

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS SECUELAS A LARGO PLAZO
SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO EN SUPERVIVIENTES DE
OSTEOSARCOMA EN EL PERIODO DE 1997 A 2015 EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. MARIAN KRISTALIA RIVAS CALDERÓN**

**TUTOR:
DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO.
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



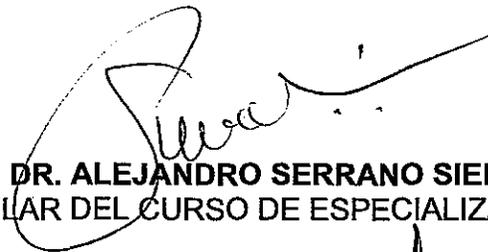
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS SECUELAS A LARGO PLAZO
SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO EN SUPERVIVIENTES DE
OSTEOSARCOMA EN EL PERIODO DE 1997 A 2015 EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



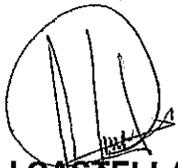
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



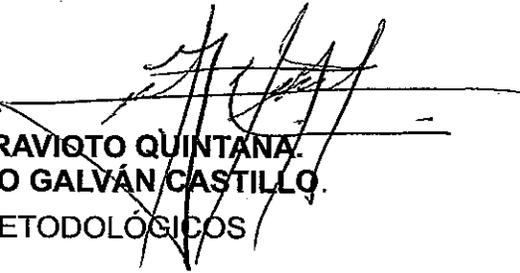
DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO.
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA.
FIS.MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO.
ASESORES METODOLÓGICOS

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	4
1.1 Introducción	4
1.2 Epidemiología	4
1.3 Etiología y Biología	5
1.4 Aspectos Clínicos	6
1.5 Estadificación	6
1.6 Factores pronósticos y resultados del tratamiento	7
1.7 Toxicidad secundaria al tratamiento	8
1.7.1 Toxicidad secundaria a Doxorrubicina.....	9
1.7.2 Toxicidad secundaria a Metotrexate.....	10
1.7.3 Toxicidad secundaria a Oxazafosforinas (Ifosfamida y Ciclofosfamida).....	11
1.7.4 Toxicidad secundaria a Cisplatino.....	13
1.7.5 Toxicidad secundaria a Epipodofilotoxinas (Etopósido [VP-16]).....	13
1.7.6 Otras secuelas del tratamiento en supervivientes de osteosarcoma.....	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
2.1 Pregunta de Investigación.....	18
3. JUSTIFICACIÓN	18
4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	19
5. MATERIAL Y MÉTODOS	20
5.1 Diseño del estudio.....	20
5.2 Metodología.....	20
5.3 Criterios de inclusión.....	20
5.4 Criterios de exclusión.....	21
5.5 Descripción de las variables.....	21
6. TAMAÑO DE LA MUESTRA	25
7. ANALISIS ESTADISTICO	25
8. ASPECTOS ÉTICOS	25
9. FACTIBILIDAD	26
10. RESULTADOS	26
11. DISCUSIÓN	58
12. CONCLUSIÓN	62
13. BIBLIOGRAFÍA:	63
14. ANEXOS	66
ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	66
ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	71

1. ANTECEDENTES

1.1 Introducción.

En el mundo, existen 12 millones de personas con diagnóstico de cáncer, aproximadamente 3% de ellas son niños.¹ Los tumores primarios de hueso son malignidades raras, aproximadamente 10 casos por cada millón de personas, de los cuales de 2 a 5, particularmente en la edad pediátrica, sufren de osteosarcoma, siendo este el tumor óseo maligno primario más frecuente en la edad pediátrica.²

El osteosarcoma (OS), también llamado sarcoma osteogénico, es un tumor mesenquimal primario que se caracteriza histológicamente por la producción de osteoide por las células malignas.³

1.2 Epidemiología.

A pesar de que el OS es relativamente raro y sólo representa 5-6% de todos los tumores en la niñez², con una incidencia aproximada en menores de 20 años de 0.5 casos por cada 100 000 personas por año, es el tumor óseo maligno primario más común en los niños y adolescentes. Representa un 56% de todos los cánceres de hueso, seguido por el Sarcoma de Ewing en 34% y el condrosarcoma 6%; con una alta tasa de metástasis y de mortalidad se coloca en un sitio especial dentro de la investigación médica.³

En México existen pocas publicaciones relacionadas con la epidemiología de OS. En niños residentes de la Ciudad de México, el OS representa 4.5% del total de neoplasias, similar a lo reportado de manera internacional, siendo el tumor óseo maligno primario más frecuente. Ocupa el octavo lugar entre las neoplasias malignas diagnosticadas y el séptimo lugar como causa de muerte por neoplasia en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.¹

La incidencia es mayor en hombres (1.43:1). La edad pico de presentación del OS es 12-24 años, encontrándose una asociación entre el desarrollo del tumor y el crecimiento óseo acelerado, apoyado por la localización típica del tumor en la metáfisis y su pico de incidencia en la adolescencia. Otros datos que podrían apoyar esta asociación son el hecho que los pacientes con OS tienen una talla significativamente mayor a la población en general, y el pico de incidencia de OS más temprano en las mujeres (12 vs 16 años), quienes se desarrollan más temprano que los hombres. Hay un segundo pico de incidencia más tarde en la vida, después de los 65 años y generalmente es secundario a otros padecimientos óseos como la enfermedad de Paget.³

¹ Rodríguez JH, Técuatl R, Amaya RA, Atencio A, Cario AG, González R. Comportamiento epidemiológico del osteosarcoma en la población mexicana entre 2005 y 2014. *Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología*. 2016;81 (3): 219-226.

² Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Current Opinion in Pharmacology*. 2014; 16: 15-23.

³ Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma: A Review of Diagnosis, Management, and Treatment Strategies. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2010; 8: 705-718.

Según el sitio anatómico, el OS se presenta más frecuente en los huesos largos inferiores. Los sitios más frecuentes son el fémur (42%, de los cuáles 75% ocurren en el tercio distal), tibia (19%, de los cuales 80% se presentan en el tercio proximal) y el húmero (10%, de los cuales 90% ocurren en tercio proximal). Otros sitios son la mandíbula (8%) y pelvis (8%). El OS de mandíbula es poco común en niños y se asocia a buen pronóstico.⁴

En México, en un estudio epidemiológico en un hospital ortopédico en la Ciudad de México del 2005 al 2014, se reportó una mayor incidencia de OS en la segunda década de la vida, con una media de edad de 16 años. En cuanto al sexo 60.9% de los casos ocurrieron en varones y 39.1% en mujeres, con una relación hombre:mujeres de 1.56:1. Según el hueso afectado 64.7% fueron en fémur, 21.2% tibia, 7.1% húmero, 3.2% peroné, 0.6% radio, 0.6% pelvis y 2.5% la columna (lumbar 1.9% y cervical 0.6%). El 55.8% de los tumores ocurrió alrededor de la rodilla.¹

1.3 Etiología y Biología.

La etiología del OS aún es desconocida. Sin embargo diversos factores se han asociado a éste. Un número sustancial de casos de OS ocurren como cánceres secundarios. Como previamente se mencionó, la enfermedad de Paget tiene factores de riesgo para el desarrollo de ésta neoplasia, con una incidencia de transformación maligna de 1%. La etiología del OS secundario a la enfermedad de Paget se desconoce, pero algunas teorías tienen relación con factores genéticos predisponentes. Algunas condiciones genéticas que también predisponen a éste cáncer incluyen al retinoblastoma, síndrome de Li- Fraumeni, síndrome Rothmund-Thomson, Bloom y Verner.³ Pacientes previamente tratados por un tumor primario también tienen un riesgo para desarrollar OS secundario, aproximadamente 10-20 años después del primer diagnóstico. Pacientes que sobreviven al sarcoma de Ewing y retinoblastoma en su forma familiar durante su niñez tienen un riesgo de 350 y 500 veces mayor de desarrollar OS secundario respectivamente. Pacientes con otros tipos de cáncer tienen un riesgo de 30 veces más de desarrollarlo (riesgo absoluto de 0.1-0.5%).⁵

Se dice que el OS es el cáncer que más frecuentemente aparece durante los primeros 20 años posteriores al tratamiento radiante de un tumor sólido durante la infancia o la adolescencia. El intervalo observado entre la irradiación y la aparición de un OS secundario oscila entre los 4 y los 40 años, y la incidencia aumenta entre los 12 y los 16 años. Con respecto a la quimioterapia, la exposición previa con agentes alquilantes o antraciclina, puede generar OS secundario, potenciándose con el efecto de la radioterapia.⁶

⁴ Castellanos Toledo A. Epidemiología y biología. En: Castellanos Toledo A, Osteosarcoma. 1er. Edición, Ed. Alfil, México D.F., 2014: 1-9

⁵ ClinicalKey. Obtenido de: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/topic/osteosarcoma>

⁶ Muscolo DL, Farfalli GL, Aponte A, Ayerza MA. Actualización en Osteosarcoma. Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología. 2009;74 (1): 85-101.

1.4 Aspectos Clínicos.

Los pacientes típicamente se presentan con dolor y aumento de volumen en el área afectada por el tumor. Los sitios más frecuentes de presentación en orden de afectación son las metástasis de fémur distal, tibia proximal y humero proximal, lo cual corresponde con la epidemiología previamente reportada en México.¹ El dolor suele ser progresivo, hasta el grado de presentarse aún en reposo, con aumento de la intensidad durante la noche, que alivia frecuentemente a la palpación. La media de tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico son 4 meses. Los síntomas sistémicos son raros. Sólo 10-20% de los pacientes se presenta con enfermedad metastásica macroscópica, y 80% se presenta con enfermedad microscópica metastásica. Los laboratorios son de poca utilidad, a excepción de la fosfatasa alcalina (FA) y deshidrogenasa láctica (DHL), que se elevan en 40% y 30% de los casos respectivamente. Niveles normales de FA previo al tratamiento se asocian a mejor supervivencia (67% vs 54%) y un periodo de tiempo más largo antes de la recurrencia (25 vs 18 meses). La DHL aporta un mal pronóstico si se encuentran cifras muy elevadas.³

Al momento del diagnóstico aproximadamente 15-20% de los pacientes tienen metástasis detectables al diagnóstico y se asume que hasta un 85% de los casos tendrá micrometástasis. El sitio más común de metástasis es el pulmón, siendo el hueso el segundo lugar más frecuente.⁷

Un diagnóstico y clasificación adecuados son fundamentales para ofrecer un tratamiento apropiado. En la radiografía vemos el patrón de sol naciente con destrucción de la cortical y reacción perióptica, además podemos ver el triángulo de Codman, elevación del periostio en la periferia del tumor. Si se tiene la sospecha, es necesario realizar una imagen por resonancia magnética (RM), y posteriormente estudios de extensión como tomografía axial computarizada (TC) de alta resolución pulmonar, gammagrama óseo con Tc99 y PET-CT, en busca de metástasis.³

La técnica de biopsia ideal en el OS es la punción con trefina ósea bajo control radioscópico. La mala praxis de una biopsia abierta con una ventana amplia con osteotomo y provocando una fractura patológica puede terminar en una amputación o diseminación local que imposibilite la cirugía de salvamento de la extremidad.⁸

1.5 Estadificación.

Los pacientes con metástasis tienen peor pronóstico que los que tienen enfermedad localizada, por lo cual es fundamental realizar un estadificación adecuada. La estadificación quirúrgica se realiza basada en la clasificación de la

⁷ Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3029-3035.

⁸ Majó J, Cubedo R, Pardo N. Tratamiento del Osteosarcoma. Revisión. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2010; 54(5): 329-336.

Sociedad de tumores musculoesqueléticos, desarrollada y descrita por Enneking, la cual define si el tumor es de bajo o alto grado (I vs II), intracompartimental o extracompartimental (A vs B), y si es metastásica (III).⁹

1.6 Factores pronósticos y resultados del tratamiento.

El OS clásico es el paradigma oncológico de la enfermedad micrometastásica al diagnóstico, lo que fundamenta el uso de la quimioterapia sistémica independientemente de los procedimientos quirúrgicos que deben realizarse en ésta neoplasia. Desde mediados del siglo XIX se ha descrito en la literatura médica tratamientos para el OS, pasando este desde la amputación de la extremidad a los procedimientos quirúrgicos para el salvamento de esta, hasta la incorporación de la quimioterapia con múltiples fármacos antineoplásicos. El manejo actual del OS incluye quimioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica del tumor primario y enfermedad metastásica, y quimioterapia adyuvante después de la cirugía.

