

FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEL ÁREA DE LA SALUD



SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
JURISDICCIÓN SANITARIA NÚMERO 6
HOSPITAL DE TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA
«DOCTOR Y GENERAL RAFAEL MORENO VALLE»

BUAP

«CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN
DE LAS NEOPLASIAS ÓSEAS EN PACIENTES
ORTOPÉDICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL»

Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en:

Traumatología y Ortopedia

Presenta:

Dr. Isaac Villaseñor Rodríguez



**Secretaría
de Salud**
Gobierno de Puebla

Director de tesis:

Dr. Gustavo Rivera Saldívar

H. Puebla de Zaragoza, Puebla, México. Julio de 2022.

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle» por darme la oportunidad de seguir creciendo profesional y personalmente. Agradezco a cada uno de los docentes de la especialidad y adscritos por motivarme a continuar, y por los conocimientos compartidos durante el programa educativo.

DEDICATORIAS

Se la dedico a mi familia, por apoyarme siempre en todos los aspectos para crecer profesionalmente.

También se la dedico a mis amigos, por el apoyo emocional que me dan y que, aunque la vida que tenemos conlleva a casi no vernos, nos seguimos procurando.

A mis hermanos de residencia, por ser clave importante para concluir con esta prueba.

A Rosario, por su cariño y apoyo incondicional.

Para quienes, a pesar de todo, están ahí siempre.

ÍNDICE

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN.....	II
AGRADECIMIENTOS	III
DEDICATORIAS	IV
ÍNDICE	V
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	3
3.1. ANTECEDENTES GENERALES	3
3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	5
Epidemiología	6
Fisiopatología.....	7
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
5. JUSTIFICACIÓN	16
6. Hipótesis	16
7. OBJETIVOS	17
7.1. OBJETIVO GENERAL	17
7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
8. MATERIAL Y MÉTODOS	18
8.1. TIPO DE ESTUDIO	18
8.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	18
8.3. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL.....	18
8.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO	18
8.5. Marco muestral	19
8.5.1. Universo de trabajo.....	19

8.5.2. Población de estudio	19
8.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
8.6.1. Criterios de inclusión	19
8.6.2. Criterios de exclusión	20
8.6.3. Criterios de eliminación	20
8.7. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.....	20
8.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
8.9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	21
8.10. PROCEDIMIENTOS.....	22
8.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
10. RESULTADOS	25
11. DISCUSIÓN.....	29
12. CONCLUSIONES	31
13. REFERENCIAS	32

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de tumores óseos, de acuerdo con la OMS (26).	9
Figura 2. Una descripción general del manejo en equipo de la enfermedad ósea metastásica (31).	11

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con neoplasias óseas atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», en el periodo del 2016-2021.	25
Tabla 2. Tipos histológicos de tumores óseos en pacientes con neoplasias óseas atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», en el periodo del 2016-2021.	26
Tabla 3. Área ósea afectada por tumores óseos en pacientes con neoplasias óseas atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle» en el periodo del 2016-2021.	27
Tabla 4. Tratamiento de pacientes con neoplasias óseas atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», en el periodo del 2016-2021.	27

1. RESUMEN

Introducción: Las neoplasias óseas representan grupos muy heterogéneos de tumores con múltiples orígenes, subtipos y características morfológicas, cada uno con diferente demografía, apariencia de imagen y comportamiento biológico. Desde un punto de vista clínico y morfológico, los tumores óseos se dividen en dos grandes grupos, benignos y malignos, e incluyen muchos subtipos con características particulares. La incidencia de los tumores óseos benignos es difícil de determinar porque en su mayoría son asintomáticos y, a menudo, son diagnosticados accidentalmente mediante radiografías de otra causa.

Objetivo: analizar las características epidemiológicas de los tumores óseos en pacientes atendidos en el Hospital de Traumatología Ortopédica «Dr. y Gral. Rafael Moreno Valle».

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retrolectivo. Se estudió un total de 36 pacientes elegidos con neoplasia ósea. Los pacientes fueron atendidos en el Hospital de trauma y ortopedia «Dr. y Gral. Rafael Moreno Valle» de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla, en el servicio de Traumatología y Ortopedia durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de marzo del 2016 al 1 de julio del 2021.

Resultados: el análisis de 36 pacientes diagnosticados con neoplasia ósea demostró que estos pacientes presentaban dolor e incapacidad funcional como complicaciones más comunes. Sin embargo, también se presentaron fracturas patológicas, metástasis y síndrome constitucional. El cáncer más prevalente en esta población fue osteosarcoma, mientras que la zona mayormente afectada fue la columna vertebral y rodilla. El tratamiento realizado fue ablación de la extremidad afectada.

Conclusión: este estudio permitió conocer el panorama actual del diagnóstico y tratamiento de tumores óseos, con el fin de mejorar estos rubros que permitan una mejor atención y tratamiento del paciente con neoplasia ósea.

2. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias óseas representan un grupo altamente heterogéneo de tumores con múltiples orígenes, subtipo y características morfológicas, y cada difiriendo en demografía, apariencia de imágenes y comportamiento biológico (1). La diseminación de células cancerosas, desde los sitios de crecimiento del tumor primario, es necesaria para la metástasis. Sin embargo, pocas células tumorales diseminadas (DTC) sobreviven para crecer en órganos distantes. Además de las propiedades invasivas que requieren estas células cancerosas primarias, necesitan la capacidad de interactuar con el microambiente del órgano de metástasis de manera que favorezca la colonización, la supervivencia y el crecimiento (2).

En el esqueleto, el proceso de varios pasos del desarrollo de metástasis comienza con la colonización, cuando las células circulantes ingresan al compartimento de la médula ósea y se involucran en microambientes especializados o «nichos». Los segundos pasos implican la supervivencia y la inactividad, de modo que los DTC colonizadoras se adapten a su nuevo microambiente, evadan el sistema inmunitario y residan en un estado inactivo durante largos períodos, posiblemente décadas. El tercer paso, la reactivación y el desarrollo, requiere la capacidad de escapar del estado latente para proliferar activamente y formar una micrometástasis. El paso final, el crecimiento, ocurre cuando las células crecen sin control, se vuelven independientes del microambiente y, en última instancia, modifican el hueso a medida que florece la metástasis (3). En el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Dr. y Gral. Rafael Moreno Valle», de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla, se ha observado un incremento en casos de neoplasias óseas, casos que no se han logrado estadificar histológicamente siendo registrados en la estadística del hospital en gran porcentaje como neoplasias en estudio. Por lo que, con los datos epidemiológicos obtenidos en este trabajo se podrán proponer medidas para estadificar histológicamente, dar tratamiento integral enfocados a el tipo histológico de presentación de neoplasia a los casos atendidos en esta unidad médica. De esta manera, el objetivo del presente estudio fue la descripción de las características de presentación de las neoplasias óseas en pacientes ortopédicos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle».

3. ANTECEDENTES

3.1. ANTECEDENTES GENERALES

La metástasis esquelética es una complicación frecuente de muchos cánceres, provocando complicaciones óseas (fracturas, dolor óseo, discapacidad) que afectan negativamente la calidad de vida del paciente (4).

