsen PB, Roth AJ, Hollau J. Surgery. In Holland 1C (ed.), Psycho-oncology. Oxford University Press 1998: NY: 257-268.

421. Fallowfield L, Ford S, Lewis S. No news is not good news: information preferences of patients with cancer. *Psycho-oncology* 1995; 4: 197-202.
422. McHugh P, Lewis S, Ford S *et al.* The efficacy of audiotapes in promoting psychological well-being in cancer patients: a randomized, controlled track. *Br J Cancer* 1995; 71: 388-392.
423. Knobf MT, Pasacrete JV, Valentine A, McCorkle R. Chemotherapy, hormonal therapy, and immunotherapy, In Holland JC (ed.), *Psycho-oncology*. Oxford University Press 1998: 277-288.
424. Tierney AJ, Taylor J, Closs SJ. Knowledge. Expectations and experiences of patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Cancer Scand. J Ca Sci* 1992; 6 (2): 75-80.
425. Campora E, Naso C, Vitullo MT *et al.* The impact of chemotherapy on the quality of life of breast cancer patients. *J Chemo.* 1992; 4 81): 59-63.
426. Beisecker AE, Cook MK, Ashworth J *et al.* Side effects of adjuvant chemotherapy: perceptions of node negative breast cancer patients. *Psycho-oncology* 1997; 6 (2): 85-93.
427. Chandra PS, Chaturvedi SK, Channabasavanna SM *et al.* (1998) Psychological well-being among cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Qual. Life Res.*; 7(6): 495-500.
428. Kubler-Ross E. On Death and Dying. MacMillan 1969; NY.
429. Watson M. Psychological care for patients and their families. *J. Ment. Health* 1994; 3: 456-465.
430. Gordon N, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. *QJMed* 2005; 98: 779-788.
431. Gómez Candela C, Sastre A. Soporte nutricional en el paciente oncológico. Editorial You&Us, Madrid 2004.
432. Luengo Pérez LM y Grupo de Trabajo de Nutrición y Cáncer de la SENBA. Valoración del estado nutricional del paciente oncológico. *Rev Oncol* 2004; 6 (Supl 1): 11-18.
433. Bruera E, Strasser F, Palmer JL *et al.* Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia-cachexia: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 129-134.
434. Grupo de trabajo de la SENBA. Intervención nutricional en el paciente Oncológico. Ed. Glosa. Novartis 2003.
435. Número monográfico SEEO. Tratamiento Nutricional en el cuidado integral del paciente oncológico. 2006.
436. Guía clínica multidisciplinar sobre el manejo de la Nutrición en el paciente con cáncer. Consenso SEOM, SENPE, SEOR. Sep. 2008.
437. Bone and Cancer Foundation. Physical Therapy and Other Rehabilitation Therapies for Patients with Cancer and Bone Involvement. Bone and Cancer Foundation, 2010. Disponible en: www.boneandcancerfoundation.org [11/01/2012].
438. Abrahm JL. Management of pain and spinal cord compression in patients with advanced cancer. ACP-ASIM End-of-life Care Consensus Panel. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *Ann Intern Med* 1999; 131: 37-46.
439. Pérez JA, Salem C, Henning E *et al.* Linfedema de miembro superior secundario al tratamiento de cáncer de mama. Cuad. cir. (Valdivia), dic. 2001, vol.15, no.1, p.107-115. ISSN 0718-2864.
440. Romero Cullerés G, Alemdáriz Juárez A. Linfedema después de la cirugía por cáncer de mama. Estudio de la incidencia y factores de riesgo en 113 pacientes. *Rehabilitación*, Madrid 2004;38(2):72-7.
441. Major P. Optimal management of metastatic bone disease. *Eur J Oncol Nursing*, 2007, 11: S32 – S37.