Hasta el advenimiento de la quimioterapia eficaz, se usaron multitud de estrategias quirúrgicas, pero nunca se consiguió una mortalidad inferior al 80%. La quimioterapia neoadyuvante permitió conocer la sensibilidad del tumor al tratamiento, mejorar el control local y la supervivencia del paciente. El grado de necrosis del tumor secundario al efecto de la quimioterapia neoadyuvante o prequirúrgica medido histológicamente es un factor pronóstico de primer orden. Aquellos pacientes con un grado de respuesta histológica completa o casi completa (>90%), mostraron una supervivencia a los 5 años superior al 80%, mientras que aquellos sin cambios histológicos o grados de necrosis <90% fallecieron en una proporción superior al 60-70%.⁸

El esquema convencional de quimioterapia para OS incluye clásicamente la combinación MAP (altas dosis de metotrexate [MTX], doxorubicina [DOX] y Cisplatino [CDP]). EURAMOS (European and American Osteosarcoma Group) investigó si la adición adyuvante de altas dosis de ifosfamida (IFM) y etopósido (VP16) al esquema clásico de MAP en los pacientes con pobre respuesta histológica (<90% de necrosis) mejoraría el pronóstico de éstos pacientes. En forma simultánea, en el mismo estudio, se investigó si la adición de interferón (IFN) alfa 2b pegilado mejoraría el pronóstico en aquellos que respondieron bien a la quimioterapia neoadyuvante (>90% de necrosis). En el grupo de pacientes que respondieron bien, no hubo diferencia significativa entre los que tuvieron un tratamiento convencional y aquellos con adición del IFN alfa 2b pegilado. En el grupo de pobre respuesta, se encontró incremento en la toxicidad, los pacientes recibieron dosis acumuladas más bajas de MTX y fueron incapaces de completar la quimioterapia, tuvieron un índice más alto de segundas neoplasias, sin mostrar

⁹ Enneking W.F, Spanier S, Goodman M.A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop and Related Research. 1980; 153, 106-120.

alguna diferencia en el pronóstico en aquellos que recibieron dosis más altas de IFM y VP16.⁷

Por otro lado, sin el tratamiento quirúrgico no existe posibilidad de curación en el OS. La enfermedad metastásica diseminada es la causa del fallecimiento, y aunque la quimioterapia ha conseguido un cambio radical en la supervivencia, esta es incapaz de erradicar por sí misma al tumor primario. La finalidad de ofrecer quimioterapia preoperatoria y cirugía con quimioterapia postoperatoria es controlar la enfermedad microscópica no detectable al diagnóstico, reducir el volumen, necrosar el tumor primario y posibilitar la guía del tratamiento quimioterapéutico postoperatorio de acuerdo a la tasa de necrosis evaluada en la resección o amputación. La cirugía se realiza sobre la semana 15 de inicio de la quimioterapia. El principal inconveniente de la quimioterapia posoperatoria es el riesgo de infección de las reconstrucciones, lo que condiciona que con frecuencia se demore su inicio hasta 3-4 semanas posterior a la intervención. La situación clínica y los estudios de imagen son la base para decidir si se realiza una cirugía de salvamento de la extremidad o una amputación. El salvamento de la extremidad es posible cuando se puede hacer una resección con un margen sano de 5 cm, si la resección permite la funcionalidad aceptable y cuando el paquete vasculo-nervioso de la extremidad asegura la viabilidad posterior de esta.⁸

En la actualidad, con los avances terapéuticos dos terceras partes de los casos de OS no metastásico sobreviven a más de 10 años. En los pacientes con metástasis limitadas y resecables esta supervivencia puede llegar hasta un 50%. La combinación de quimioterapia sistémica y control local quirúrgico mejoró el índice de supervivencia a los 5 años para pacientes con OS localizado a 60-70%.¹⁰

Sin embargo, durante las 2 últimas décadas, no ha habido mayores avances en términos de supervivencia, la cual continúa siendo de 20-30% para los pacientes con enfermedad metastásica detectable al momento del diagnóstico inicial.² Por lo anterior, un número de ensayos clínicos para prueba de métodos de tratamiento para el osteosarcoma han incrementado en los últimos años.

Desde la introducción de IFM hace 2 décadas, la única droga que se ha aprobado para el tratamiento del OS es el muramil tripéptido (MTP), un derivado sintético del componente de la pared celular de una especie de Mycobacteria, con efectos inmunoestimuladores similares al dipeptido natural. El MTP estimula la liberación de TNF-alfa, inmunocitocina que juega un rol importante en la erradicación de las micrometástasis pulmonares. Otras vías de estudio son dentro del metabolismo del hueso, microRNAs, entre otras.²

1.7 Toxicidad secundaria al tratamiento.

¹⁰ Lee JS, DuBois SG, Boscardin WJ, Wustrack RL, Goldsby RE. Secondary Malignant Neoplasms Among Children, Adolescents, and Young Adults With Osteosarcoma. *Cancer* 2014; 120 (24): 3987-3993.

Debido al número incrementado de supervivientes de OS, es importante para el médico oncólogo un adecuado conocimiento de las complicaciones agudas y efectos a largo plazo de la terapia administrada a estos pacientes. Los componentes de la quimioterapia estándar, indicado por la asociación internacional EURAMOS1 en ensayos clínicos fase 3, incluyen altas dosis de MTX, DOX y CDP (régimen MAP). Otros agentes, como IFM y VP16, con actividad anti-osteosarcoma, se han incorporado a algunos protocolos y al esquema MAP (régimen MAPIE) que se encuentran en investigación desde mediados de 1980.¹¹

El protocolo técnico nacional usado en México también incluye el uso de Ciclofosfamida (CFM) como una alternativa más en la fase postquirúrgica del tratamiento.¹²

Dentro de los efectos tóxicos agudos que podemos observar en los regímenes de MAP y MAPIE se encuentran alopecia, mielosupresión, mucositis, náusea y vómito, complicaciones comunes de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos, y de los cuáles el manejo es bien conocido.

Sin embargo la incidencia, manejo y prevención de efectos tóxicos menos comunes y más tardíos o crónicos que si inciden a largo plazo directamente en los supervivientes de cáncer pediátrico, es poco reportado en la literatura y se describen a continuación.

1.7.1 Toxicidad secundaria a Doxorrubicina.

Desde principios de 1970's se ha descrito la cardiotoxicidad secundaria a la Doxorrubicina, dentro del manejo quimioterapéutico del Osteosarcoma. Esta toxicidad es dosis dependiente y potencialmente fatal; se habla de un incremento significativo de incidencia de falla cardíaca tras la administración de una dosis acumulada de 550 mg/m²SC. Aun no está clara la fisiopatología, pero se cree que la muerte de los cardiomiocitos es secundaria a la producción de radicales libres y estrés oxidativo. La mayoría de los regímenes quimioterapéuticos con MAP tienen una dosis acumulada de doxorrubicina de 375-480 mg/m²SC. La dosis por curso aproximada es de 75 mg/m²SC (rango de 60 a 90 mg/m²SC). La forma más común de cardiotoxicidad asociada a doxorrubicina es la disfunción cardíaca asintomática, detectada de manera incidental en estudios de seguimiento. Sin embargo se describe falla cardíaca congestiva aguda, crónica y tardía, respecto al tiempo de aparición, siendo las 2 primeras raramente reportadas. Ensayos en fase III de grupos cooperativos de osteosarcoma reportan una incidencia de toxicidad cardíaca clínicamente aparente de 0-4%.¹³

El estudio con el seguimiento más largo y más completo reporte de efectos adversos refiere un índice de 4% de cardiotoxicidad severa inducida por

¹¹ Janeway KA, Grier HE. Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *The Lancet*. 2010; 11: 670-78.

¹² Martínez-Ávalos A, Rivera-Luna R. y cols. Osteosarcoma. En: *Protocolos Técnicos, Cáncer en niños*. Editores de Textos Mexicanos, SA de CV, 2010: 205-217.

¹³ Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2004-11.

Doxorrubicina.¹⁴

Teóricamente las infusiones más prologadas del fármaco (>6 hrs.) reducen el riesgo de toxicidad al disminuir los picos de exposición, sin embargo faltan estudios que muestren cual es el impacto real de la duración de la infusión en la toxicidad cardiaca. Otros factores de riesgo para cardiotoxicidad son < 4 años y sexo femenino.¹¹

El número de pacientes con falla cardiaca clínica es mucho menor que el número de pacientes con anomalías en el ecocardiograma tras el tratamiento con doxorubicina.¹¹ En niños con leucemia aguda que recibieron dosis de 228-550 mgm²SC (media de 360 mgm²SC) de Doxorubicina, 65% tuvieron una poscarga incrementada, contractibilidad disminuida o ambos en el ecocardiograma. Un estudio que registró de manera detallada datos del ecocardiograma de pacientes con osteosarcoma quienes recibieron más de 224 mgm²SC de Doxorubicina, reportó una poscarga incrementada y contractibilidad disminuida en todos sus pacientes.¹⁵ Estudios sugieren que estas anomalías son progresivas, pero las implicaciones a largo plazo se desconocen.¹⁶

El dexrazoxane es un inhibidor de la topoisomerasa II, cardioprotector que disminuye la toxicidad asociada a la doxorubicina, no se sabe exactamente el mecanismo de acción pero se cree que previene la formación de radicales libres y daño al tejido al formar complejos con hierro. Dos ensayos clínicos controlados de manera aleatoria en niños, mostraron que el dexrazoxane disminuye el riesgo de toxicidad cardiaca subclínica a corto plazo, esto sin disminuir la eficacia del tratamiento.^{17, 18} Sin embargo el dexrazoxane no se ha evaluado de manera sistemática en casos de osteosarcoma, por lo que no es posible hacer una recomendación basada en evidencia a favor o en contra de su uso.

1.7.2 Toxicidad secundaria a Metotrexate.

Los efectos tóxicos primarios asociados al Metotrexate son mielosupresión y mucositis orointestinal, lo cual ocurre 5 a 14 días después de la dosis y está relacionada a la concentración del fármaco y a la duración de la exposición.¹⁹

La nefrotoxicidad observada con las altas dosis de Metotrexate puede prolongar el aclaramiento e intensificar otros efectos tóxicos de éste fármaco. El daño renal puede estar relacionado con la precipitación del Metotrexate o sus metabolitos en

¹⁴ Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4016-27.

¹⁵ Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1738-43.

¹⁶ Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672-77.

¹⁷ Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996; 14: 362-72.

¹⁸ Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109: 896-904.

¹⁹ Adamson PC, Bagatell R, Balis FM, and Blaney SM. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA and Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Lippincott Williams and Wilkins Ed. Sixth Edition, 2011: 279-355

los túbulos renales en presencia de una orina ácida o a efectos tóxicos sobre el túbulo renal, con la consecuente falla renal aguda y una menor eliminación del MTX aumentando el riesgo de toxicidad a otros niveles.¹⁹ A principios de 1970 y previo al uso de medidas protectoras para evitar la toxicidad del MTX (hiperhidratación, alcalinización de la orina, rescates de leucovorin), la nefrotoxicidad era común, y el índice de mortalidad por MTX era de hasta 6% aproximadamente.²⁰ Actualmente se estima una incidencia de nefrotoxicidad de 1-8%. Lamentablemente casos fatales de nefrotoxicidad asociada a MTX aun ocurren en este tipo de pacientes.²¹

La toxicidad hepática causada por MTX consiste en la elevación pasajera de las transaminasas séricas. La fibrosis hepática se ha observado principalmente en los pacientes que reciben bajas dosis de MTX en forma crónica.¹⁹

Dentro de los efectos tóxicos de las altas dosis de MTX en el régimen MAP (12 gr/m²SC) se ha descrito disfunción neurológica transitoria aguda, con una incidencia de 0.4-5% en los niños con osteosarcoma.^{22, 23} Cambios en el comportamiento, coma, afasia, crisis convulsivas, anormalidades sensoriales y motoras focales son algunos de los hallazgos descritos. El inicio de síntomas neurológicos ocurre entre el día 1 y 14 (media 6 días), posterior a la administración del metotrexate, con una duración entre 15 minutos a 72 horas, generalmente con resolución completa de la sintomatología y sin recurrencia de esta. La etiología de la neurotoxicidad asociada a Metotrexate es desconocida, pero una hipótesis es que uno de sus metabolitos o cambios en la concentración del co-factor (homocisteína) relacionados con el MTX, son citotóxicos, lo que resulta en edema de la sustancia blanca. La neurotoxicidad ocurre temprano en el curso del tratamiento, no se asocia a las concentraciones elevadas del fármaco o la excreción retrasada. Es importante siempre abordar al paciente y descartar otras causas de la sintomatología. No existe un tratamiento estándar para una neurotoxicidad establecida.¹¹

1.7.3 Toxicidad secundaria a Oxazafosforinas (Ifosfamida y Ciclofosfamida)

La cistitis hemorrágica es una toxicidad única de las oxazafosforinas, y puede ir desde una disuria leve y frecuente a una hemorragia severa por daño del epitelio de la vejiga. La incidencia reportada de ésta complicación va de 5% a 10% para CFM y 20% a 40% para IFM. Este efecto tóxico está relacionado a la dosis y parece ser causado por el metabolito activado y los productos biológicamente activos tales como la acroleína.¹⁹

²⁰ Von Hoff DD, Penta JS, Helman LJ, Slavik M. Incidence of drug-related deaths secondary to high-dose methotrexate and citrovorum factor administration. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 745-48.