En el mundo, las metástasis óseas ocurren en > 1.5 millones de los pacientes con cáncer. Son complicaciones frecuentes de muchos tipos de cáncer, pero son especialmente frecuentes en los tumores que se originan en la mama y la próstata. Los huesos debilitados debido a metástasis esqueléticas pueden provocar la aparición de eventos relacionados con el esqueleto, como fracturas, compresión de la médula espinal, dolor óseo y discapacidad, lo que contribuye sustancialmente tanto a la morbilidad como a la mortalidad en pacientes con cáncer avanzado (5).

En los adultos, la masa ósea se mantiene mediante la conformación y remodelación continuas de la estructura ósea general a través de un proceso denominado remodelación ósea, que es un equilibrio entre la reabsorción del hueso mineralizado por parte de las células de reabsorción ósea (osteoclastos) y la formación de hueso nuevo por células formadoras (osteoblastos). La remodelación ósea está estrictamente regulada por factores sistémicos y locales para mantener este equilibrio en su estado fisiológico constante (3).

La interrupción de este equilibrio provoca muchas enfermedades de trastornos funcionales, como la osteoartritis, la osteoesclerosis, la raquitis y la osteoporosis (6). Las investigaciones del mecanismo han revelado que las metaloproteinasas, el envejecimiento, la señalización de estrógenos, el hábito dietético y las citocinas inflamatorias pueden inducir una activación o represión aberrante de enfermedades asociadas a osteocitos y huesos (7). Por lo tanto, la identificación de biomarcadores más prometedores para el objetivo del fármaco beneficiará el tratamiento clínico de la osteopatía.

El proceso de metástasis ósea está regulado por factores clave y vías de señalización relacionadas con la metástasis y el escape inmunitario, y muchas hipótesis intentan explicar el mecanismo de la metástasis ósea, como las células madre cancerosas, la

transición epitelial-mesenquimatosa (EMT), las células tumorales circulantes (CTC) y remodelación de la plasticidad celular (8).

Durante la diseminación metastásica, las células cancerosas del tumor primario primero deben pasar por una transición epitelial a mesenquimatosa para invadir el tejido circundante, para ingresar a la microvasculatura (intravasación) de los sistemas sanguíneo o linfático. Una vez en el torrente sanguíneo, las células cancerosas pueden diseminarse a órganos distantes, salir de los vasos sanguíneos (extravasación), donde entran en un estado latente o proliferan para formar posteriormente tumores secundarios macroscópicos (metástasis) (9).

Se ha estimado que solo el 0.02 % de las células cancerosas que ingresan a la circulación producen metástasis clínicamente detectables. Por lo tanto, la formación de metástasis es un proceso altamente ineficiente. Sin embargo, cuando ocurren metástasis, son responsables del 90 % de la mortalidad asociada al cáncer (10). Por lo tanto, existe una necesidad urgente de aumentar nuestra comprensión de los mecanismos celulares y moleculares asociados con la formación de metástasis, para desarrollar terapias que mejoren el resultado del paciente.

3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La mayoría de los pacientes con cáncer no mueren a causa del tumor en el sitio primario, sino porque se ha propagado a otros sitios. Sin embargo, es difícil determinar con precisión con qué frecuencia diferentes tumores metastatizan al hueso. Pacientes con cánceres avanzados de mama y próstata, por lo regular desarrollan metástasis óseas, y hay muchas posibilidades de que, en pacientes a los que se les diagnosticó originalmente cáncer de mama o de próstata, la mayor parte de la carga tumoral en el momento de la muerte esté en los huesos. Es probable que el tiempo que el paciente viva con el tumor influya en la posibilidad de que se produzcan metástasis óseas. Por ejemplo, en pacientes que sucumben rápidamente al cáncer, debido a un tumor primario de crecimiento agresivo, las metástasis óseas serán relativamente poco comunes simplemente porque no han tenido tiempo de desarrollarse. Esto no significa que las células tumorales no tuvieran el potencial de crecer en el hueso (5).

El hueso tiene un microambiente inmunitario especial que es diferente al de otros órganos. Los estudios preclínicos han demostrado que el hueso es un área particularmente inmunocomprometida. La mayoría de las células inmunitarias de la médula ósea no pueden controlar la proliferación de células cancerosas. Esto se debe a la presencia de numerosas células inmunitarias inhibidoras e inmaduras en el nicho pre-metastásico (11). Además, dentro de la médula ósea, la proporción de células T es inferior al 5% (en sangre periférica del 45 al 75 %) y las células asesinas naturales representan solo el 1 al 2% de los linfocitos (12).

Alrededor del 40 % de las células inmunitarias no citotóxicas son células T reguladoras (Tregs). Otras células importantes con actividad inmunosupresora están presentes en el hueso, como las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), que inhiben las células T CD4+, las células T CD8+ y las células NK. En resumen, el hueso puede considerarse un nicho inmunoprivilegiado para las células cancerosas diseminadas (13).

La diferenciación de preosteoblastos a osteoclastos se produce a través de citocinas derivadas del sistema inmunitario, como el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), las interleucinas (IL), el factor de crecimiento transformante beta

(TGF-beta), las prostaglandinas, e interferón gamma. Por el contrario, las células óseas regulan las células inmunitarias creando el llamado «nicho endosteal» (14).

Las propias células tumorales liberan citocinas que alteran el equilibrio entre los osteoblastos y los osteoclastos, provocando así la reabsorción ósea y creando un microambiente inmunosupresor, el llamado «círculo vicioso» (15). Las células cancerosas, de hecho, secretan péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), prostaglandina E2 (PGE2) y otras sustancias que promueven la transformación de los osteoblastos en preosteoclastos a través de la vía *receptor-activator of nuclear kappaB ligand* (RANKL), que luego promueve la diferenciación en osteoclastos, causando destrucción ósea (16).

Epidemiología

La neoplasia ósea es un tipo de cáncer relativamente raro. Existen varios tipos histológicos, pero principalmente estas lesiones se pueden dividir en dos grandes grupos: benignas o malignas. La mayoría de los tumores benignos no presentan síntomas. Se desconoce la verdadera incidencia. Sin embargo, se ha descrito una proporción de incidencia de tumor benigno y maligno de 5:1 (17). Las neoplasias malignas representan el 1 % de todas las neoplasias malignas humanas. Dependiendo de los hallazgos de imagen, se pueden caracterizar como lesiones de alta o baja agresividad. Las manifestaciones clínicas varían según el tipo de tumor. Algunos casos son asintomáticos y se descubren de manera incidental. Otros pueden presentar una amplia variedad de signos y síntomas, según el tejido y la ubicación. La hiperplasia de tejidos blandos es un síntoma raro (17).

A nivel mundial, 12 millones de personas han sido diagnosticadas con cáncer, de las cuales el 3 % (360.000) son niños (18). Es la segunda causa de muerte entre las personas menores de 20 años en todo el mundo. Por lo tanto, se requiere un mejor diagnóstico y un tratamiento temprano. En 2012, una revisión del cáncer infantil estimó la alta incidencia en los países en desarrollo (147.000 casos por año), incluido México, con una tasa de incidencia de 145 casos por millón por año (7.000 casos por año) (19).