-
442. Delbrück H. Rehabilitation and palliation of cancer patients: patient care. Ed. Springer-Verlag France, Paris, 2007.
 443. Doval DC, Bhatia K, Vaid AK, Pavithran K, Sharma JB, Hazarika D, Jena A. Spinal cord compression secondary to bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12(32): 5247-5252.
 444. Bunting RW, Shea B. Bone metastases and rehabilitation. *Cancer*. 2001; 92 [supplement]; 1020-8.
 445. Roque PJ, Mankin HJ, Malchau H. Proximal femoral allograft: prognostic indicators. *J Arthroplasty*. 2010 Oct;25(7):1028-33. doi: 10.1016/j.arth.2009.07.018. Epub 2009 Oct 30.
 446. Biau DJ, Larousserie F, Thévenin F, Piperno-Neumann S, Anract P. Results of 32 allograft-prosthesis composite reconstructions of the proximal femur. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Mar;468(3):834-45. doi: 10.1007/s11999-009-1132-z. Epub 2009 Oct 23.

MEDIDAS DE SOPORTE AL PACIENTE

Intervenciones económicas

Srta. Marta Sierra

Enfermera del PADES (Programa de Atención Domiciliaria Equipo de Soporte)
Institut Català de la Salut

El hecho de tener un ser querido próximo a la muerte es un fenómeno que, en muchas ocasiones bloquea y desborda a los familiares que, aunque saben que existen algunas ayudas específicas, no saben cómo ponerlas en práctica (pensiones de invalidez, pensiones de viudedad, orfandad, bajas laborales, cambios de póliza de seguros, etc).

La coordinación con los centros de servicios sociales permite agilizar expedientes y, así, poner en marcha los distintos servicios y recursos que nos demandan. Si el paciente no tiene cobertura familiar se le tiene que informar de los servicios y recursos en esta área: servicio de ayuda a domicilio, voluntarios, auxiliares, equipos de atención domiciliaria, etc, pero si la familia insiste en el ingreso, se tramita sin mayor dilación.

La situación económica puede afectarse con relativa facilidad. En primer lugar, porque el enfermo incurrirá en baja laboral. Si trabaja por cuenta propia la situación se agravará aún más. Algún miembro de la familia puede verse obligado a dejar su empleo para atenderlo.

El servicio de ayuda a domicilio presta soporte en tareas esenciales de la vida cotidiana, ante situaciones de incapacidad temporal o permanente por motivos de índole física, psíquica o social, manteniéndolos integrados en su hogar a la vez que se mejora su calidad de vida. Este servicio ofrece cuidados personales (ayuda para vestirse, bañarse, desplazarse dentro del domicilio, comer, administrar medicamentos, etc...) y trabajos domésticos (lavar la vajilla, hacer la cama, limpiar, etc).

Algunas ayudas económicas pueden provenir de la tramitación de la Ley de la Dependencia. En ocasiones, requiriremos intervenciones de otra índole como la solicitud de ayuda alimenticia contactando, por ejemplo, con asociaciones como Cáritas o la tramitación de la ayuda para la financiación de los fármacos con una cantidad mínima limitada.

Se puede necesitar la intervención de abogados, procuradores, jueces y notarios para cuestiones específicas respecto a temas de desahucio, voluntades anticipadas, etc. Otra posibilidad la constituye acudir al Ayuntamiento y al Negociado de Cementerios, con objeto de obtener féretro y sepultura para pacientes fallecidos que no contaban con recursos económicos con los que poder sufragar el coste que supone el entierro.

Atención domiciliaria: personal, tareas domiciliarias

Srta. Marta Sierra García

Enfermera del PADES (Programa de Atención Domiciliaria Equipo de Soporte)
Institut Català de la Salut

Equipamientos

Todo este tipo de prestaciones posibilitarán la permanencia y el cuidado del enfermo en su domicilio, con lo cual el paciente ganará el principal recurso del que dispone: su familia.