²¹ Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100: 2222-32.

²² Walker RW, Allen JC, Rosen G, Caparros B. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1845-50.

²³ Packer RJ, Grossman RI, Belasco JB. High dose systemic methotrexate-associated acute neurologic dysfunction. *Med Ped Oncol* 1983; 11: 159-61.

Las oxazafosforinas también son nefrotóxicas, CFM puede tener un efecto tubular renal directo que puede resultar en retención de agua, la IFM produce daño tubular proximal que recuerda al síndrome de Fanconi, con glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia.¹⁹ Un estudio con 120 pacientes quienes recibieron una dosis acumulada de IFM de 30 g/m²SC, reportó disfunción tubular proximal y síndrome de Fanconi en 66% y 7% de los casos respectivamente.²⁴ El síndrome de Fanconi se reportó en una proporción similar en el protocolo fase II/III del Pediatric Oncology Group (POG), en el que la dosis acumulada de IFM fue 71 mg/m².²⁵ También puede presentarse disfunción glomerular, generalmente leve, pero la falla renal aguda puede presentarse con dosis acumuladas altas. El riesgo de nefrotoxicidad por IFM está asociado a dosis acumuladas altas, menor edad al momento de la administración, disfunción renal pre-existente, exposición a otros fármacos nefrotóxicos, incluido el tratamiento con cisplatino.¹¹

Otros efectos tóxicos de la IFM incluyen neurotoxicidad, la cual se caracteriza por somnolencia, desorientación y letargia en alrededor en la mayoría de los casos, del 10% al 40%, pero se puede presentar con debilidad, disfunción cerebelosa y más raramente alucinaciones, coma y crisis convulsivas. Las manifestaciones son agudas, transitorias y reversibles. A diferencia de la neurotoxicidad por MTX, en la causada por IFM sí se ha reportado recurrencia. Estudios recientes reportan incidencia de neurotoxicidad asociada a IFM de aproximadamente 20%²⁶, sin embargo otros ensayos en fase 2 y 3 donde se evalúa la combinación de IFM y etopósido como parte del tratamiento del osteosarcoma y otros tumores sólidos reportan una incidencia de 1-6%, aunque la incidencia puede aumentar a 50% con la administración oral y parece ser mayor en niños quienes previamente recibieron dosis altas acumuladas de cisplatino.¹¹

Disfunción hepática transitoria también ha sido reportada con IFM. Toxicidad cardíaca ha sido observada en pacientes tratados con altas dosis de CFM (>100-200 mg/kg). IFM también ha sido implicada como una causa de cardiomiopatía y arritmias a dosis de 10-18 g/m²SC. Algunos casos de neumonitis intersticial por CFM e IFM también han sido reportados, principalmente en combinación con otras drogas citotóxicas y el uso concomitante de radioterapia.¹⁹

El efecto de los agentes alquilantes (CFM e IFM) en la fertilidad son conocidos. En un estudio retrospectivo para evaluar la fertilidad en pacientes masculinos con osteosarcoma tras la quimioterapia con altas dosis de agentes alquilantes, en donde se incluyeron 96 pacientes, se concluyó mayor prevalencia de disfunción gonadal en aquellos que recibieron MAP con ifosfamida en comparación con MAP solo (88% vs 50%). El índice de esterilidad estaba relacionado a la dosis de

²⁴ Rossi R, Godde A, Kleinebrand A, et al. Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 159-65.

²⁵ Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 426-33.

²⁶ Pratt CB, Green AA, Horowitz ME, et al. Central nervous system toxicity following the treatment of pediatric patients with ifosfamide/mesna. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1253-61.

ifosfamida.²⁷ Información de este tipo de toxicidad en el sexo femenino es limitada. Un estudio reportó que 6% de las pacientes de sexo femenino tratadas con MAP + ifosfamida sufrió de menopausia temprana.²⁸ No hay estudios prospectivos de fertilidad o función gonadal en supervivientes de osteosarcoma.

1.7.4 Toxicidad secundaria a Cisplatino.

El CDP es una causa bien conocida de tubulopatías, presentándose frecuentemente con alteración de la función glomerular y/o alteraciones electrolíticas. El CDP daña directamente las células epiteliales de los túbulos, lo que resulta en una alteración que recuerda una Necrosis Tubular Aguda (NTA), que conduce a una pérdida de magnesio en la orina. La incidencia de hipomagnesemia durante el tratamiento con este agente quimioterapéutico se reporta de hasta 90%.²⁹ La instauración de aporte de Mg durante el tratamiento es esencial y previene esta complicación. Aproximadamente 12-20% de los pacientes persisten con hipomagnesemia asociada a CDP.³⁰ La disfunción glomerular se describe en 60% de los pacientes con dosis medias de 500-600mg/m² de CDP, sin embargo la alteración es leve y mejora tras finalizar el tratamiento.³¹ La nefrotoxicidad secundaria a cisplatino se asocia con la infusión de altas dosis del fármaco por lo cual se ha recomendado instaurar infusiones prolongadas y fraccionadas como medidas protectoras.¹¹

Dentro de los efectos tóxicos del CDP se describe también pérdida auditiva secundaria a ototoxicidad. La ototoxicidad está relacionada a altas dosis acumuladas, menor edad a la administración y uso concomitante de otros fármacos ototóxicos. Existen múltiples reportes de ototoxicidad relacionada al CDP, mencionando incidencias tan bajas como 1-6% y tan altas de hasta 40%.³² En un estudio realizado por el European Osteosarcoma Intergroup (EOI), se reportó que 4% de los pacientes que recibieron dosis de CDP similares a lo recomendado en los regímenes actuales de MAP desarrollaron pérdidas auditiva grado 2 o mayor.³² La ototoxicidad asociada a cisplatino no tiende a mejorar, es permanente y progresa con el tiempo.³⁴

1.7.5 Toxicidad secundaria a epipodofilotoxinas (Etopósido [VP-16]).

Una forma distintiva de leucemia aguda secundaria, caracterizada por un periodo de latencia corto (tiempo promedio de presentación de 30 meses), translocaciones

²⁷ Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, Bacci G. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 292-96.

²⁸ Longhi A, Pignotti E, Versari M, Asta S, Bacci G. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma. *Oncol Rep* 2003; 10: 151-55.

²⁹ Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 47-58.

³⁰ Stohr W, Paulides M, Bielack S, et al. Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Ped Blood Cancer* 2007; 48: 140-47.

³¹ Koch Nogueira PC, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Ped Nephrol* 1998; 12: 572-75.

³² Lewis MJ, DuBois SG, Fligor B, Li X, Goorin A, Grier HE. Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. *Ped Blood Cancer* 2009; 52: 387-91.

³³ Lewis JJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 112-28.

³⁴ Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 649-55.

cromosómicas del gen MLL en la banda del cromosoma 11q23, y subtipo morfológico M4 o M5 de la FAB (monocítica o mielomonocítica), ocurre en pacientes tratados con epipodofilotoxinas. El riesgo acumulado de desarrollar ésta forma de leucemia secundaria se ha estimado en 5-12% en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con dosis acumuladas altas de éste fármaco. La incidencia acumulada a 6 años de leucemia secundaria y síndrome mielodisplásico en pacientes quienes fueron tratados en 12 ensayos clínicos cooperativos fue de 3.3%, 0.7% y 2.2% para dosis acumuladas de etopósido de menos de 1.5 g/m², 1.5 a 2.99 g/m², y 3 g/m² o más, respectivamente.¹⁹

1.7.6 Otras secuelas del tratamiento en supervivientes de osteosarcoma.

1.7.6.1 *Segundas Neoplasias*

Al lograr mayor supervivencia tras la terapia para osteosarcoma, llama la atención las secuelas a largo plazo. Uno de los efectos más devastadores es el desarrollo de una segunda malignidad (secondary malignant neoplasms [SMN]). Una serie de reportes provee un estimado de incidencia acumulada de SMN a 10 años que va de 2 a 4.9%.³⁵

En un estudio realizado en EUA por Jean S. Lee y colegas del departamento de pediatría del Hospital Infantil de Benioff de la Universidad de California en San Francisco, se reportó una incidencia acumulada de cualquier tipo de SMN de 2.1% a los 10 años, 4% a los 20 años y 7.4% a los 30 años del diagnóstico inicial de osteosarcoma (malignidades hematológicas 1.2%, 1.4% y 1.7%, tumores sólidos 0.9%, 2.6% y 5.7% respectivamente a los 10, 20 y 30 años del diagnóstico inicial de osteosarcoma). Según este estudio los pacientes con osteosarcoma en comparación a la población en general, tuvieron un riesgo incrementado de 2.7 veces más de desarrollar cualquier tipo de SMN (hematológicas, tejidos blandos, tiroides, sistema respiratorio y mama). El tiempo de latencia promedió desde el diagnóstico de osteosarcoma y el de SMN fue 6 años (0.6-36 años), llama la atención que de los pacientes diagnosticados entre 1973-1985 la media del tiempo de desarrollo de SMN fue 22.5 años en comparación con los que fueron diagnosticados después de 1985 que fue 4 años. La incidencia de SMN no mostró diferencias basadas en edad, estadio de la enfermedad, grado del tumor, sitio primario del osteosarcoma, dimensión máxima, tiempo de diagnóstico, o exposición a radiación, aunque <10% de la cohorte total recibió radioterapia.³⁵

Podemos decir que los pacientes con osteosarcoma están en un riesgo incrementado de desarrollar neoplasias malignas secundarias como resultado a su tratamiento y su riesgo continúa por décadas. Reportándose que las malignidades hematológicas son las SMN más comunes. Respecto a cómo la era de tratamiento afecta el tiempo de desarrollo de SMN, se debe probablemente a que después de 1986 la quimioterapia adyuvante (MTX, CDP y DOX) se estableció

³⁵ Lee JS, DuBois SG, Boscardin J, Wustrack RL, Goldsby RE. Secondary Malignant Neoplasms Among Children, Adolescents, and Young Adults With Osteosarcoma. *Cancer*. 2014; 120 (24): 3987-93.

como la línea de tratamiento estándar, que aunque ha mejorado el pronóstico del osteosarcoma parece contribuir al riesgo de SMN.³⁵

1.7.6.2 Osteoporosis

Se ha reportado una alta prevalencia de osteoporosis y fracturas en supervivientes de osteosarcoma. El índice de pérdida ósea que ocurre en los pacientes con cáncer durante su tratamiento puede ser hasta 10 veces más rápido que lo normal. En un estudio dirigido por Ahn JH et al.³⁶ en donde se estudiaron a 9 pacientes con osteosarcoma y 8 pacientes controles sanos, se reportó que la densidad mineral ósea de la cabeza del fémur y de la columna vertebral disminuyó durante el tratamiento del Osteosarcoma en 78% y 44% de los casos respectivamente. La mayoría de los pacientes con osteosarcoma tienen menor actividad física durante el tratamiento, inmovilización durante la cirugía y complicaciones relacionadas a la QT. Los cuatro agentes en la QT del Osteosarcoma (MTX, IFM, CDP y DOX), son drogas conocidas por alterar la mineralización ósea. El MTX suprime la actividad osteoblástica y estimula el reclutamiento de osteoclastos, lo que resulta en disminución de la formación de hueso e incrementa la reabsorción ósea. Mayor dosis acumulada de MTX se asocia a mayor incidencia de osteopenia. La ifosfamida causa hipogonadismo, que resulta en una densidad mineral ósea (Bone Mineral Density BMD) disminuida (menores niveles de estrógenos que previenen la reabsorción ósea y estimulan factores de crecimiento y menores niveles de andrógenos que son importantes en la oposición perióstica). Además la ifosfamida puede inducir síndrome de Fanconi, que puede resultar en hipofosfatemia, y como consecuencia alteración de la mineralización ósea. Cisplatino induce hipomagnesemia al dañar los mecanismos de reabsorción en los túbulos renales, lo cual contribuye a la osteoporosis.³⁶

1.7.6.3 Secuelas Funcionales y Psico-sociales

Un aspecto no menos importante que está preocupando de manera creciente al gremio médico son las secuelas funcionales y socio-ocupacionales en los pacientes con osteosarcoma. Como ya se mencionó el salvamento de la extremidad ha reemplazado a la amputación como procedimiento quirúrgico estándar para osteosarcoma de alto grado.