A nivel internacional, el osteosarcoma se ha reportado en el 5 al 6% de las neoplasias malignas pediátricas y en el 10 % de los tumores óseos sólidos, lo que representa la causa más común de cáncer óseo primario. La incidencia varía de 2 a 3 millones de personas/año, aumentando a 8. 11 / millones de personas/año entre 15 y 19, y de 6-9 años (20).

Fisiopatología

A partir del tumor primario, las células malignas pueden adquirir la capacidad de invadir (metástasis) debido a una mayor motilidad e invasividad. Esto se asocia con la capacidad de las células tumorales de destruir la lámina basal y liberarse de las láminas epiteliales. Este mecanismo a menudo se denomina «transición mesenquimatosa epitelial», un fenómeno que imita el proceso de gastrulación observado en las primeras etapas del desarrollo embrionario (21).

Se han identificado diversas vías o genes importantes relacionados con la transición mesenquimatosa epitelial; entre ellos: TWIST, Wnt/catenina, Notch y una variedad de factores de transcripción (22). Una vez que las células tumorales se liberan del tumor primario, ingresan a la circulación sanguínea o linfática. Esto se ve facilitado por el hecho de que el tumor primario siempre induce neoangiogénesis debido a la hipoxia local (23).

Estos neovasos tienen paredes más permeables, condición que favorece la acumulación celular. Durante el tránsito sanguíneo, las células pueden circular hacia las capilares sinusoides de la médula ósea. Tienen una constitución histológica particular con poros grandes que son utilizados fisiológicamente por reticulocitos y otras células sanguíneas inmaduras para incorporarse a la circulación. Las células malignas pueden adherirse al endotelio del seno medular y extravasarse al entorno de la médula ósea. Entonces, una metástasis ósea es de hecho una metástasis de médula en los primeros pasos (24).

Las metástasis óseas se clasifican clásicamente en: osteolíticas, osteoescleróticas o mixtas, según su apariencia en las imágenes radiográficas. Las metástasis osteolíticas son típicas de mama, riñón y melanomas. Los tumores osteoescleróticos se observan con mayor frecuencia en los cánceres de próstata (21).

Las lesiones mixtas corresponden a la asociación de áreas osteolíticas y osteoescleróticas, dando un aspecto borroso en las imágenes radiográficas. Sin embargo, en las metástasis osteolíticas, donde la reabsorción ósea se debe a una estimulación considerable de la osteoclastogénesis (y no a una acción directa de las células tumorales que carecen de maquinaria y equipo enzimático para reabsorber hueso), siempre se pueden observar áreas de hueso metaplásico en el margen de las lesiones líticas. Este aspecto se identifica claramente en la tomografía microcomputarizada de especímenes óseos, donde es un signo patognomónico de malignidad (25).

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado los distintos tumores óseos, de acuerdo con la formación de hueso, formadores de cartílago, tumores medulares, vasculares. Además, los ha clasificado de acuerdo con su estirpe, ya sea benigno o maligno (**Figura 1**) (26).

Formadores de hueso	Formadores de cartilago
A) Benignos: 1. Osteoma 2. Osteoma osteoide y osteoblastoma B) Intermedio: 1. Osteoblastoma agresivo (maligno) C) Malignos: 1. Osteosarcoma a) Central (medular) b) Superficial (periférico) 1. Parosteal 2. Periosteal 3. Superficial de alto grado	A) Benignos: 1. Condroma a) Encondroma b) Periosteal (yuxtacortical) 2. Osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa) a) Solitario b) Múltiple hereditario 3. Condroblastoma (c. epifisario) 4. Fibroma condromixioide B) Malignos: 1. Condrosarcoma (convencional) 2. Condrosarcoma desdiferenciado 3. Condrosarcoma yuxtacortical (periosteal) 4. Condrosarcoma mesenquimal 5. Condrosarcoma de células claras 6. Condroblastoma maligno
Tumor de células gigantes (Osteoclastoma)	Otros tumores tejido conectivo
Tumores medulares (De células redondas) Malignos (todos): 1. Sarcoma de Ewing óseo 2. Tumor neuroectodérmico óseo 3. Linfoma óseo maligno 4. Mieloma	A) Benignos: 1. Histiocitoma fibroso benigno 2. Lipoma B) Intermedio: Fibroma desmoplástico
Tumores vasculares A) Benignos: 1. Hemangioma 2. Linfangioma 3. Tumor glómico (glomangioma) B) Intermedio o indeterminado 1. Hemangioendotelioma (hemangioma epiteliode, hemangioma histiocitoide) 2. Hemangiopericitoma C) Malignos: 1. Angiosarcoma (hemangioendotelioma maligno, hemangiosarcoma, hemangioendoteliosarcoma) 2. Hemangiopericitoma maligno	C) Malignos: 1. Fibrosarcoma 2. Histiocitoma fibroso maligno 3. Liposarcoma 4. Mesenquimoma maligno 5. Leiomiosarcoma 6. Sarcoma indiferenciado Otros tumores A) Benignos: 1. Neurilemoma 2. Neurofibroma B) Malignos: 1. Cordoma 2. Adamantinoma
<i>Nota: Sarcoma de Paget no se incluye</i>	

Figura 1. Clasificación de tumores óseos, de acuerdo con la OMS (26).

Manifestaciones clínicas

El dolor es el síntoma más común y, a menudo, el primer síntoma. Las características típicas: maligno, progresivo, persistente, inquieto en reposo, exacerbado por la noche y poca o ninguna respuesta a los analgésicos convencionales. Este es un síntoma de

la historia de malignidad del paciente y puede comenzar antes de que aparezcan las metástasis en las radiografías (27).

El dolor no siempre está presente. Entre el 30 y el 40 % de los pacientes con metástasis óseas no refieren dolor y el motivo del diagnóstico es una fractura patológica. Ocurren con mayor frecuencia en fémur (68%) y tibia (28%). A veces, la fractura patológica no es claramente visible en las radiografías porque no se evidencia lesión destructiva en pacientes ancianos con osteoporosis, pero se debe sospechar que es causada por poca energía o por ningún traumatismo (28).

Se ha descrito que, durante el cáncer de huesos de las manos y los pies, además del dolor, existen signos inflamatorios locales que conducen a un retraso y un diagnóstico erróneo. En los casos que involucran la columna, puede haber dolor localizado y difuso, con o sin signos de déficit neurológico (29).

Diagnóstico

Cuando se sospecha o se confirma la metástasis ósea, el siguiente paso es establecer el origen y la naturaleza de la lesión, el grado de diseminación de la enfermedad, la salud general y el pronóstico del paciente, y el efecto de la lesión en el hueso (30). El análisis de esta información requiere un esfuerzo multidisciplinario que permita tomar decisiones efectivas sobre el manejo más adecuado (**Figura 2**) (31).