Las ayudas técnicas son el conjunto de artículos ortopédicos y herramientas de soporte que actúan como instrumentos facilitadores para realizar las actividades de la vida diaria y que permiten mejorar la calidad de vida de las personas dependientes facilitando todas las tareas de la familia, personas cuidadoras y profesionales sanitarios.

El sistema público financia como prestación ortopédica parte de estas ayudas técnicas como las sillas de ruedas, bastones, caminadores, etc, pero en el caso de las personas encamadas, pueden ser necesarias otras ayudas no financiadas por el sistema público como pueden ser:

- Facilitadores de las movilizaciones como las camas articuladas y las grúas portátiles.
- Para la prevención de las lesiones de la piel, como colchones antiescaras.
- Facilitadores del baño, como las sillas giratorias para la bañera.
- Facilitadores de la higiene, como los elevadores de WC, etc.

Los objetivos del banco de ayudas técnicas son:

1. Mejorar el bienestar y la calidad de vida de la persona y la familia.
2. Reducir los ingresos en centros hospitalarios o de larga estancia por falta de recursos adecuados en el domicilio.
3. Racionalizar y optimizar la reutilización y el reciclaje de ayudas técnicas.
4. Disponer de ayudas técnicas específicas para constituir el activo del banco.
5. Tener una base de datos centralizada con conexión en línea para que los profesionales conozcan en cualquier momento las existencias.

Las ayudas técnicas no financiadas por el sistema público pueden ser cedidas por particulares o adquiridas con ayudas de instituciones o donaciones de organismos (ej. AECC...). Las financiadas se suelen tramitar muchas veces desde los servicios de Traumatología de los hospitales comarcales de referencia.

Centre d'autonomia personal Sirius

Es un servicio del Departamento de Acción Social y Ciudadana, adscrito al Institut Català d'Assistència i Serveis Socials. Su objetivo es potenciar la autonomía personal, mejorar la accesibilidad y favorecer la integración social de las personas con discapacidad y la gente mayor.

Sirius consta de 4 áreas. Ofrece asesoramiento individualizado para la supresión de las barreras arquitectónicas y la adaptación en la vivienda con visita a domicilio en los casos de difícil solución técnica. Se encargan de la información a los profesionales en el cumplimiento de la normativa para la promoción de la accesibilidad realizando un análisis de las diferentes normativas, los nuevos materiales y los avances tecnológicos en la materia.

El material subvencionado está recogido en un catálogo que se revisa, se modifica y se publica cada año. Se publican unas convocatorias anuales para dar ayudas para la movilidad, para transporte para asistir a determinados servicios, atención precoz y rehabilitación. El programa subvenciona las obras necesarias para suprimir las barreras arquitectónicas al acceso al interior de la vivienda habitual y la instalación de ascensores.

Otros dispositivos sociales y sociosanitarios disponibles para la intervención en domicilio que pueden ser útiles para los enfermos que presentan metástasis óseas son:

- *Servicio de lavandería a domicilio*: de tipo privado o financiado por el sistema público de servicios sociales que realizan la limpieza de la ropa doméstica, incluidos la recogida de la ropa sucia y posterior entrega de la limpia.
- *Telecuras*: conjunto de dispositivos tecnológicos que potencian el soporte y la autonomía de las personas con dependencia y discapacidad como la teleasistencia y dispositivos de telemedicina para la monitorización de determinadas patologías.
- *Comidas a domicilio*: servicio de suministro de comidas a domicilio de forma privada o por encargo del sistema público de servicios sociales.
- *Ayudas en el domicilio/ ayudas en el hogar*: persona que atiende las necesidades del hogar, de forma privada o por encargo del sistema público de servicios sociales o entidades sin ánimo de lucro.
- *Atención urgente al domicilio (061 en Cataluña) y transporte*: dispositivo de atención a las emergencias médicas de toda Cataluña. También se programarán las necesidades de desplazamiento a centros sanitarios para facilitar la atención de la persona enferma.
- *Fisioterapia domiciliaria*: servicio que proporciona la atención de fisioterapia en el domicilio. Se puede tramitar a través del centro de salud o de forma privada. Su área principal de actuación es la hospitalaria, pero también la domiciliaria y sus intervenciones van dirigidas a afecciones del aparato locomotor (impotencia funcional generalizada, lesiones óseas, afecciones de partes blandas,...), aparato respiratorio (problemas de drenaje de secreciones pulmonares, disminución de capacidad pulmonar,...), sistema nervioso (plegias o paresias del SNC o periférico,...) , aparato circulatorio (edemas venosos, linfáticos,...). Las técnicas de fisioterapia habitualmente utilizadas son la cinesiterapia, la cual incluye todos los tipos de movilizaciones, activas y pasivas, que ayudan a mejorar, entre otras, el balance muscular, articular y propiocepción. También debe considerarse la reeducación de la marcha, que incluye la adaptación y aprendizaje del uso por el paciente de aparatos de sostén (andador, bastón,...) y el aprendizaje del tipo de marcha que debe realizar. Respecto a la fisioterapia respiratoria incluye tanto técnicas de permeabilización de la vía aérea, para drenar secreciones bronquiales, como técnicas de reeducación respiratoria para trabajar la ventilación y la adaptación al esfuerzo. La presoterapia en el tratamiento de los edemas de los miembros, mediante el uso de máquinas de presión neumática, medias y vendajes.
- *Grupos de ayuda mutua y asociaciones*: Servicios de voluntariado que pueden movilizarse, algunos desde la Asociación Española Contra el Cáncer y otros desde otras asociaciones.
- *Servicios de salud mental*: muy útiles en los casos en que un familiar puede desplazarse para ser atendido al centro. No sólo se atenderán a las personas diagnosticadas de trastorno psiquiátrico, sino a las que presentan sintomatología ansiosa y depresiva como manifestación del esfuerzo que está realizando, que interfiere en su vida, en el tratamiento y que es una manifestación físico-psíquica del intenso sufrimiento que experimenta.
- *Unidades de control del dolor*.

Atención domiciliaria

El equipo de atención primaria (EAP) ofrece una atención integral que incluye la atención a las enfermedades de forma continuada e integral, incluyendo la etapa de final de vida. Si la persona no puede salir del domicilio es atendida mediante la inclusión en el Programa de Atención Domiciliaria de Atención Primaria en el que se contempla que uno de los perfiles es el paciente con enfermedad en fase avanzada, incurable y progresiva.

La gran mayoría de flujos de trabajo o procesos que se efectúan en la atención paliativa son multidepartamentales y multidisciplinarios.

Si requiere otras atenciones, el EAP deriva a los recursos y/o servicios asistenciales que se precisen. Por ejemplo a los equipos específicos de cuidados paliativos, de forma consensuada entre el paciente y su familia y los diferentes profesionales del equipo.

El equipo PADES es un equipo de soporte de provisión de cuidados paliativos específicos en el domicilio. Aunque es un recurso sociosanitario su campo de atención es la atención domiciliaria, en aquellas situaciones complejas atendidas que se benefician de la interdisciplinariedad y la especialización. Ayudan a coordinar recursos entre di-

ferentes niveles asistenciales y sirven de conexión en la gestión de casos complejos. Es un servicio ofrecido desde la atención primaria de salud que trabaja de forma compartida.

La atención sociosanitaria integral que ofrecen contempla los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales de la persona, con el objetivo general inespecífico de mejorar su calidad de vida en el final de la vida e incluso en la medida de lo posible, mejorar su autonomía y capacidad funcional, ayudan a facilitar un entorno adaptado a las necesidades de la persona enferma y la familia ofreciéndoles la máxima ayuda y confort. Están formados por dos o tres enfermeras, un trabajador social y un médico.