Ottaviani et al³⁷ estudió a un grupo de 38 pacientes, edad media de 37.9 (22-52 años), 63% mujeres y 37% hombres, con diagnóstico de osteosarcoma y una supervivencia de por lo menos 20 años tras el diagnóstico, 19 de ellos tratados con amputación y 19 con salvamento de la extremidad. Las operaciones que se realizaron más frecuentemente fueron amputación transfemoral en 58% de los pacientes e implantación de endoprótesis metálica en 48% en el grupo de salvamento de la extremidad. En el área social y profesional se reportó una escolaridad e ingresos anuales netos más altos en los pacientes que en la población general de los EUA, varios supervivientes se convirtieron en contadores (8%), maestros (8%), enfermeros (8%), médicos (5%), abogados (3%) y ejecutivos

³⁶ Ahn JH, Cho WH, Lee JA, Kim DH, Seo JH, Lim JS. Bone mineral density change during adjuvant chemotherapy in pediatric osteosarcoma. *Ann Pediatr & Metabol* 2015 ; 20: 150-154.

exitosos (13%) con una distribución similar en ambos grupos.³⁷ Yonemoto et al en el 2007 publicó un porcentaje más alto en escolaridad en el grupo de salvamento, sin diferencias en los ingresos anuales.³⁸ Además, 61% de los supervivientes estaban casados, 24% solteros y 16% divorciados, similar entre ambos grupos y entre hombres y mujeres; 55% tenían hijos, en el grupo de amputación tenían no más de 2 hijos, y aquellos con salvamento hasta 4 hijos, aunque no hubo diferencias en el número total de hijos entre los grupos. La proporción de fertilidad fue 81% y de infertilidad diagnosticada en 11%, todos hombres (3 con amputación, 1 con salvamento).³⁷ Yonemoto et al reportó mayor porcentaje de matrimonio en el sexo femenino (76% vs 21%), y una proporción de fertilidad menor que la reportada por Ottaviani.³⁹ En comparación con sus hermanos, los supervivientes de osteosarcoma alcanzaron mismos (49%) o más altos (42%) niveles de educación, sin diferencias en la seguridad médica, empleos y estado civil.

Se ha investigado de manera amplia el resultado funcional del salvamento de la extremidad en comparación con el de la amputación. Un mayor entendimiento de la calidad de vida y funcionalidad de los supervivientes de osteosarcoma puede impactar de manera potencial en el momento de la toma de decisiones y ofrecer intervenciones adecuadas. Sugarbaker y colegas fueron de los primeros en publicar estudios que investigaban el impacto del tipo de cirugía en la calidad de vida de los pacientes con sarcoma en extremidades y no detectaron diferencias en los resultados.⁴⁰

Robert y Colegas realizaron un estudio con 57 pacientes (16.1-52 años), entre marzo 2007 y febrero 2008, de los cuales 33 tenían un salvamento de la extremidad (28 extremidad inferior y 5 superior) y 24 una amputación (23 extremidad inferior y 1 superior), en quienes buscaron evaluar la función (Toronto Extremity Salvage Score), calidad de vida (The Quality of Life -Cancer Specific Scale), imagen corporal (Amputee Body Image Scale), autoestima (Index of Self-Esteem), y soporte social (Sarason's Social Support Questionnaire). No se reportaron diferencias entre la calidad de vida, autoestima y soporte social. La imagen corporal fue la única medida que mostró diferencias significativas entre amputación y salvamento de la extremidad. Además se observó una relación significativa entre la amputación tardía y preocupación por la imagen corporal. Respecto a la función, esta se relacionaba de manera significativa con el bienestar emocional, con una mejor función ante mejor estado emocional. La función más allá que del procedimiento realizado, determinaron las secuelas psicosociales.⁴¹

Los supervivientes amputados requirieron más frecuentemente asistencia para

³⁷ Ottaviani G, Robert RS, Huh WW et al. Socio-Occupational and Physical Outcomes More than 20 Years after Diagnosis for Osteosarcoma in Children and Adolescents: Limb Salvage versus Amputation. *Cancer* 2013; 119 (20): 3727-36

³⁸ Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y, Kimura K, Hagiwara Y, Tatezaki S. Education and employment in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: a Japanese single-center experience. *Oncology* 2007; 72:274-278. [PubMed: 18187948].

³⁹ Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T, Hagiwara Y. Marriage and fertility in long-term survivors of high grade osteosarcoma. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:513-516

⁴⁰ Sugarbaker PH, Barofsky I, Rosenberg SA, et al. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials. *Surgery* 1982; 91(1):17-23.

⁴¹ Robert RS, Ottaviani G, Huh WW et al. Psychosocial and Functional Outcomes in Long-Term Survivors of Osteosarcoma: A Comparison of Limb-Salvage Surgery and Amputation. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(7): 990-999

caminar que aquellos con salvamento. La necesidad de asistencia para caminar se relacionó con la localización del osteosarcoma en ambos grupos; la desarticulación femoral y hemipelvectomía se asociaron con el uso de dos muletas y/o silla de ruedas en todos los casos excepto uno. La amputación deja al paciente con la necesidad de por vida de una pierna protésica, dolor y miembro fantasma, siendo reportadas en gran porcentaje de la población estudiada por Ottaviani³⁷. Dentro de las complicaciones en el grupo de salvamento de la extremidad, las infecciones periprotésicas y osteomielitis pueden resultar en pérdida de la función articular, amputación secundaria y complicaciones sistémicas. De los pacientes con salvamento de la extremidad, 8% tuvieron una amputación secundaria. El 3% de éstos pacientes con una amputación tardía refieren que pudo haber sido mejor haber sido sometidos a una amputación inicial. De los que fueron sometidos a una amputación secundaria, se reporta menores resultados respecto a la imagen corporal en comparación con otros supervivientes. Cuando se les pregunto el nivel de satisfacción con su cirugía, el grupo de salvamento tuvo más altos niveles de satisfacción, pero no fue estadísticamente significativa. ($p=0.06$).³⁷

1.7.6. 4 Secuelas Psiquiátricas y emocionales

“La pérdida irreversible de una parte del cuerpo detalla a la perfección la definición de trauma”.⁴² Entender las secuelas psiquiátricas y emocionales de la amputación puede mejorar la forma de intervención psicológica. El trastorno de estrés post-traumático (Post-Traumatic Stress Disorder [PTSD]) se refiere a la enfermedad psiquiátrica secundaria a un evento traumático amenazante o dañino para la persona u otras personas, que causa miedo, impotencia u horror. Martz et al en un estudio retrospectivo, reporta que el riesgo de PTSD en veteranos vietnamitas fue 1.64 veces mayor en individuos con amputaciones vs aquellos sin estas.⁴³ Cheung en un estudio retrospectivo de amputaciones relacionadas al trabajo, encontró que las personas con amputaciones de miembros superiores experimentan más síntomas de PTSD que aquellos con amputaciones de extremidades inferiores.⁴⁴

Los factores psicológicos asociados a peor pronóstico posterior a la amputación son vulnerabilidad percibida, negación e impotencia del paciente. Cavanagh et al refiere una baja incidencia de PTSD, sin embargo sugiere que entre menos controlado e impredecible es el evento traumático, más común es el desarrollo de este trastorno. De ahí la importancia de que se ofrezca una preparación adecuada bajo un equipo multidisciplinario al paciente en quien se planea realizar una amputación.⁴²

⁴² Cavanagh SR, Shin LM, Karamouz N et al. Psychiatric and Emotional Sequelae of Surgical Amputation. *Psychosomatics*. 2006; 47:459-464.

⁴³ Martz E, Cook DW: Physical impairments as risk factors for the development of posttraumatic stress disorder. *Rehabilitation Counseling Bulletin* 2001; 44:217-221.

⁴⁴ Cheung E, Alvaro R, Colotla VA: Psychological distress in workers with traumatic upper- or lower-limb amputations following industrial injuries. *Rehabilitation Psychology* 2003; 48:109-112

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más común en los niños y adolescentes con una alta tasa de metástasis y de mortalidad, representa 5-6% de todos los tumores en la niñez, con una incidencia en menores de 20 años de 0.5 casos por cada 100 000 personas por año. En la actualidad, con los avances terapéuticos la mortalidad ha disminuido, actualmente dos terceras partes de los casos de OS localizado no metastásico sobreviven a más de 10 años alcanzando tasas de supervivencia de 60-70%. Los pacientes con metástasis limitadas y resecables tienen una supervivencia que puede llegar hasta un 50%.

Actualmente el tratamiento del OS incluye quimioterapia neoadyuvante y adyuvante multifármaco y la resección quirúrgica del tumor primario y la enfermedad metastásica. De estos tratamientos se despliegan múltiples complicaciones tanto agudas como crónicas. Existe una amplia literatura de los efectos tóxicos agudos de la quimioterapia tales como alopecia, mielosupresión, mucositis, entre otros, y su manejo es bien conocido. Sin embargo la incidencia, manejo y prevención de efectos tóxicos menos comunes y más tardíos o crónicos que si inciden a largo plazo directamente en los supervivientes de cáncer pediátrico, es poco reportado en la literatura y en el Instituto Nacional de Pediatría éstos datos se desconocen.

Debido al número incrementado de supervivientes de OS, es indispensable que todos los médicos que potencialmente en algún momento serán los médicos de primer contacto de éstos supervivientes, tengan un adecuado conocimiento de éstos efectos a largo plazo secundarios a la terapia administrada a estos pacientes, lo cual hace necesario precisar y describir el tipo de complicaciones, cuáles son, con qué frecuencia se presentan y qué características clínicas comparten. Lo anterior permitirá sin lugar a dudas una mejoría en su prevención, identificación y manejo.

2.1 Pregunta de Investigación

¿Cuál es la frecuencia, tipo y características clínicas de las secuelas a largo plazo y de los eventos de muerte secundarios al tratamiento en los supervivientes de osteosarcoma en el periodo de 1997 a 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría?

3. JUSTIFICACIÓN

Debido al número incrementado de supervivientes de OS, es indispensable que todos los médicos que potencialmente en algún momento serán los médicos de primer contacto de éstos supervivientes, tengan un adecuado conocimiento de éstos efectos a largo plazo secundarios a la terapia administrada a estos pacientes.

Lo anterior formará la base para la aplicación de medidas preventivas adecuadas, de diagnósticos oportunos y precisos, de tratamientos correctamente orientados y correctamente referidos a los servicios especializados de acuerdo a la necesidad específica, y de intervenciones psico-sociales bien dirigidas que finalmente permitan la reinserción adecuada del superviviente a la sociedad, a la escuela, a la familia, a una vida independiente y a los servicios médicos correspondientes.

El desconocimiento de todo lo anterior pone en grave riesgo de disminución de la supervivencia y de la calidad de vida a los pacientes con OS.

El Instituto Nacional de Pediatría es uno de los centros de referencia oncológica más importante de México, con un aproximado de 12 a 20 nuevos casos de OS al año. La población de pacientes con OS manejados en nuestro centro hospitalario nos permite realizar un estudio significativo, y los resultados se esperan sean útiles a nivel nacional e internacional para la aplicación de éstas medidas de intervención oportunas en los supervivientes de ésta neoplasia maligna.

La necesidad de mejorar la calidad de vida de los supervivientes de OS incrementa con el paso de los años tanto como incrementa la prevalencia de estos pacientes en el país. Por lo cual es una prioridad para el equipo de salud estar preparados para ofrecer un manejo integral no sólo del tratamiento inicial, sino también de las secuelas que quedarán a largo plazo en éstos supervivientes de uno de los cánceres más agresivo y mortales de la infancia.

4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

Objetivo general.

- Describir la frecuencia y características clínicas de los efectos adversos y secuelas a largo plazo secundarios al tratamiento en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de osteosarcoma que recibieron alguna modalidad de tratamiento quirúrgico y/o quimioterapéutico y/o radioterápico durante el periodo de 1997-2015.

Objetivos Específicos.

- Describir la frecuencia y tipo de las secuelas a largo plazo observadas en pacientes que recibieron tratamiento con Doxorubicina.
- Describir la frecuencia y tipo de las secuelas a largo plazo observadas en pacientes que recibieron tratamiento con Metotrexate.
- Describir la frecuencia y tipo de las secuelas a largo plazo observadas en pacientes que recibieron tratamiento con Oxazafoforinas.
- Describir la frecuencia y tipo de las secuelas a largo plazo observadas en pacientes que recibieron tratamiento con Cisplatino.
- Describir la frecuencia y tipo de las secuelas a largo plazo observadas en pacientes que recibieron tratamiento con Epiodofilotoxinas.

- Describir la frecuencia y tipo de las secuelas físicas, funcionales y psico-sociales a largo plazo secundarias al tratamiento.
- Describir la frecuencia, el tiempo de presentación y tipo de segundas neoplasias secundarias a los tratamientos administrados.
- Describir la frecuencia y causa de fallecidos durante el tratamiento quirúrgico, de quimioterapia y de radioterapia como secuela secundaria a los mismos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio.

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

5.2 Metodología.

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma entre 1997 y 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría, obtenidos a través de la base de datos del archivo clínico del mismo clasificados como Tumor Maligno de los huesos y de los cartílagos articulares (CIE-10 C40). Se incluyeron a todos los pacientes menores de 18 años, ambos géneros, con diagnóstico confirmado de OS en el periodo de 1997 a 2015.