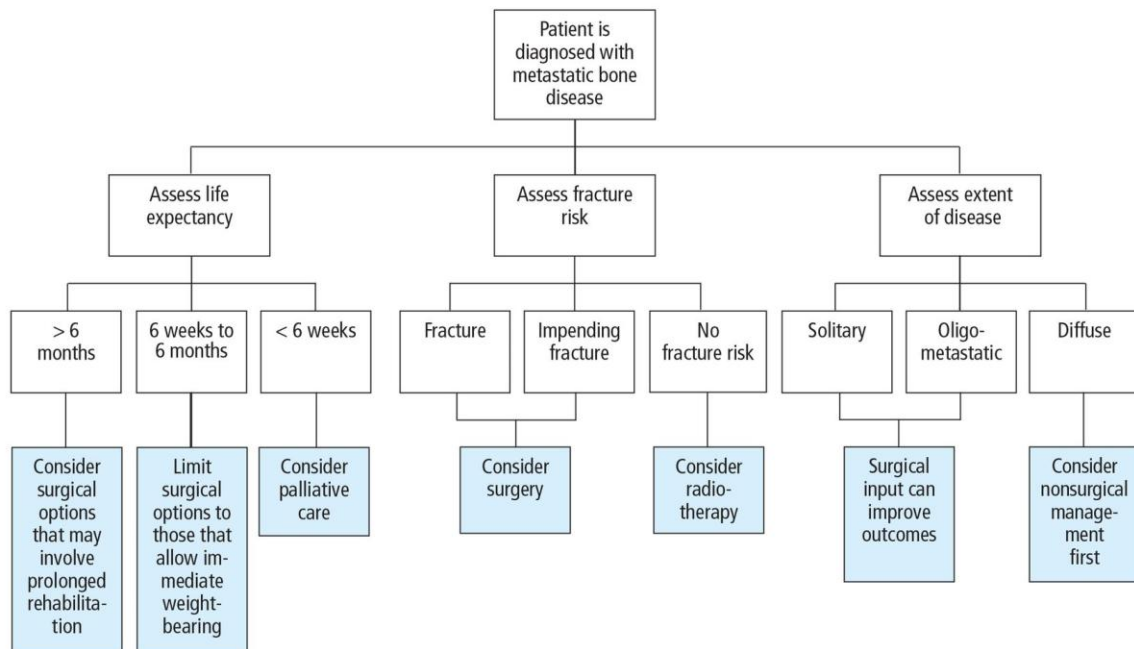


Figura 2. Una descripción general del manejo en equipo de la enfermedad ósea metastásica (31).

El manejo de la enfermedad ósea metastásica requiere el aporte de un equipo de especialistas para determinar las mejores opciones de tratamiento para el paciente individual. El equipo debe estar compuesto por oncólogos médicos, radioterapeuta, un radiólogo, un patólogo, un cirujano ortopédico con interés en metástasis óseas, un anestesiólogo, un especialista en cuidados paliativos, un especialista en rehabilitación, una enfermera especializada en cáncer y, lo que es más importante, el paciente y su familia (32).

Por otro lado, el origen y la naturaleza de una lesión ósea juega un papel clave en el proceso de toma de decisiones. Todas las lesiones óseas se tratan como tumores óseos primarios, o sarcoma, hasta que se demuestre lo contrario. La aplicación de este principio garantiza que ningún tumor óseo primario reciba un tratamiento tardío o inadecuado (30).

La investigación inicial incluye una tomografía computarizada (tórax, abdomen, pelvis), gammagrafía ósea nuclear de cuerpo entero, tomografía por emisión de positrones e imágenes por resonancia magnética del área afectada. La biopsia es el diagnóstico

más importante y mejor reconocido. Hoy en día, la mayoría de los pacientes que presentan una lesión ósea deben ser considerados para una biopsia con el fin de obtener un diagnóstico histológico, independientemente de si se sospecha enfermedad ósea metastásica. Se ha informado que la biopsia revela un diagnóstico benigno, una infección, un cáncer primario diferente o un cambio de inmunofenotipo entre la enfermedad primaria y la metástasis (33).

La gammagrafía ósea, la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada se usan cada vez más, están fácilmente disponibles y pueden determinar el grado de diseminación de la enfermedad. Esto es importante porque la enfermedad ósea metastásica puede variar desde una lesión solitaria hasta una afectación ósea generalizada (34).

Tratamiento

Manejo no quirúrgico

Los fármacos antirresortivos son la base del tratamiento no quirúrgico de las metástasis óseas, y los bisfosfonatos y el denosumab son los más utilizados (31).

Bisfosfonatos y denosumab

Los bisfosfonatos afectan la actividad y la supervivencia de los osteoclastos. El zoledronato está aprobado para su uso en tumores sólidos y mieloma múltiple, y el pamidronato está aprobado para metástasis óseas de cáncer de mama y mieloma múltiple. El ibandronato es eficaz en pacientes con cáncer de mama. El zoledronato es particularmente útil en la hipercalcemia asociada con metástasis óseas. Se requiere vigilancia para complicaciones como insuficiencia renal, hipocalcemia y osteonecrosis de la mandíbula (35).

Denosumab reduce la actividad de los osteoclastos y generalmente se tolera bien. Puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal ya que no es nefrotóxico. Se ha demostrado que prolonga el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto en pacientes con cáncer de mama y próstata metastásico (36).

Radioterapia

La radioterapia se utiliza principalmente para el tratamiento del dolor, la compresión de la médula espinal y las fracturas patológicas. El alivio del dolor se logra dentro de las primeras 2 semanas y es casi completo en el 50 % de los pacientes. La dosis, la técnica y el horario dependen de varios factores. Los cursos cortos de tratamiento se usan a menudo en Europa y Canadá, mientras que los cursos más largos son los preferidos en los Estados Unidos (36).

Otros métodos

Otros métodos de alivio del dolor deben seguir la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud y van desde medicamentos antiinflamatorios hasta tratamientos basados en opiáceos (37). Se han publicado lineamientos para opciones más detalladas de manejo del dolor en pacientes con cáncer y pueden requerir aportes de servicios especializados en dolor (38).

Manejo quirúrgico

Cuando sea necesaria una intervención quirúrgica, la intervención debe ser un procedimiento único que dure toda la vida del paciente y que permita la movilidad y el soporte de peso inmediatos (33). Las fracturas patológicas causadas por enfermedad ósea metastásica no sanarán, incluso con radioterapia. La intervención quirúrgica debe ser apropiada para el estadio de la enfermedad, el estado del paciente y las preferencias y deseos del paciente. En general, las opciones quirúrgicas incluyen el uso de clavos intramedulares, placas y tornillos estriados, suplementos de cemento óseo y endoprótesis, o una combinación de estos (39).

La investigación actual favorece el diagnóstico temprano y un enfoque quirúrgico profiláctico en el manejo de metástasis óseas en pacientes con fracturas patológicas inminentes. Muchos estudios han demostrado que, en los pacientes apropiados, un procedimiento profiláctico (en comparación con un procedimiento realizado después de una fractura) conduce a una menor pérdida de sangre, una menor duración de la estadía en el hospital, un retorno más rápido a la movilidad inicial y, en general, una mejor tasa de supervivencia a los 2 años (40).

Los abordajes quirúrgicos han evolucionado con los avances en tecnología y diseño de prótesis. La fijación por sí sola puede no ser necesariamente la opción más adecuada. Por ejemplo, existe la noción popular de que el manejo quirúrgico implica solo la estabilización profiláctica del clavo intramedular. Pero estudios más recientes han demostrado que, en pacientes apropiados, el uso de endoprótesis masivas para el tratamiento de metástasis óseas es un método confiable de reconstrucción de extremidades. Esta opción se asocia con bajas tasas de complicaciones y fallas, puede restaurar una buena función, permite el soporte de peso temprano, alivia el dolor y, a veces, permite la resección completa del tumor (41).