Los estándares establecidos en la estrategia nacional y el Plan Director sociosanitario preveen un equipo de PADES por cada 100.000 habitantes constituido como mínimo por un médico, tres diplomados de enfermería y una trabajadora social. Un EAIA de cuidados paliativos en las áreas de más de 100.000 habitantes. En áreas más pequeñas, una consulta de evaluación y seguimiento.

En Cataluña hay 78 PADES que atienden mayoritariamente a pacientes oncológicos. Existen PADES de titularidad pública pertenecientes al ICS y otros de titularidad privada o concertada.

También existen en España los equipos domiciliarios de la Asociación Española Contra el Cáncer.

Desde la atención primaria, el nivel de intervención debe estar en función de la complejidad del caso y la derivación del paciente nunca debe suponer la separación definitiva ni la renuncia a la responsabilidad continuada en el caso. Las ventajas para el desarrollo de la atención en los cuidados paliativos en atención primaria son la accesibilidad, atención longitudinal, la relación establecida previamente con la familia, accesibilidad, posibilidad de atención al duelo, atención habitual según modelo biopsicosocial, sin olvidar que el domicilio es el lugar común de atención. Hay evidencias crecientes sobre las decisiones que la gente preferiría tomar sobre los cuidados al final de la vida. La mayoría de los estudios han descubierto que el 75% de los encuestados preferirían morir en casa. Si las enfermedades eran graves preferían también los cuidados domiciliarios.

Es imprescindible que no sólo se favorezcan las pretensiones o deseos de las personas con enfermedades graves, sino que se les garanticen unos cuidados de calidad coordinando todos los recursos sociales y sanitarios disponibles.

La coordinación entre los diferentes niveles es básica para dar atención a las necesidades de las personas, sobre todo las frágiles con complejidad.

La hospitalización a domicilio supone una alternativa asistencial al hospital convencional. Constituye un modelo organizativo capaz de dispensar a cada paciente las curas médicas y de enfermería en su domicilio, en número e intensidad comparables a las que le proporcionarían en el marco de hospitalización convencional.

En los hospitales se cuenta con equipos de soporte hospitalario para la provisión de cuidados paliativos específicos: las UFISS. Las UFISS de cuidados paliativos son unidades de atención de personas en situación avanzada ingresadas en hospitales de agudos y pacientes que vienen derivados de atención primaria de salud. Las UFISS mixtas combinan la atención a enfermos geriátricos y terminales. Existen 23 equipos de cuidados paliativos.

Los equipos de evaluación integral ambulatoria de cuidados paliativos tienen como objetivo la evaluación, diagnóstico y seguimiento del paciente, mayoritariamente de cáncer. Las EAIA polivalentes, están dirigidas tanto a pacientes geriátricos como en fase terminal. Existen 15 de cuidados paliativos y 4 polivalentes.

Los servicios sociosanitarios de hospitalización se preveen cuando las necesidades que se presentarán no podrán ser cubiertas a nivel de atención primaria por su intensidad, complejidad y/o falta de recursos. Pueden ser de larga estancia o media estancia-convalecencia.

Las unidades de media estancia-cuidados paliativos (UCP) dan tratamiento paliativo y confort a personas con enfermedades avanzadas y en fase terminal ayudando al control de los síntomas y el soporte emocional al enfermo y a sus familiares.

Las unidades de media estancia polivalente no pueden realizar atención paliativa de manera exclusiva.

La enfermera de enlace acompañará a la persona en el proceso de transición desde el centro asistencial a su domicilio, valorará sus necesidades al alta y preparará los recursos para facilitar su vuelta a casa. Programará la

visita con sus profesionales de referencia para que el contacto sea lo antes posible, lo que disminuirá de manera significativa el número de reingresos y el coste de la post-alta de los pacientes.