De los expedientes seleccionados se obtuvieron los siguientes datos: sexo, edad, manifestaciones clínicas, diagnóstico histológico, presencia de metástasis al diagnóstico y durante la evolución, esquemas de quimioterapia, radioterapia, tipo y número de los tratamientos quirúrgicos, evolución, toxicidad secundaria a doxorubicina, toxicidad secundaria a metotrexate, toxicidad secundaria a oxazafosforinas (ifosfamida y ciclofosfamida), toxicidad secundaria a cisplatino, toxicidad secundaria a epipodofilotoxinas (etopósido [VP-16]), secuelas quirúrgicas, segundas neoplasias, osteoporosis, secuelas neuroendócrinas, secuelas físicas y funcionales y secuelas psico-sociales.

Se conformó una base de datos en el programa Excel, mismo que se exportó al programa SPSS V.21 para la realización del análisis descriptivo de las variables del estudio.

5.3 Criterios de inclusión.

Todos los expedientes clínicos de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que contaron con:

- Diagnóstico de osteosarcoma con reporte histopatológico confirmado.
- Menores de 18 años de edad.
- Ambos géneros.
- Que hayan recibido alguna modalidad de tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría (cirugía y/o quimioterapia y/o radioterapia).

5.4 Criterios de exclusión.

- Expediente clínico de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que no contaron con la información necesaria para responder a los objetivos de este estudio.

5.5 Descripción de las variables.

Variable	Definición	categoría	Escala
Género	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el momento de diagnosticar la enfermedad	Cuantitativa continua	1. Meses
Sitio	Sitio anatómico del osteosarcoma primario	Cualitativa nominal	1. Fémur 2. Tibia 3. Húmero 4. Columna 5. Pelvis 6. Mandíbula 7. Otros (Especificar)
Manifestaciones clínicas al diagnóstico	Cuadro clínico presentado por el paciente al diagnóstico de Osteosarcoma	Cualitativa nominal	1. Masa ósea 2. Dolor óseo 3. Fractura patológica 4. Fiebre 8. Pérdida de Peso
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde inicio de la clínica al diagnóstico	Cuantitativa continua	1. Meses
Diagnóstico Histológico	Diagnóstico histológico realizado por patología	Cualitativa nominal	1. Osteoblástico 2. Condolástico 3. Fibroblástico 4. Otro/Especificar
Metástasis pulmonares al diagnóstico	Presencia de enfermedad tumoral a distancia implantada en los pulmones al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	1. No 2. Menos o igual a 3 3. Más de 3
Sitio de Metástasis al diagnóstico	Sitio del implante neoplásico distante al sitio primario de presentación al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	1. Pulmón 2. Hueso 3. Otro/Especificar
Esquema de quimioterapia	Combinación de fármacos antineoplásicos utilizados para el tratamiento del Osteosarcoma. Indicando dosis acumulada de dicho fármaco.	Cualitativa nominal	1. Doxorrubicina 2. Metotrexate 3. Oxazafosforinas (Ifosfamida y Ciclofosfamida) 4. Cisplatino 5. Epiodoflotoina

			(Etopósido) 6. Otro/Especificar
Numero de ciclos de quimioterapia	Ciclos de quimioterapia administrados en el tratamiento de OS	Cuantitativa continua	1. Número de ciclos
Cirugía definitiva	Procedimiento quirúrgico realizado como tratamiento del OS	Cualitativa Nominal	1. Amputación 2. Desarticulación 3. Salvamento 4. Ninguna
Metastasectomía	Resección de metástasis como parte del manejo quirúrgico del OS	Cualitativa nominal	1. Pulmonar 2. Ósea 3. Otro sitio/Especificar 4. No
Metastasectomía pulmonar	Resección de metástasis pulmonares como parte del manejo quirúrgico del OS	Cualitativa nominal	5. Unilateral 6. Bilateral 7. No
Uso de radioterapia	Radioterapia como parte del tratamiento de OS. Indicando dosis y campo de radiación.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
% Histológico de viabilidad tumoral	Porcentaje histológico de tumor aún viable después de la quimioterapia preoperatoria reportado en el estudio de patología del espécimen quirúrgico obtenido en la cirugía definitiva del OS.	Cuantitativa continua	1. Porcentaje (1-100)
Evolución	Estado de la enfermedad al final del tratamiento	Cualitativa nominal	1. Vivo con enfermedad 2. Vivo sin enfermedad 3. Muerto con enfermedad 4. Muerto sin enfermedad 5. Abandono del tratamiento
Eventos de muerte	Causa de muerte de paciente con OS	Cualitativa nominal	1. Actividad tumoral 2. Asociadas al tratamiento 3. Otras/Especificar
Tiempo total de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última consulta	Cuantitativa continua	1. Meses
Secuela asociada a quimioterapia	Patología asociada a la toxicidad del tratamiento antineoplásico..	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Toxicidad secundaria a Doxorubicina (DOX)	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1. Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a DOX	Tiempo transcurrido en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	1. Meses
Dosis Total	Dosis total administrada	Cuantitativa	1. mg/m2

Acumulada de DOX	del fármaco durante todo el tratamiento.	continua	
Toxicidad secundaria a Metotrexate (MTX)	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1. Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a MTX	Tiempo transcurrido en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	1. Meses
Dosis Total Acumulada de MTX	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1. g/m2
Toxicidad secundaria a oxazafosforinas (Ifosfamida/IFM y Ciclofosfamida/CFM)	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1. Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a IFM/CFM	Tiempo transcurridos en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	1. Meses
Dosis Total Acumulada de IFM	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1. g/m2
Dosis Total Acumulada de CFM	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1. mg/m2
Toxicidad secundaria a Cisplatino (CDP)	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1. Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal 6. Auditiva
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a CDP	Tiempo transcurridos en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	1. Meses
Dosis Total Acumulada de CDP	Dosis total administrada del fármaco durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	1. mg/m2
Toxicidad secundaria a epipodofilotoxinas (Etopósido [VP-16])	Datos clínicos de efectos secundarios relacionados al uso del fármaco.	Cualitativa nominal	1. Cardiovascular 2. Hematológica 3. Neurológica 4. Hepática 5. Renal
Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a VP-16	Tiempo transcurridos en el que se diagnostica la secuela secundaria al fármaco.	Cualitativa continua	2. Meses
Dosis Total Acumulada de	Dosis total administrada del fármaco durante todo	Cuantitativa continua	3. mg/m2

VP-16	el tratamiento.		
Complicaciones post quirúrgicas	Complicaciones secundarias a tratamiento quirúrgico del OS	Cualitativa nominal	4. Si 5. No
Sitio de complicación post quirúrgica	Sitio en donde se presentó la complicación tras el manejo quirúrgico de OS	Cualitativa nominal	1. Primario 2. Metastasectomía 3. Otros
Tipo de complicación post quirúrgica	Se describe la complicación posterior al manejo quirúrgico de OS	Cualitativa nominal	1. Recaída local 2. Infección 3. Rechazo del injerto 4. Exposición protésica 5. Otros/Especificar
Segundas Neoplasias	Neoplasia que resulta del tratamiento con quimioterapia o radioterapia	Cualitativa nominal	6. Si 7. No
Tipo de segunda neoplasia	Tipo histológico de la neoplasia que resulta del tratamiento con quimioterapia o radioterapia	Cualitativa nominal	1. Especificar
Tiempo de aparición de la segunda neoplasia	Meses transcurridos tras el cese del tratamiento de OS en el que se diagnostica la segunda neoplasia	Cualitativa continua	1. Meses
Osteoporosis	Masa ósea disminuida por alteración en la microarquitectura con incremento de la fragilidad esquelética. Definida como una densidad mineral ósea 2.5 o más por debajo de la desviación estándar.	Cualitativa nominal	1.No 2.Osteopenia 3.Osteoporosis leve 4.Osteoporosis severa
Tipo de secuelas funcionales a largo plazo.	Secuelas funcionales que presentan los pacientes tras tratamiento médico y quirúrgico del osteosarcoma.	Cualitativa nominal	1. Escolaridad 2. Empleo /Ingresos 3. Estado Civil 4. Fertilidad 5. Otras/Especificar
Tipo de secuelas psico-sociales a largo plazo.	Secuelas funcionales que presentan los pacientes tras tratamiento médico y quirúrgico del osteosarcoma.	Cualitativa nominal	1. Depresión 2. Trastorno de Estrés Post trauma 3. Otros/Especificar
Recaída o progresión	Recurrencia de tumor cuando el paciente se encontraba en periodo de remisión y buena respuesta a tratamiento	Cualitativa nominal	1. Ausente 2. Presente
Tiempo de la recaída o progresión	Tiempo en el que se presenta la recurrencia del tumor.	Cuantitativa continua	6. Meses
Sitio de la recaída o progresión	Localización de la recaída	Cualitativa nominal	1.Local 2.Pulmonar 3. Ósea 4.Otro/Especificar

Tratamiento de la recaída	Tratamiento utilizado durante la recaída de la enfermedad	Cualitativa Nominal	1. Quimioterapia 2. Cirugía 3. Radioterapia 4. Ninguno
Esquema de tratamiento en la recaída	fármacos antineoplásicos utilizados para el tratamiento de recaída	Cualitativa Nominal	1. Fármacos
Fecha de última consulta	Fecha de última consulta de control en la especialidad de oncología del INP.	Cuantitativa	1. Fecha de última consulta
Fecha de Muerte	Fecha de defunción del paciente con diagnóstico de osteosarcoma	Cuantitativa	1. Fecha de defunción
Causa de la muerte	Causa primaria de muerte en el paciente con osteosarcoma	Cualitativa nominal	1. Actividad tumoral 2. Asociados al tratamiento (especificar) 3. Otros (especificar)

6. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

No aplica.

7. ANALISIS ESTADISTICO.

Se conformó una base de datos en el programa Excel, mismo que se exportó al paquete SPSS V.21 en el cual se realizó el análisis descriptivo de las variables del estudio, las cuales mostraron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas y determinación de proporciones para las variables categóricas.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, que considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, este protocolo de investigación se clasificó en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documentales retrospectivos, no se realizaron intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omite la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

9. FACTIBILIDAD

Se cuenta con los recursos materiales, el acceso a los documentos necesarios, recursos humanos y tiempo para llevar a cabo este proyecto.

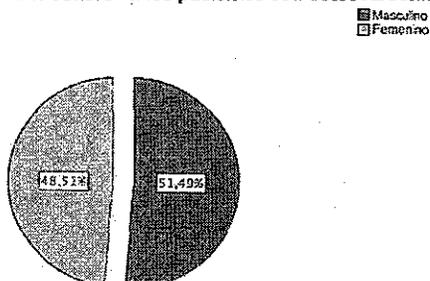
10. RESULTADOS

De todos los expedientes revisados a través de la base de datos del archivo clínico, clasificados como Tumor Maligno de los huesos y de los cartílagos articulares (CIE-10 C40) se encontraron 101 casos de osteosarcoma, con incidencia similar de género, 51.5% sexo masculino y 48.5% sexo femenino (*Tabla 1*) (*Gráfica 1*).

1. *Tabla 1. Género de pacientes con osteosarcoma*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	52	51,5	51,5	51,5
Válidos Femenino	49	48,5	48,5	100,0
Total	101	100,0	100,0	

Gráfica 1. Género en los pacientes con osteosarcoma



El rango de edad al diagnóstico de osteosarcoma fue de 15 años de edad, con una edad mínima de 2 años, máxima de 17 años, y una media de 11.44 años. La edad predominante al diagnóstico fue de 15 años. (*Tabla 2 y 2.1*) (*Gráfico 2*)

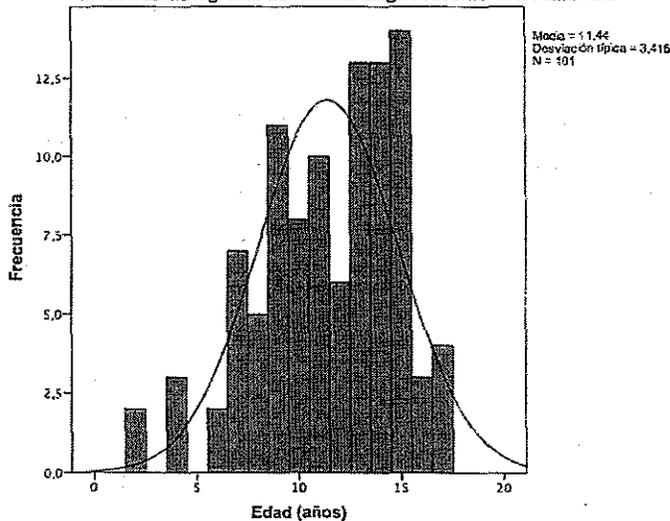
Tabla 2 Edad en años al diagnóstico de osteosarcoma en años

N	Válidos	101
	Perdidos	0
Media		11,44
Moda		15
Desv. típ.		3,416
Rango		15
Mínimo		2
Máximo		17

Tabla 2.1 Edad al diagnóstico de osteosarcoma en años

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	2	2	2,0	2,0	2,0	
	4	3	3,0	3,0	5,0	
	6	2	2,0	2,0	6,9	
	7	7	6,9	6,9	13,9	
	8	5	5,0	5,0	18,8	
	9	11	10,9	10,9	29,7	
	10	8	7,9	7,9	37,6	
	11	10	9,9	9,9	47,5	
	12	6	5,9	5,9	53,5	
	13	13	12,9	12,9	66,3	
	14	13	12,9	12,9	79,2	
	15	14	13,9	13,9	93,1	
	16	3	3,0	3,0	96,0	
	17	4	4,0	4,0	100,0	
		Total	101	100,0	100,0	