Los estudios observacionales han demostrado una mejora sostenida en el alivio del dolor y la función hasta 1 año después de la cirugía en pacientes con enfermedad ósea metastásica, independientemente del pronóstico (42). Los estudios también han indicado que los pacientes con enfermedad oligometastásica ósea de bajo volumen (< 5 metástasis en todo el cuerpo) tienen una mejor supervivencia y un mejor pronóstico de la enfermedad con la intervención quirúrgica adecuada (43). Si bien estos argumentos muestran que la carga de la enfermedad y la morbilidad no debe subestimarse, todavía existe poca conciencia y apreciación en los entornos hospitalario y de atención primaria con respecto a las posibles opciones de manejo para los eventos relacionados con el esqueleto debido a la metástasis ósea (44).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle» de la secretaria de Salud del Estado de Puebla se ha observado un incremento en casos de neoplasias óseas, casos que no se han logrado estadificar histológicamente siendo registrados en la estadística del hospital en gran porcentaje como neoplasias en estudio. Por lo que, con los datos epidemiológicos obtenidos en este trabajo se podrán proponer medidas para estadificar histológicamente, dar tratamiento integral enfocados a el tipo histológico de presentación de neoplasia a los casos atendidos en esta unidad medica

Por lo tanto, se propone la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características de presentación de las neoplasias óseas en pacientes ortopédicos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle»?

5. JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias óseas son un problema de difícil solución, con múltiples formas de presentación, con limitaciones diagnósticas y terapéuticas que genera complicaciones incapacitantes y numerosas hospitalizaciones, las tumoraciones óseas están documentadas en la literatura internacional y nacional. Sin embargo, son existen pocos estudios con datos epidemiológicos nacionales. Por lo tanto, al reconocer la frecuencia y características de las presentaciones, podemos conocer técnicas y protocolos diagnósticos para brindar tratamientos oportunos que reduzcan las complicaciones a corto y largo plazo en pacientes con tumores óseos.

6. HIPÓTESIS

Las características epidemiológicas de las neoplasias óseas en pacientes ortopédicos atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», en el periodo del 2016-2021, así como su prevalencia, es igual o menor a la descrita en la literatura nacional.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características de presentación de las neoplasias óseas en pacientes ortopédicos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», en el periodo comprendido de 2016 a 2021.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Determinar la incidencia de neoplasias óseas en pacientes ortopédicos atendidos en el hospital de traumatología y ortopedia “Dr. Y Gral. Rafael Moreno Valle” en el periodo comprendido de los años 2016-2021.
- b. Determinar cuál es el tipo histológico de neoplasia ósea con mayor prevalencia en los pacientes estudiados en el periodo comprendido de los años 2016-2021.
- c. Establecer cuál es la estructura anatómica más afectada por una neoplasia ósea.
- d. Identificar el tratamiento médico - quirúrgico más utilizado en pacientes con el diagnóstico de neoplasia ósea en este periodo de estudio.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo transversal.

8.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Por el objetivo general: descriptivo.

Por la maniobra del investigador: observacional.

Por el número de mediciones de las variables: transversal.

Por la recolección de la información: retrospectivo.

Por la fuente de la información: retrolectivo (expedientes y registros clínicos).

Por la conformación de los grupos: homodémico (pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, evaluados por el servicio de Ortopedia con el diagnóstico de neoplasia ósea).

Por el número de unidades participantes: unicéntrico (Hospital General de Traumatología y Ortopedia).

8.3. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente estudio fue llevado a cabo con la información clínica de los pacientes atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», de la Jurisdicción Sanitaria número 6 de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla, Puebla, el cual se encuentra ubicado sobre la lateral de la autopista México – Puebla y calle 2 Sur número 2726, Junta Auxiliar San Pablo Xochimehuacán, código postal 72014, Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla, México.

8.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se analizaron los expedientes reportados con diagnóstico de:

- a. Tumoración ósea.
- b. Neoplasia específica por estudio histológico.
- c. Neoplasia ósea.
- d. Metástasis óseas.

- e. Fractura en tejido previamente dañado.
- f. Síndrome de destrucción vertebral.
- g. Pacientes con diagnóstico de otra neoplasia previa.

8.5. MARCO MUESTRAL

8.5.1. Universo de trabajo

Todo paciente vía consulta externa y hospitalizada con diagnóstico de:

- a. Tumoración ósea.
- b. Neoplasia específica por estudio histológico.
- c. Neoplasia ósea.
- d. Metástasis óseas.
- e. Fractura en tejido previamente dañado.
- f. Síndrome de destrucción vertebral.
- g. Pacientes con diagnóstico de otra neoplasia previa.

En el periodo comprendido de 1 de marzo 2016 al 1 de julio del 2021.

8.5.2. Población de estudio.

Todo paciente vía consulta externa y hospitalizada con diagnóstico de:

- a. Tumoración ósea.
- b. Neoplasia específica por estudio histológico.
- c. Neoplasia ósea.
- d. Metástasis óseas.
- e. Fractura en tejido previamente dañado.
- f. Síndrome de destrucción vertebral.
- g. Pacientes con diagnóstico de otra neoplasia previa.

En el periodo comprendido de 1 de marzo 2016 al 1 de julio del 2021.

8.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.6.1. Criterios de inclusión

Paciente con diagnóstico:

- a. Tumoración ósea.

- b. Neoplasia específica por estudio histológico.
- c. Neoplasia ósea.
- d. Metástasis óseas.
- e. Fractura en tejido previamente dañado.
- f. Síndrome de destrucción vertebral.
- g. Pacientes con diagnóstico de otra neoplasia previa.
- h. Mayores de 18 años.

8.6.2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes que no contaron con el diagnóstico de neoplasia ósea
- b. Pacientes en donde no se identificó expediente médico o expediente incompleto.
- c. Pacientes menores de 18 años.

8.6.3. Criterios de eliminación

No requiere criterios de eliminación por tratarse de un estudio de corte descriptivo.

8.7. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos, de tipo lápsico.

8.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se identificó la totalidad de los expedientes de los pacientes con neoplasia ósea, ambos sexos, atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», de la Jurisdicción Sanitaria número 6 de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla, entre el 1 de marzo 2016 al 1 de julio del 2021 y se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión propuestos. Los expedientes que presentaron cualesquiera de los criterios de eliminación descritos no fueron repuestos en el muestreo.