La enfermera gestora de casos actúa también impactando positivamente sobre la capacidad funcional y la sobrecarga de la persona cuidadora, de los pacientes y aumenta los niveles de satisfacción.

Es indispensable que las nuevas tecnologías faciliten y den respuesta acerca de la información de la situación de la persona en su tránsito en la red asistencial.

Equipamientos: aparatos ortopédicos

Georgina Arbós Pons

Ortopeda Jefe
Ortopedia Arbós
Barcelona

Férulas y ortesis

La principal función de los aparatos ortopédicos en pacientes con metástasis ósea es la de mantener inmovilizado el hueso o huesos afectados por la enfermedad. Los aparatos serán de material rígido, mono o bivalvos y envolverán en su totalidad la parte afectada, pudiéndose abrir con facilidad para poder realizar la higiene personal sin que el paciente sufra excesivas molestias. Se trata de ortesis pasivas.

Los materiales que se emplean más comunmente en la fabricación de este tipo de férulas inmovilizadoras son el plástico (polietileno o polipropileno) y las resinas de poliuretano líquidas vertidas en férulas de material textil y cerradas con cremallera que al fraguar alcanzan un grado de rigidez similar al del material plástico.

Describiremos brevemente las ventajas e inconvenientes de la elección de uno u otro material para la confección de los diversos aparatos:

El **material plástico** exige la confección de un molde negativo en escayola, lo que puede provocar molestias al paciente si la enfermedad está muy avanzada o ya está encamado; sin embargo, la férula, corsé o collarín obtenidos se ajustarán exactamente a la morfología del paciente. Asimismo es un material que admite retoques con posterioridad a la fabricación según lo indique el facultativo. También es susceptible de ser acolchado o forrado tanto si se necesita evitar posibles roces, como si se necesita aliviar zonas de presión. Es transparente a los rayos X.

Las **resinas de poliuretano** son una solución extremadamente efectiva y rápida para los pacientes de estas características. El sistema consiste en una serie de férulas de tejido elástico de algodón con cremallera incorporada, que permite la extracción del aparato con total comodidad para el aseo personal. Dichas férulas están disponibles en una amplia gama de tallas y diseños para poder elegir la que mejor se ajuste a las necesidades y a las medidas del paciente. Una vez escogida, se rellena con la resina en estado líquido y en un tiempo máximo de una hora aproximadamente el aparato ortopédico está finalizado y puesto sobre el paciente. La ventaja de este sistema es que en el tiempo que se tarda en hacer un negativo de escayola, se puede tener una férula o corsé o collarín acabado y esto es muy importante en pacientes que ya están encamados o tienen serias dificultades de movilización.

Enumeraremos brevemente los tipos de ortesis que se pueden confeccionar para inmovilizaciones óseas:

- Férulas de miembro inferior:
 - Polaina tibial desde tobillo hasta debajo de la rodilla. Puede incluir una prolongación hasta abarcar el pie y puede confeccionarse con o sin articulación, dependiendo de la localización de la metástasis.
 - Ortesis PTB, con o sin cazoleta.
 - Inmovilizador de extremidad inferior, abarcando desde el tobillo hasta el muslo.
 - Ortesis QTB, similar al inmovilizador, pero con articulación de rodilla. Puede incluir cazoleta para el pie.
 - Muslera (brace femoral).
- Férulas de abducción de cadera:
 - De una sola pieza, abarcando la pelvis y el muslo, sin articulación. La posibilidad de articulación a nivel de cadera, la indicará el facultativo en función de la localización del foco metastásico. Muy útil también en postoperatorios de prótesis de resección tumoral o prótesis inestables a causa de atrofas musculares.
 - Esta ortesis arriba mencionada, se puede confeccionar abarcando toda la pierna hasta por encima del tobillo. De igual modo, el facultativo indicará si se puede articular el aparato a nivel de cadera y/o rodilla.