Gráfica 2. Histograma de edad al diagnóstico de osteosarcoma

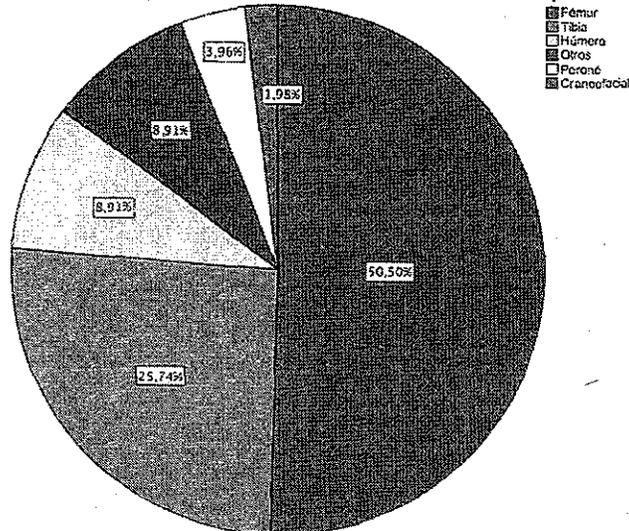


Según el sitio anatómico, el OS se presentó más frecuente en los huesos largos inferiores (80%). Los sitios más frecuentes son fémur (50%, de los cuales 91% ocurren en tercio distal y 9% en el proximal, 55% extremidad derecha y 45% extremidad izquierda), tibia (26%, de los cuales 73% se presentan en el tercio proximal y 27% en el distal, 50% extremidad derecha y 50% extremidad izquierda), y húmero (9% , de los cuales 100% se presentan en tercio proximal, 78% extremidad derecha y 22% extremidad izquierda. Otros sitios son peroné (4%), craneofacial (2%), pelvis (1%), clavícula (1%) , cúbito (1%), costilla (1%) y otros (5%). (Tabla 3) (Gráfica 3).

Tabla 3. Sitio anatómico de localización de tumor primario

Localización anatómica	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Fémur izquierdo región distal	25	24,8	24,8	24,8
Fémur derecho región distal	21	20,8	20,8	45,5
Tibia Izquierda región proximal	11	10,9	10,9	56,4
Tibia derecha región proximal	8	7,9	7,9	64,4
Húmero derecho región proximal	7	6,9	6,9	71,3
Tibia Derecha región distal	5	5,0	5,0	76,2
Otros	5	5,0	5,0	81,2
Fémur izquierdo región proximal	3	3,0	3,0	84,2
Fémur derecho región proximal	2	2,0	2,0	86,1
Tibia Izquierda región distal	2	2,0	2,0	88,1
Peroné Derecho Región Proximal	2	2,0	2,0	90,1
Región Proximal Húmero Izquierdo	2	2,0	2,0	92,1
Cráneo Facial	2	2,0	2,0	94,1
Peroné izquierdo región proximal	1	1,0	1,0	95,0
Clavícula izquierda	1	1,0	1,0	96,0
Cúbito derecho región proximal	1	1,0	1,0	97,0
Pelvis	1	1,0	1,0	98,0
Peroné izquierdo región distal	1	1,0	1,0	99,0
Costilla derecha	1	1,0	1,0	100,0
Total	101	100,0	100,0	

Gráfica 3. Sitio anatómico de localización del tumor primario

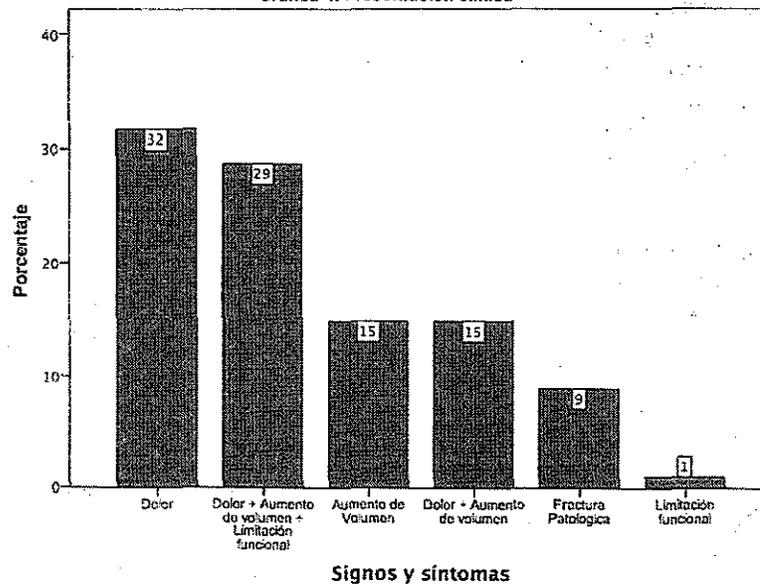


Respecto a la presentación clínica, los síntomas reportados en la población de estudio en orden descendente fueron dolor (76%), aumento de volumen (58%), limitación funcional (31%) y fractura patológica (9%). La *tabla 4* y *gráfica 4*, muestran la presentación clínica (signos y síntomas) y su frecuencia de presentación.

Tabla 4. Presentación clínica

Sintomatología	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Dolor	32	31,7	31,7	31,7
Aumento de Volumen	15	14,9	14,9	46,5
Fractura Patológica	9	8,9	8,9	55,4
Limitación funcional	1	1,0	1,0	56,4
Dolor + Aumento de volumen	15	14,9	14,9	71,3
Dolor + Aumento de volumen + Limitación funcional	29	28,7	28,7	100,0
Total	101	100,0	100,0	

Gráfica 4. Presentación clínica



El síntoma predominante fue dolor (76%) asociado o no a otra sintomatología. Dolor como único síntoma en el 31,7 %, dolor acompañado de aumento de volumen y limitación funcional en el 28,7%, dolor acompañado sólo de aumento de volumen en el 14,9% . La combinación de síntomas más frecuente fue dolor acompañado de aumento de volumen y limitación funcional en el 29% de los pacientes. La fractura patológica como presentación clínica se observó en 9 casos (Gráfica 4). La media del tiempo de evolución previo al diagnóstico de osteosarcoma fue de 89 días, con un tiempo mínimo de 3 días y máximo de 420 días.

El 63% de los casos se presentó con metástasis al momento del diagnóstico (Gráfica 5), siendo el pulmón el sitio más frecuente de metástasis con 97% (Tabla 5).

Gráfica 5. Presencia de Metástasis al diagnóstico

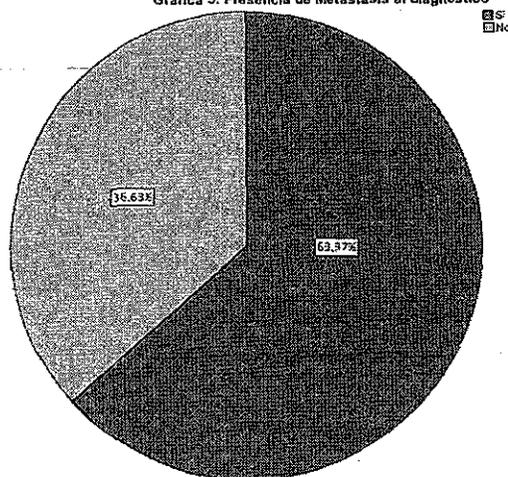


Tabla 5. Sitio de metástasis

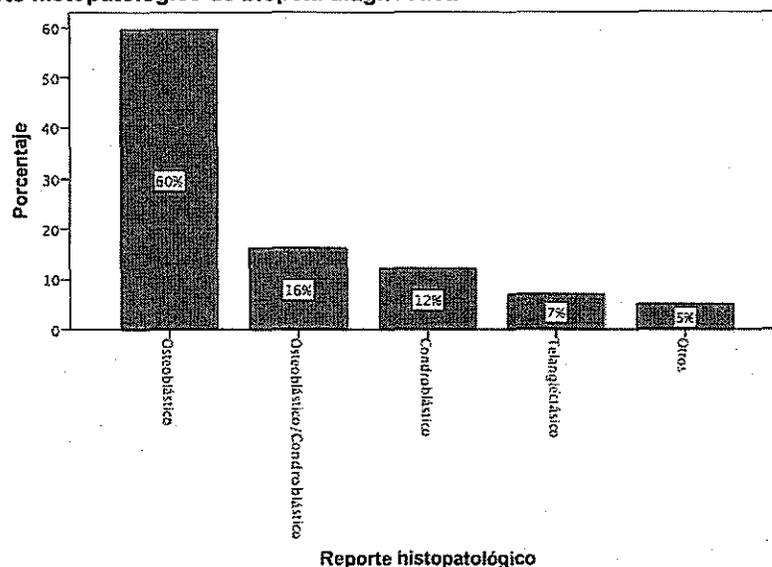
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos Pulmón	62	96,9	96,9
Válidos Pulmón + Hueso	1	1,6	98,4
Válidos Otros	1	1,6	100,0
Total	64	100,0	

Respecto al estudio histopatológico de la biopsia diagnóstica se reporta predominio de la variedad osteoblástico en un 60%, resto de los reportes 16% osteoblástico/condroblástico, 12% condroblástico, 7% Telangiectásico y 5% otros. En 2% de los casos no se especificó la variante histológica (Tabla 6)(Gráfica 6).

Tabla 6. Reporte histopatológico de biopsia diagnóstica

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Osteoblástico	59	58,4	59,6	59,6
Válidos Osteoblástico/Condroblástico	16	15,8	16,2	75,8
Válidos Condroblástico	12	11,9	12,1	87,9
Válidos Telangiectásico	7	6,9	7,1	94,9
Válidos Células pequeñas	2	2,0	2,0	97,0
Válidos Otros	2	2,0	2,0	99,0
Válidos Pleomórfico	1	1,0	1,0	100,0
Total	99	98,0	100,0	
Perdidos No especificado	2	2,0		
Total	101	100,0		

Gráfica 6. Reporte histopatológico de biopsia diagnóstica



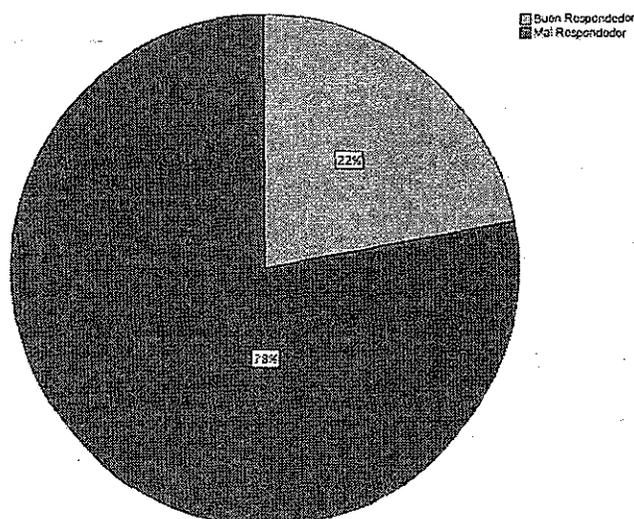
De todos los casos de OS, 95% recibieron esquema de quimioterapia neoadyuvante a base de *Doxorrubicina* y *Cisplatino*, 4% no recibieron ningún tipo de quimioterapia neoadyuvante y 1% no se especifica el dato en el expediente. La media para número de ciclos de neoadyuvancia reportados fue de 4 ciclos (Rango 1-10 ciclos). (Tabla 7)

Tabla 7. Esquema de QT neoadyuvante con CDP/DOX

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	96	95,0	96,0	96,0
Válidos No	4	4,0	4,0	100,0
Válidos Total	100	99,0	100,0	
Perdidos Sin datos	1	1,0		
Total	101	100,0		

El porcentaje de necrosis reportada por patología tras la quimioterapia neoadyuvante fue dentro del rango 0 a 100%, con una media de 50%. Sólo 22% de los casos reportados se consideraron como "Buen respondedor" (Porcentaje de necrosis >90%). En 33% de los casos no se reportó el porcentaje de necrosis en los expedientes. (Gráfica 7)

Gráfica 7. Grado de respuesta tras tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.



Respecto a la quimioterapia adyuvante, 82% de los casos recibieron tratamiento a base de *Ciclofosfamida* y *Etopósido*, 15% no recibieron el esquema adyuvante descrito y en 3% no se reporta el dato en el expediente. (Tabla 7.1) El número de ciclos de quimioterapia adyuvante fue dentro del rango de 1 a 17 ciclos, con una media de 6 ciclos. No se reportó el número de ciclos exactos en 16% de los casos. 32% de los pacientes recibieron esquema con *Metrotrexate* y 25% con *Ifosfamida*, además de los esquemas neoadyuvante y adyuvante ya comentados (Tabla 7.2 y 7.3). Otros esquemas administrados se describen en la Tabla 7.4.