8.9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición. Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo transcurrido en años desde su nacimiento hasta el momento del estudio	Edad en años cumplidos al momento del estudio recabado del expediente	Numérica discreta	Años
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Reportada en el expediente clínico en la ficha de identificación	Nominal	Mujer Hombre
Tipo de tumor	Fenotipo	Reportada en el expediente clínico en la ficha de identificación	Cualitativa Nominal Dicotómica	Benigno Maligno
Tipo histológico del tumor	Fenotipo	Reportada en el expediente clínico en la ficha de identificación	Cualitativa Nominal	Osteosarcoma Mieloma Tumor de células gigantes Osteocondroma Encodroma Fibroblastoma Quiste óseo Condroma Osteoblastoma

Localización del tumor	Ubicación del tumor en el paciente	Reportada en el expediente clínico en la ficha de identificación	Cualitativa Nominal	Área ósea
Tratamiento	Tratamiento brindado	Reportada en el expediente clínico en la ficha de identificación	Cualitativa Nominal	Sin tratamiento Cuidados Paliativos Cirugía

8.10. PROCEDIMIENTOS

Se revisaron las libretas de ingreso y egresos del Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle» del 1 de marzo 2016 al 1 de julio del 2021, y se analizaron las características de los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Se recolectó la información en una hoja de recolección de datos para posterior elaboración de hoja de cálculo de Excel®, y el análisis con el programa estadístico SPSS versión 20, y con ello el análisis de datos, discusión, conclusiones y elaboración de tesis.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, título segundo, capítulo 1, artículo 17, fracción 1, del Diario Oficial de la Federación del 19 de octubre de 1983.

El protocolo de investigación fue sometido al comité local de investigación “**Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle»**” de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla.

8.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados utilizando los *softwares* Prism® (GraphPad®, Estados Unidos), versión 8, para Windows® y SPSS® (IBM®, Estados Unidos), versión 25, para Windows®. Se utilizó estadística descriptiva para las características clínicas y sociodemográficas recabadas.

Las variables categóricas se describieron en porcentajes.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Prevía autorización por los comités locales de investigación y de ética en investigación correspondientes al hospital sede del estudio, así como previa firma de consentimiento informado por parte de familiares de los fallecidos, se procedió a la realización de este trabajo de investigación.

Este estudio se apegó a lo establecido por el código de Nüremberg, a la declaración de Helsinki y a los principios básicos de la bioética: beneficencia, no maleficencia, autonomía y respeto.

Asimismo, el estudio se apegó a lo establecido en la **Ley General de Salud**, la cual, en su **ARTÍCULO 17**, clasifica a esta investigación como:

Investigación sin riesgo: «son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta».

La base de datos que concentró la información personal de los pacientes, así como su información de contacto, existió en una única copia resguardada por el investigador principal y fue manejada con estricta confidencialidad. De la misma forma, ningún producto de la investigación expuso la identidad de los individuos partícipes y estos solo fueron utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con

lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

Los potenciales participantes se seleccionaron con equidad y justicia, donde no existió ningún tipo de discriminación, ya sea por condiciones físicas, sociales, políticas, religiosas, género, preferencias sexuales, etc. Asimismo, los investigadores declaran no poseer conflictos de intereses con los resultados del estudio.

10. RESULTADOS

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, observacional en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle» de recién apertura, para determinar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnósticos de neoplasia ósea, el tipo histológico más frecuente de neoplasia ósea, la estructura anatómica con prevalencia mayor afectada por neoplasia ósea, realizando una estadística conjunta con los datos obtenidos en el análisis de los expedientes clínicos.

Se estudió un total de 36 pacientes, con neoplasia ósea de una población elegible de 54 pacientes, 22 pacientes debieron ser eliminados del análisis debido a que no cumplen con el expediente clínico completo.

De los 36 pacientes con neoplasia ósea, la mediana de edad fue de 50 años, con un rango mínimo de 18 años y un rango máximo de 74 años. El sexo femenino fue el mayormente afectado por neoplasias óseas, con el 63.88 % (n=23) de la muestra total. El tumor con mayor incidencia fue el de estirpe maligna con 83.3 % (n=30), de los tumores totales analizados (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con neoplasias óseas atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», en el periodo del 2016-2021.

Característica	Datos
N	36 pacientes
Sexo	23 mujeres (63.88 %) 13 hombres (36.11%)
Edad (Mediana)	50 años min 18, max 74 años

Tipo de Tumor	6 tumores benignos (16.6%) 30 tumores malignos (83.3%)
----------------------	---

El tipo histológico de tumor óseo más frecuente es el osteosarcoma (25 %, n=9) (**Tabla 2**). En segundo lugar, se encontró al mieloma múltiple (13.88 %, n=5), seguidos por el tumor de células gigantes (11.1 %, n=4), osteocondroma (11.1 %, n=4) y encodroma (11.1 %, n=4).

Los tipos histológicos de tumor óseo menos frecuente en la población analizada fueron: el condroblastoma, condroma, osteoblastoma y la metástasis primaria desconocida, cada una con una frecuencia de un paciente, representando cada uno el 2.7 % de la población estudiada (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tipos histológicos de tumores óseos en pacientes con neoplasias óseas atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», en el periodo del 2016-2021.

Tipo histológico de tumor óseo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Osteosarcoma	9	25%
Mieloma múltiple	5	13.88%
Tumor de células gigantes	4	11.1%
Osteocondroma	4	11.1%
Encondroma	4	11.1%
Fibroblastoma	3	8.3%
Quiste óseo aneurismático	3	8.3%
Condroblastoma	1	2.7%
Condroma	1	2.7%
Osteoblastoma	1	2.7%
Metástasis primaria desconocido	1	2.7%

El área ósea afectada por tipo tumores óseos más frecuente fue: el fémur (27.7 %, n=10) (**Tabla 3**). En segundo lugar, se encontró a la tibia (25 %, n=9), seguidos por el humero (16.6 %, n=6).

Las áreas óseas menos afectadas por tumores óseos fueron: la columna vertebral, las falanges y el radio (**Tabla 3**).

Tabla 3. Área ósea afectada por tumores óseos en pacientes con neoplasias óseas atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle» en el periodo del 2016-2021.

Tipo histológico de tumor óseo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Fémur	10	27.7%
Tibia	9	25%
Humero	6	16.6%
Columna vertebral	5	13.8%
Falanges	4	11.1%
Radio	2	5.5%

Por último, se observó que 20 individuos (55.5 %) solo requirieron cuidados paliativos o no requirieron tratamiento. Sin embargo, el 44.4 % n=16 de los individuos requirieron cirugía (**Tabla 4**).

Tabla 4. Tratamiento de pacientes con neoplasias óseas atendidos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», en el periodo del 2016-2021.

Tipo de tratamiento	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sin tratamiento y/o cuidados paliativos	20	55.5%

Cirugía	16	44.4%
----------------	----	-------

11. DISCUSIÓN

En el periodo comprendido de los años 2016-2021 en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», se reportaron 36 casos con diagnóstico de neoplasia ósea, de ellos el sexo femenino fue el de mayor presentación en los pacientes con neoplasia ósea en el 63.88 % (n 23) y el sexo masculino 36.11 % (n 13) estadísticamente significativa en este sentido, el grupo etario mayormente afectado fue el de 20-46 años constituido por 30 casos (83.3 %), resultados similares a los encontrados en la literatura (45).

En cuanto a la localización, los huesos mayormente afectados correspondieron a fémur y tibia, 10 (27.70 %) y 9 (25 %), respectivamente, siendo la rodilla el sitio de preferencia para diversas lesiones tumorales óseas. Resultado similar a lo reportado en otros estudios (46). Sin embargo, a diferencia de otros estudios, este estudio reportó que el húmero predominó en 6 casos (16.60 %) y la columna vertebral en 5 casos (13.88%) (47).