- Tronco:
 - Corsé lumbosacro.
 - Corsé dorsolumbar.
 - Corsé dorsolumbar con hombreras.
 - Minerva con apoyo mentoniano y occipital, con apoyos en hombros, esternón y parrilla costal.
 - Minerva con apoyo mentoniano, occipital y en el esternón, hombros y región supraescapular.
- Extremidad superior:
 - Ortesis de mano y antebrazo para mantener las articulaciones en una posición determinada.
 - Férula de brazo y antebrazo con o sin articulación, en función de lo que indique el médico especialista.
 - Brace humeral, con o sin apoyo en hombro.

También hemos de tener en cuenta el apartado de ayudas técnicas, que ayudarán a hacer más fáciles la tareas cotidianas diarias, tanto del enfermo como de las personas que le cuidan y proporcionarán un mayor confort a los pacientes encamados. Éste es un apartado muy amplio, ya que día a día surgen nuevos aparatos que cubren las más diversas necesidades y hay tantas necesidades distintas como personas. Entre el amplio abanico del que disponemos, destacaremos la serie de artículos que a continuación enumeramos:

- Ayudas de baño
 - Sillas giratorias de baño.
 - Sillas de ducha.
 - Aquatec, elevador de bañera con baterías y respaldo reclinable, permite subirlo y bajarlo en el interior de la bañera con un mando electrónico.
- Vida diaria
 - Vaso Nosey, para personas con reducida movilidad a nivel de cervicales.
 - Pinzas de presión, para recoger objetos apartados sin agacharse.
 - Atriles de lectura.
 - Ayudas de vestir: pone medias o calcetines, calzadores, abrochabotones, subcremalleras,...
- Transporte del paciente:
 - Silla transfer, para levantar de la cama al paciente y trasladarlo a una silla o sillón, al baño,....
 - Scalamobil, para subir o bajar escaleras en la propia silla de ruedas; funciona con baterías.
 - Grúas.
 - Sillas de ruedas en toda su gama: manuales, eléctricas, fijas, plegables, reclinables,...
 - Caminadores en todas sus variantes, con soportes de antebrazos, etc.
- Descanso:
 - Camas articuladas.
 - Colchones hinchables de celdas o de tubos, con compresor de regulación de aire.
 - Colchones de espuma de poliuretano.
 - Incorporadores de cama: colocados debajo del colchón, permiten al enfermo encamado mantenerse incorporado para la lectura, las comidas,...
 - Escalerillas para incorporarse en la cama o triángulos.
 - Cojines de gel, de celdas de aire, de lana,...

Bibliografía

1. SemFyc Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Guía de atención al paciente al final de la vida. 2008. SemFyc ediciones. Barcelona.
2. Atenció al final de la vida. Pla estratègic 2009-2012. Institut Català de la Salut. Grup de treball d'atenció al final de la vida. Octubre de 2009.
3. Estrategia en cuidados paliativos del sistema nacional de salud. Sanidad 2007. Ministerio de Sanidad y Consumo.
4. La millora de l'atenció al final de la vida. La perspectiva dels familiars de pacients i dels professionals de la salut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Maig 2008.
5. Programa de millora de l'atenció al domicili des de l'atenció primària de salut. Abril 2010. Institut Català de la Salut. Generalitat de Catalunya.
6. Pera Jambrina MA, Porta Sales J, Gómez-Batiste Alentorn X, Ferro García T. Fisioterapia y cuidados paliativos en l'Institut Català d'Oncologia. Medicina Paliativa. Vol. 14: N°2; 84-92, 2007 Barcelona.
7. Henry H, Jordan HH. Prótesis ortopédicas. Principios y práctica para la construcción de sujeciones. Ed Jims, Barcelona, 1968.
8. Cozen L. Ortopedia práctica. Ed Elicien, Barcelona, 1978.
9. de Godebout J, Simon L. Appareillage du membre supérieur. Prothèses et orthèses. Ed Masson, Paris, 1989.