Tabla 7.1. Esquema de QT adyuvante con CFM/VP16

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	83	82,2	84,7	84,7
Válidos No	15	14,9	15,3	100,0
Total	98	97,0	100,0	
Perdidos Sin datos	3	3,0		
Total	101	100,0		

Tabla 7.2. Esquema de quimioterapia con MTX

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	32	31,7	42,7	42,7
Válidos No	43	42,6	57,3	100,0
Total	75	74,3	100,0	
Perdidos Sin datos	26	25,7		
Total	101	100,0		

Tabla 7.3. Esquema de quimioterapia con IFM

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	25	24,8	35,2	35,2
Válidos No	46	45,5	64,8	100,0
Total	71	70,3	100,0	
Perdidos Sin datos	30	29,7		
Total	101	100,0		

Tabla 7.4. Otros esquemas de quimioterapia administrados en la población de estudio.

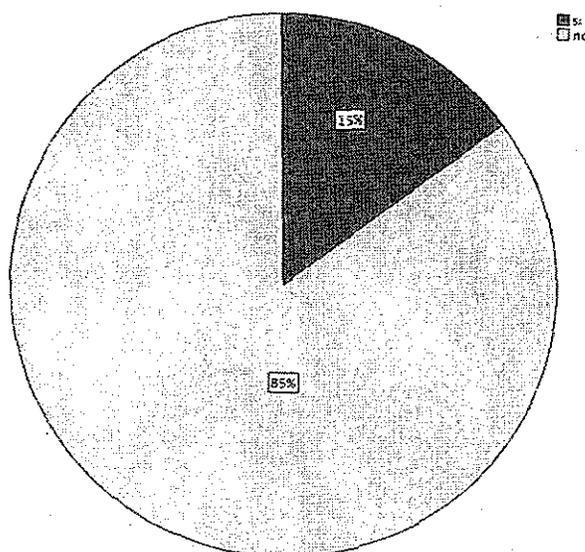
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No otra QT	50	49,5	69,4	70,8
Adriamicina	10	9,9	13,9	84,7
Mifamurtide	6	5,9	8,3	95,8
Irinotecan	1	1,0	1,4	1,4
Actinomicina	1	1,0	1,4	86,1
Válidos Bevacizumab	1	1,0	1,4	87,5
Adriamicina + Bevacizumab	1	1,0	1,4	97,2
Gemcitabine + Docetaxel + Mifamurtide	1	1,0	1,4	98,6
Actinomicina	1	1,0	1,4	100,0
Total	72	71,3	100,0	
Perdidos Sin datos	29	28,7		
Total	101	100,0		

Sólo 15% de los pacientes recibieron tratamiento con radioterapia pulmonar como tercera o cuarta línea de tratamiento de las metástasis pulmonares (Tabla 8)(Gráfica 8).

Tabla 8. Uso de radioterapia

	Frecuencia	Porcentaje
Si	15	14,9
Válidos No	86	85,1
Total	101	100,0

Gráfica 8. Uso de radioterapia

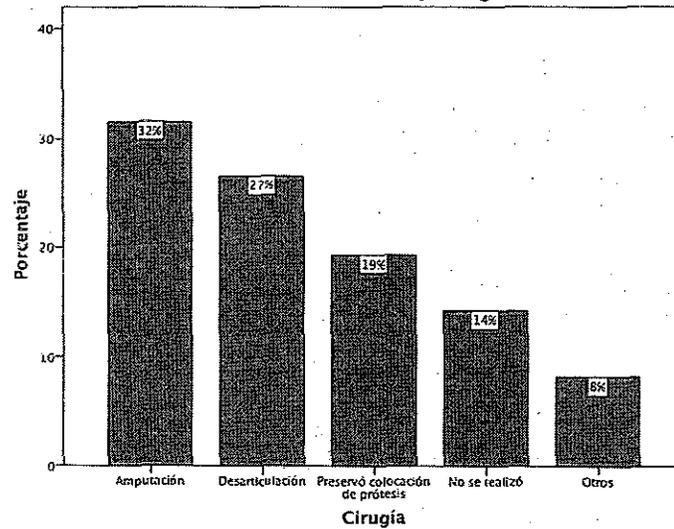


Se realizó tratamiento quirúrgico en 86% de los casos (32% amputación, 27% desarticulación, 19% salvamento de extremidad, 8% otros). No se especifico si se dio tratamiento quirúrgico o no en 3% de los casos, probablemente por abandono del tratamiento por parte de los pacientes antes de éste procedimiento (Tabla 9) (Gráfica 9)

Tabla 9. Tratamiento quirúrgico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	Amputación	31	30,7	31,6	65,3
	Desarticulación	26	25,7	26,5	91,8
	No se realizó	14	13,9	14,3	14,3
	Salvamento de extremidad	19	18,8	19,4	33,7
	resección costal	2	2,0	2,0	99,0
	Resección tumoral + Injerto Peroné	4	4,0	4,1	96,9
	Resección tumor con crioterapia y colocación barra	1	1,0	1,0	92,9
	Resección tumor frontal	1	1,0	1,0	100,0
	Total	98	97,0	100,0	
Perdidos	No se especifica	3	3,0		
Total	101	100,0			

Gráfica 9. Tratamiento quirúrgico

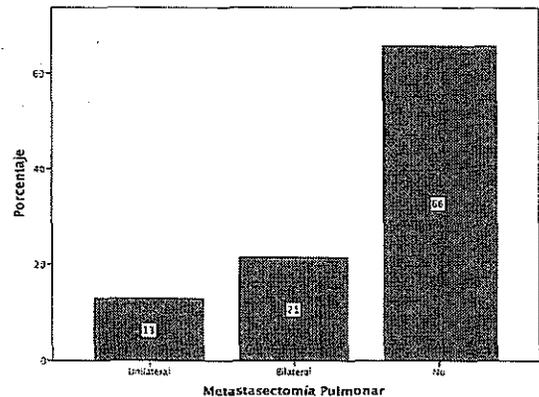


De los 63 pacientes con metástasis pulmonares, se realizó metastasectomía pulmonar en 24 pacientes (38% de los casos), de los cuáles se realizó resección unilateral en 38% y bilateral en 62% (Tabla 10)(Gráfica 10).

Gráfica 10. Metastasectomía pulmonar

Tabla 10. Metastasectomía pulmonar

	Frecuencia	Porcentaje	
Válidos	Unilateral	9	14,3
	Bilateral	15	23,8
	No se realizó	39	61,9
	Total	63	100,0



Se reportaron complicaciones post quirúrgicas en 17% de los casos (Gráfica 11), siendo el sitio más común de complicación el sitio primario del tumor en 85% y el de la metastasectomía el 15%. Dentro de las complicaciones se reportan 50% del tipo infecciosas, 20% exposición de prótesis, 5% rechazo al injerto y 25% otras (Tabla 11).

Gráfica 11. Presencia de complicaciones postquirúrgicas

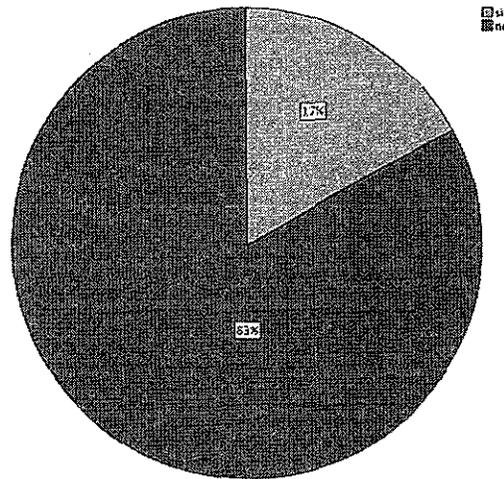


Tabla 11. Complicaciones postquirúrgicas reportadas

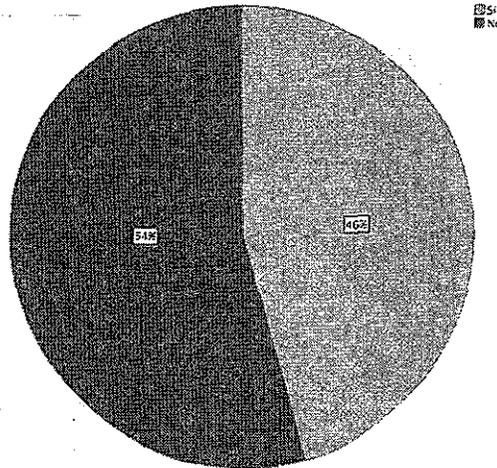
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	Infección	10	9,9	50,0	50,0
	Exposición protésica	4	4,0	20,0	75,0
	Rechazo al injerto	1	1,0	5,0	55,0
	Otros	5	5,0	25,0	100,0
	Total	20	19,8	100,0	
Perdidos	Sin datos	21	20,8		
	No aplica	60	59,4		
Total	81	80,2			
Total	101	100,0			

Tras tratamiento multidisciplinario se reporta 54% de pacientes en vigilancia. No se reporta dato en el expediente en 7% de los casos (Tabla 12) (Gráfico 12).

Tabla 12. Pacientes que entran en vigilancia tras tratamiento multidisciplinario de OS.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	No	51	50,5	54,3	100,0
	Si	43	42,6	45,7	45,7
	Total	94	93,1	100,0	
Perdidos	Sin datos	7	6,9		
Total	101	100,0			

Gráfico 12. Pacientes que entran en vigilancia tras tratamiento multidisciplinario de OS.

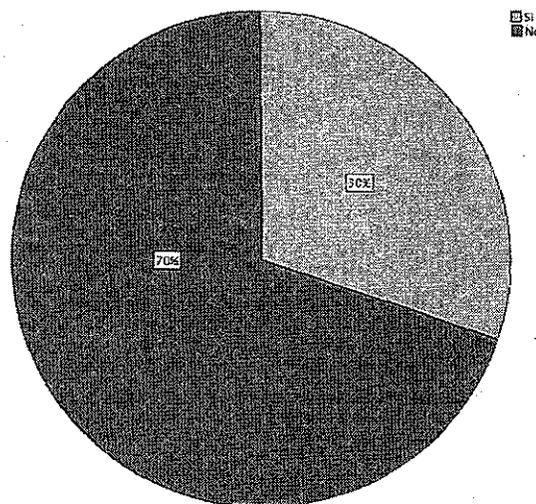


De los pacientes en vigilancia, se reporta que 30% presentaron recaída (50% pulmón, 42% tumor primario, 8% pulmón y tumor primario), 70% continúan libres de enfermedad. (Tabla 13) (Gráfica 13 y 13.1)

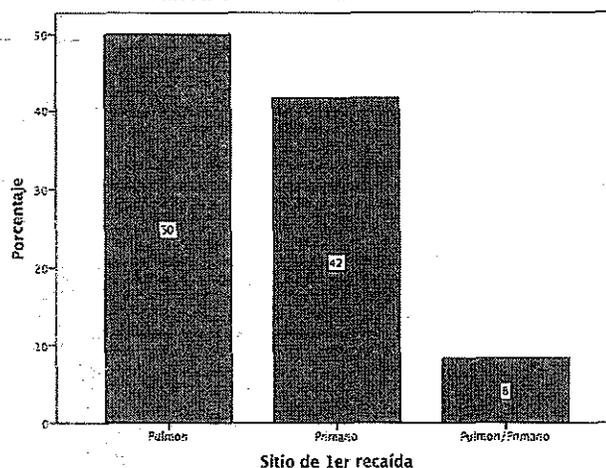
Tabla 13. Pacientes en vigilancia que presentan 1er recaída de OS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	30	29,7	69,8
	Si	13	12,9	30,2
	Total	43	42,6	100,0
Perdidos	Sin datos	7	6,9	
	No aplica	51	50,5	
Total	58	57,4		
Total	101	100,0		

Gráfica 13. Pacientes en vigilancia que presentan 1er recaída de OS



Gráfica 13.1. Sitio de 1er recaída



De los 13 casos con 1er recaída, se reporta fecha de 2da vigilancia sólo en 3 de ellos (23%), no se reporta dato los 10 restantes (77%). De los 3 casos que entran en 2da vigilancia, más tarde 2 casos tienen una 2da recaída (67%), y el 3er caso permanece libre de enfermedad (33%).