En lo referente a la frecuencia de los diferentes tipos histológicos, se observó que los resultados de este estudio coinciden con otras investigaciones (20,48).

En este estudio, se encontró que el tipo de tumor con mayor incidencia fue el de estirpe maligna, con 77 % sobre la estirpe benigna sobre 16.6 %, encontrando por clasificación histológica en porcentajes con mayor predominio y en orden decreciente del osteosarcoma, con 9 casos reportados (25 %), mieloma múltiple, con 5 caso reportados (13.88 %), tumor de células gigantes 4 casos reportados (11.11 %) igualado por el osteocondroma con 4 casos reportados (11.11 %) seguido del fibroblastoma con 3 casos reportados (8.33 %) similar al quiste óseo aneurismático con 3 casos reportados (8.33 %) y en el caso del condroblastoma, osteoblastoma, metástasis primaria desconocido con 1 caso reportado para cada uno (2.70 %).

En el caso del tratamiento brindado en este estudio, 20 casos (55.55 %) no requirieron tratamientos. Sin embargo, algunos pacientes requirieron cuidados paliativos. Por otro lado, 16 pacientes (44.45 %) requirieron cirugía como tratamiento.

Debido a que el estudio es descriptivo y observacional no es posible realizar recomendaciones respecto a los manejos médicos o quirúrgicos o del diagnóstico de las neoplasias óseas, únicamente se puede mostrar el panorama actual de las neoplasias óseas en este hospital de tercer nivel de atención. Sin embargo, mantiene una constante de exhibir similitudes en la presentación de las neoplasias contrastadas con la literatura, que manifiestan una presentación global de las mismas

12. CONCLUSIONES

El hueso, que puede ser fundamental para el desarrollo de tumores benignos y malignos, también puede ser fundamental para procesos patológicos no tumorales, pero muestra un comportamiento pseudotumoral. La identificación y clasificación de estas entidades con base en criterios clínicos, imágenes, anatomía patológica y biología molecular es importante para avanzar en la comprensión de los mecanismos carcinogénicos que varían ampliamente de un tumor a otro.

En el presente estudio, existieron limitaciones por el tamaño de la muestra y el carácter retrospectivo; sin embargo, se encontró similitud sobre los datos epidemiológicos globales en la población mexicana, coincide también con los reportes publicados por las Fichas Clínicas de Padecimientos del Servicio de Tumores Óseos, del Instituto Nacional de Rehabilitación, así como los reportes del estudio en Epidemiología descriptiva y Análisis de supervivencia y frecuencia de los Tumores Óseos en literatura extranjera.

Al continuar con el seguimiento de pacientes presentados en este trabajo se puede lograr un amplio conocimiento sobre el panorama actual de diagnóstico y tratamiento de tumores óseos en el Hospital de Traumatología y Ortopedia «Doctor y General Rafael Moreno Valle», teniendo como meta mejorar las técnicas de diagnóstico dentro del hospital y los tiempos entre la detección y el tratamiento definitivo

13. REFERENCIAS

1. Ferguson JL, Turner SP. Bone cancer: Diagnosis and treatment principles. *Am Fam Physician*. 2018;98(4):205–13.
2. Xie X, Bian Y, Li H, Yin J, Tian L, Jiang R, et al. A Comprehensive Understanding of the Genomic Bone Tumor Landscape: A Multicenter Prospective Study. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jun 8 [cited 2022 Jul 22];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35756627/>
3. Croucher PJ, McDonald MM, Martin TJ. Bone metastasis: the importance of the neighbourhood. *Nat Rev Cancer* 2016 166 [Internet]. 2016 May 25 [cited 2022 Jul 21];16(6):373–86. Available from: <https://www-nature-com.access.biblioteca.cinvestav.mx/articles/nrc.2016.44>
4. Clézardin P, Coleman R, Puppo M, Ottewill P, Bonnelye E, Paycha F, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers [Internet]. Vol. 101, *Physiological reviews*. NLM (Medline); 2021 [cited 2022 Jul 21]. p. 797–855. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00012.2019>
5. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer* 2011 116 [Internet]. 2011 May 19 [cited 2022 Jul 21];11(6):411–25. Available from: <https://www-nature-com.access.biblioteca.cinvestav.mx/articles/nrc3055>
6. Harada SI, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nat* 2003 4236937 [Internet]. 2003 May 15 [cited 2022 Jul 21];423(6937):349–55. Available from: <https://www-nature-com.access.biblioteca.cinvestav.mx/articles/nature01660>
7. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res* [Internet]. 2022 Dec 18 [cited 2022 Jul 21];10(1):48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35851054/>
8. Feng C, Xu Z, Tang X, Cao H, Zhang G, Tan J. Estrogen-Related Receptor α : A Significant Regulator and Promising Target in Bone Homeostasis and Bone Metastasis. *Mol* 2022, Vol 27, Page 3976 [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2022 Jul 21];27(13):3976. Available from: <https://www.mdpi.com/1420->

3049/27/13/3976/htm

9. Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, Weinberg RA. EMT, cell plasticity and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2016 354 [Internet]. 2016 Nov 22 [cited 2022 Jul 21];35(4):645–54. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-016-9648-7>
10. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987 551 [Internet]. 1987 [cited 2022 Jul 21];55(1):61–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc198713>
11. Zhao E, Xu H, Wang L, Kryczek I, Wu K, Hu Y, et al. Bone marrow and the control of immunity. *Cell Mol Immunol* 2011 91 [Internet]. 2011 Oct 24 [cited 2022 Jul 22];9(1):11–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/cmi201147>
12. Antonio G, Oronzo B, Vito L, Angela C, Antonella A, Roberto C, et al. Immune system and bone microenvironment: rationale for targeted cancer therapies. *Oncotarget* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jul 22];11(4):480. Available from: </pmc/articles/PMC6996902/>
13. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012 124 [Internet]. 2012 Mar 22 [cited 2022 Jul 22];12(4):253–68. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri3175>
14. Ponzetti M, Rucci N. Updates on osteoimmunology: What's new on the cross-talk between bone and immune system. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(APR):236.
15. Liu C, Wang M, Xu C, Li B, Chen J, Chen J, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Bone Metastases: Specific Microenvironment and Current Situation. *J Immunol Res*. 2021;2021.
16. Conte A Del, Carlo E De, Bertoli E, Stanzione B, Revelant A, Bertola M, et al. Bone Metastasis and Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Microenvironment and Possible Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2022, Vol 23, Page 6832 [Internet]. 2022 Jun 20 [cited 2022 Jul 22];23(12):6832. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/12/6832/htm>

17. Whittle P. C, Sánchez D. N, Schiappacasse F. G, Schonstedt G. V, Baldassare P. G. Ultrasonido en tumores óseos como hallazgo inesperado: Elementos de sospecha y caracterización. *Rev Chil Radiol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 22];21(3):100–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082015000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. (RCNA) Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Cáncer Infantil en México | Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia | Gobierno | gob.mx [Internet]. Epidemiología del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia. 2019 [cited 2022 Jul 22]. Available from: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>
19. Rivera-Luna R, Shalkow-Klinovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés M, Olaya-Vargas A, et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 22];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25355045/>
20. Santini Araujo E. Comportamiento Epidemiológico del Osteosarcoma en Población Mexicana durante los años 2005-2014. [Epidemiologic behavior of osteosarcoma in Mexican population from 2005 to 2014]. *Rev la Asoc Argentina Ortop y Traumatol*. 2016;81(3):227.
21. Chappard D, Bouvard B, Baslé MF, Legrand E, Audran M. Bone metastasis: Histological changes and pathophysiological mechanisms in osteolytic or osteosclerotic localizations. A review. *Morphologie* [Internet]. 2011;95(309):65–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.morpho.2011.02.004>
22. Aparicio LA, Blanco M, Castosa R, Concha Á, Valladares M, Calvo L, et al. Clinical implications of epithelial cell plasticity in cancer progression. *Cancer Lett* [Internet]. 2015 Sep 28 [cited 2022 Jul 22];366(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099173/>
23. Flores-Pérez A, Marchat LA, Rodríguez-Cuevas S, Bautista-Piña V, Hidalgo-Miranda A, Ocampo EA, et al. Dual targeting of ANGPT1 and TGFBR2 genes by

- miR-204 controls angiogenesis in breast cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(1):34504. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep34504>
24. Buijs JT, van der Pluijm G. Osteotropic cancers: from primary tumor to bone. *Cancer Lett* [Internet]. 2009 Jan 18 [cited 2022 Jul 22];273(2):177–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18632203/>
 25. Chappard D, Libouban H, Legrand E, Ifrah N, Masson C, Baslé MF, et al. Computed microtomography of bone specimens for rapid analysis of bone changes associated with malignancy. *Anat Rec (Hoboken)* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 22];293(7):1125–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20583257/>
 26. Tecualt Gómez R, Felipe L, Hoyos M, Alonso R, Zepeda A. Clasificación de los tumores óseos. *Ortho-tips* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 22];4(2). Available from: www.medigraphic.com
 27. Garbayo AJ, Villafranca E, De Blas A, Tejero A, Eslava E, Manterola A, et al. Metastatic bone disease. Diagnosis and treatment. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(SUPPL. 3):137–53.
 28. Scolaro JA, Lackman RD. Surgical management of metastatic long bone fractures: principles and techniques. *J Am Acad Orthop Surg* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Jul 22];22(2):90–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486755/>
 29. Mavrogenis AF, Mimidis G, Kokkalis ZT, Karampi ES, Karampela I, Papagelopoulos PJ, et al. Acrometastases. Vol. 24, *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. Springer-Verlag France; 2014. p. 279–83.
 30. Willeumier JJ, Linden YM va. der, Sande MAJ va. de, Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. *EFORT Open Rev* [Internet]. 2016 May 31 [cited 2022 Jul 22];1(5):136–45. Available from: <https://eor.bioscientifica.com/view/journals/eor/1/5/2058-5241.1.000008.xml>
 31. Ardakani AHG, Faimali M, Nystrom L, Mesko N, Mughal M, Ware H, et al. Metastatic bone disease: Early referral for multidisciplinary care. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Jul 22];89(7):393–9. Available from:

<https://www.ccjm.org/content/89/7/393>

32. Kimura T. Multidisciplinary approach for bone metastasis: A review [Internet]. Vol. 10, Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2018 [cited 2022 Jul 22]. p. 156. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/10/6/156/htm>
33. Carrer A, Schairer WW, Chou D, Pekmezci M, Deviren V, Berven SH. Pathologic fractures. In: Minimally Invasive Spine Surgery: Surgical Techniques and Disease Management [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2022 Jul 22]. p. 531–47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559077/>
34. Lawrenz JM, Gordon J, George J, Haben C, Rubin BP, Ilaslan H, et al. Does PET/CT Aid in Detecting Primary Carcinoma in Patients with Skeletal Metastases of Unknown Primary? Clin Orthop Relat Res [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jul 22];478(11):2451–7. Available from: https://journals.lww.com/clinorthop/Fulltext/2020/11000/Does_PET_CT_Aid_in_Detecting_Primary_Carcinoma_in.10.aspx
35. Jobke B, Milovanovic P, Amling M, Busse B. Bisphosphonate-osteoclasts: changes in osteoclast morphology and function induced by antiresorptive nitrogen-containing bisphosphonate treatment in osteoporosis patients. Bone [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 22];59:37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211427/>
36. D'Oronzio S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management. J Bone Oncol. 2019 Apr 1;15:100205.
37. Tomasian A, Jennings JW. Bone metastases: State of the art in minimally invasive interventional oncology. Radiographics [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jul 22];41(5):1475–92. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2021210007>
38. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. CA Cancer J Clin [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Jul 22];68(3):182–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21453>
39. Li S, Peng Y, Weinhandl ED, Blaes AH, Cetin K, Chia VM, et al. Estimated

number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. Clin Epidemiol [Internet]. 2012 Apr 10 [cited 2022 Jul 22];4(1):87–93. Available from: <https://www.dovepress.com/estimated-number-of-prevalent-cases-of-metastatic-bone-disease-in-the-peer-reviewed-fulltext-article-CLEP>

40. Shih JT, Yeh T Te, Shen PH, Wang CC, Wang SH, Chien WC, et al. Effects of Surgical Intervention for Bone Metastases on Survival in Patients with Advanced Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Int J Gen Med [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 22];14:1661. Available from: </pmc/articles/PMC8104989/>
41. Benevenia J, Kirchner R, Patterson F, Beebe K, Wirtz DC, Rivero S, et al. Outcomes of a Modular Intercalary Endoprosthesis as Treatment for Segmental Defects of the Femur, Tibia, and Humerus. Clin Orthop Relat Res [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Jul 22];474(2):539–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475032/>
42. Akezaki Y, Nakata E, Kikuuchi M, Sugihara S, Katayama Y, Katayama H, et al. Factors Affecting the Quality of Life of Patients with Painful Spinal Bone Metastases. Healthc (Basel, Switzerland) [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jul 22];9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34828545/>
43. Treasure T. Oligometastatic cancer: An entity, a useful concept, or a therapeutic opportunity? J R Soc Med [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2022 Jul 22];105(6):242–6. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/jrsm.2011.110279>
44. Amaya R. Diagnostico Oportuno de Osteosarcoma. Inst Mex del Seguro Soc [Internet]. 2013;12–9. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/197GER.pdf>
45. Shupp AB, Kolb AD, Bussard KM. Novel Techniques to Study the Bone-Tumor Microenvironment. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 21];1225:1–18. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-35727-6_1
46. Gouin F, Redini F, Heymann M-F. Tumores y pseudotumores óseos, oncogénesis y microentorno. EMC - Apar Locomot. 2011 Jan 1;44(2):1–6.
47. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. Adv Anat Pathol [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022

Jul 21];28(1):44–58. Available from:
https://journals.lww.com/anatomicpathology/Fulltext/2021/01000/The_2020_WHO_Classification_of_Tumors_of_Soft.5.aspx

48. Abreu J. Experiencia de cinco años en tumores óseos en el Instituto Anatomopatológico “ Dr . José A . O ´ Daly .” Rev Venez Oncol. 2017;29.