El tiempo de seguimiento de los pacientes, desde la fecha de diagnóstico hasta fecha de último contacto fue de 0 a 119 meses, con una media de 30 meses. (Tabla 14)

Tabla 14. Tiempo de seguimiento del diagnóstico al último contacto (meses)

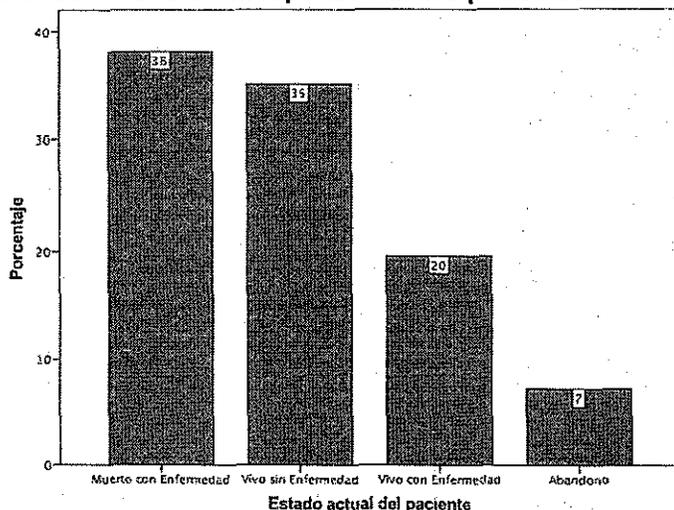
N	Válidos	92
	Perdidos	9
Media		29,83
Moda		2
Rango		119
Mínimo		0
Máximo		119
Percentiles	25	7,25
	50	22,50
	75	46,75

De toda la población estudiada, basada en la información al momento del último contacto, se reporta la evolución de 97 de los casos (En 4 casos no se cuenta con el dato). De lo reportado, 38% se encuentran muertos con enfermedad, 35% vivos sin enfermedad, 20% vivos con enfermedad, y 7% con abandono de tratamiento. (Tabla 15) (Gráfica 14)

Tabla 15. Evolución reportada de los pacientes con OS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Muerto con Enfermedad	37	36,6	38,1	92,8
Vivo sin Enfermedad	34	33,7	35,1	35,1
Válidos Vivo con Enfermedad	19	18,8	19,6	54,6
Abandono	7	6,9	7,2	100,0
Total	97	96,0	100,0	
Perdidos Sin datos	4	4,0		
Total	101	100,0		

Gráfica 14. Evolución reportada de los pacientes con OS

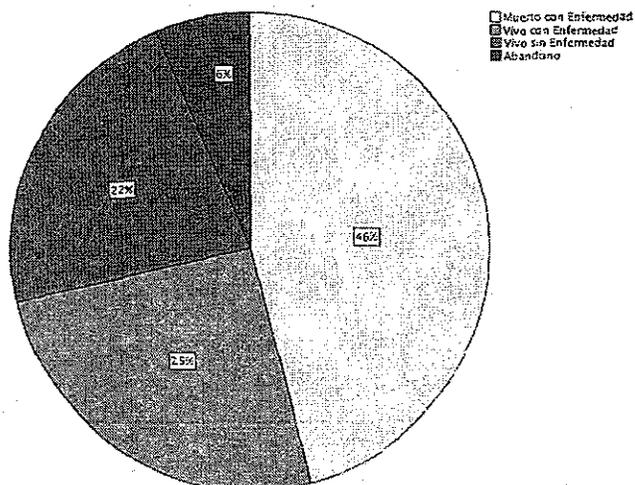


Dividiendo la evolución de los pacientes en base a la presencia o no de metástasis al diagnóstico, se encontró una mortalidad de 45% para los pacientes con presencia de metástasis (Tabla 15.1) (Gráfica 15) y de 24% para los pacientes sin metástasis (Tabla 15.2) (Gráfica 15.1), 78% de los pacientes reportados como muertos con enfermedad corresponden a pacientes con metástasis al diagnóstico. (Gráfica 15.2)

15.1. Evolución de los pacientes con OS y metástasis al diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo sin Enfermedad	14	21,9	22,2	22,2
Vivo con Enfermedad	16	25,0	25,4	47,6
Válidos Muerto con Enfermedad	29	45,3	46,0	93,7
Abandono	4	6,3	6,3	100,0
Total	63	98,4	100,0	
Perdidos Sin datos	1	1,6		
Total	64	100,0		

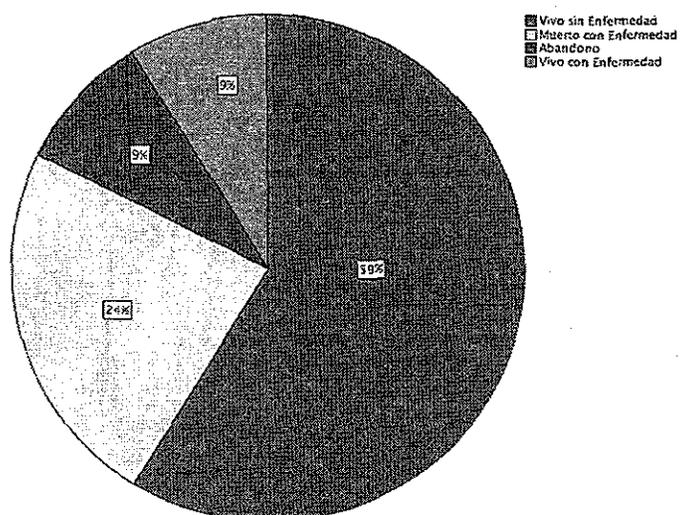
15. Evolución de los pacientes con OS y metástasis al diagnóstico



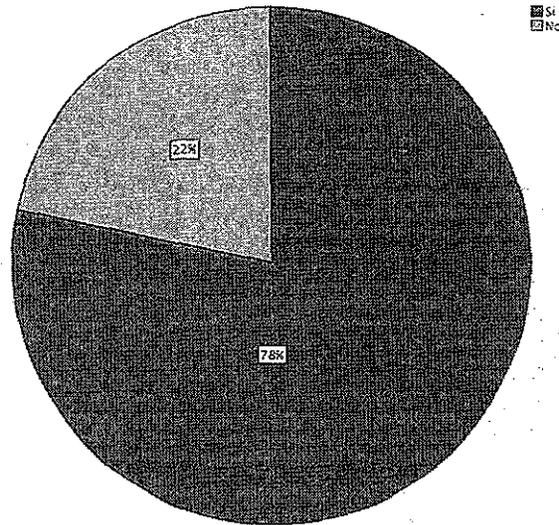
15.2. Evolución de los pacientes con OS no metastásico al diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo sin Enfermedad	20	54,1	58,8	58,8
Vivo con Enfermedad	3	8,1	8,8	67,6
Válidos Muerto con Enfermedad	8	21,6	23,5	91,2
Abandono	3	8,1	8,8	100,0
Total	34	91,9	100,0	
Perdidos Sin datos	3	8,1		
Total	37	100,0		

15.1. Evolución de los pacientes con OS y metástasis al diagnóstico



15.2. Pacientes muertos con enfermedad y presencia de metástasis al diagnóstico.



La mortalidad reportada según el tipo de cirugía realizada en el tumor primario fue de 26% para los sometidos a salvamento de la extremidad (Tabla y Gráfica 15.3), 40% para los que recibieron una cirugía de amputación de la extremidad (Tabla y Gráfica 15.4) y 38% para los que tuvieron una desarticulación (Tabla y Gráfica 15.5). Hubo 12% de abandono del tratamiento en el grupo de desarticulación y 0% en el resto de los grupos.

15.3 Evolución de pacientes con OS y salvamento de extremidad

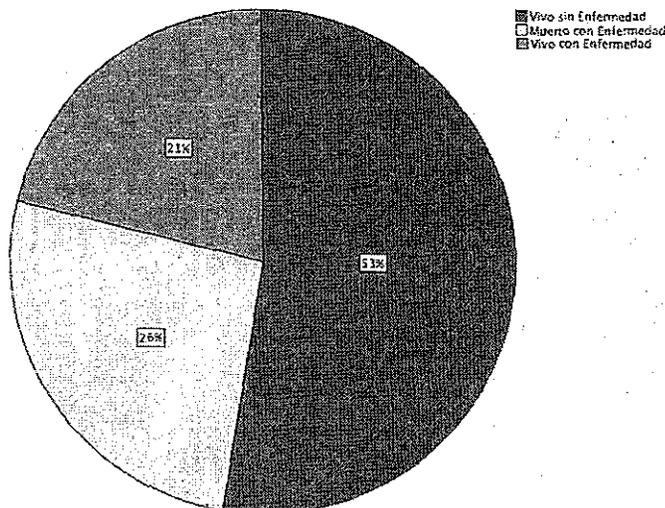


Tabla 15.3 Evolución de pacientes con OS y salvamento de extremidad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Vivo sin Enfermedad	10	52,6	52,6	52,6
Vivo con Enfermedad	4	21,1	21,1	73,7
Muerto con Enfermedad	5	26,3	26,3	100,0
Total	19	100,0	100,0	

Gráfica 15.4 Evolución de pacientes con OS y amputación de la extremidad

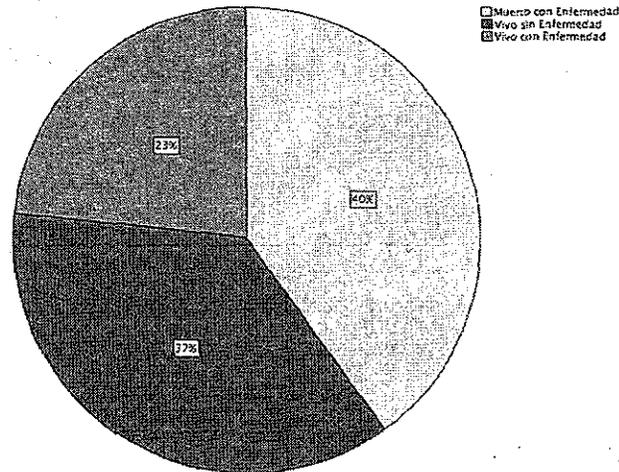


Tabla 15.4 Evolución de pacientes con OS y amputación de la extremidad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Vivo sin Enfermedad	11	35,5	36,7	36,7
Vivo con Enfermedad	7	22,6	23,3	60,0
Muerto con Enfermedad	12	38,7	40,0	100,0
Total	30	96,8	100,0	
Perdidos				
Sin datos	1	3,2		
Total	31	100,0		

Gráfica 15.5 Evolución de pacientes con OS y desarticulación de la extremidad

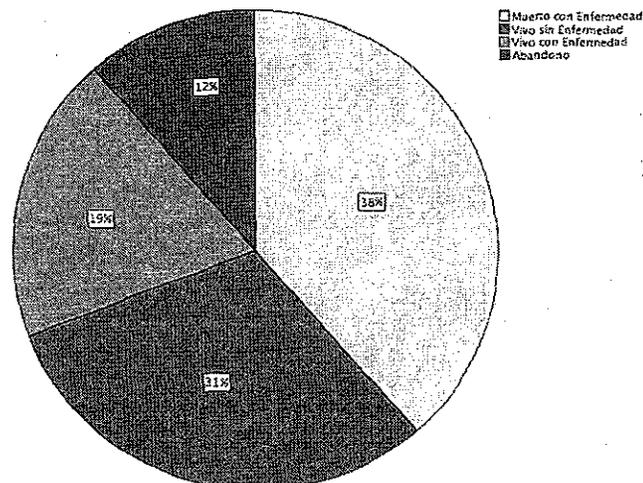


Tabla 15.5 Evolución de pacientes con OS y desarticulación de la extremidad

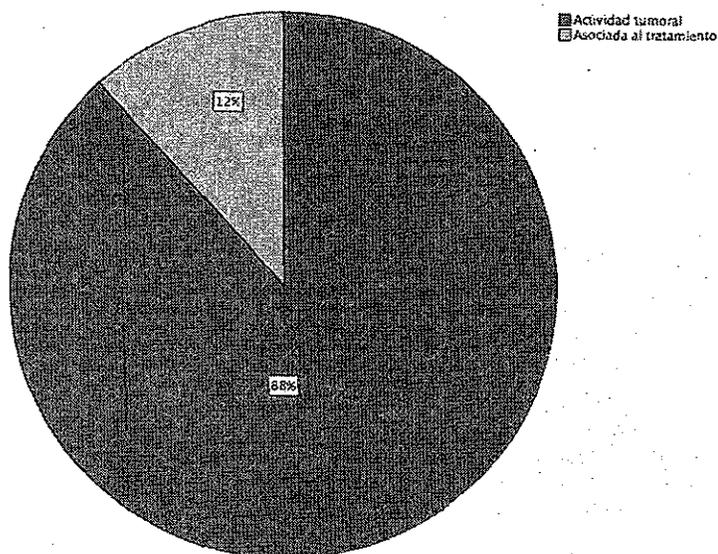
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo sin Enfermedad	8	30,8	30,8	30,8
Vivo con Enfermedad	5	19,2	19,2	50,0
Válidos Muerto con Enfermedad	10	38,5	38,5	88,5
Abandono	3	11,5	11,5	100,0
Total	26	100,0	100,0	

De los 37 pacientes reportados como "muertos con enfermedad", se describe causa de muerte en 35 de los casos (95%). Se reporta que la causa de muerte en el 88% fue secundaria a actividad tumoral y en el 12% asociada al tratamiento recibido (Tabla 16) (Gráfica 16). En las gráficas 16.1 y 16.2 se muestran las causas de muerte separadas por la presencia o no de metástasis al diagnóstico.

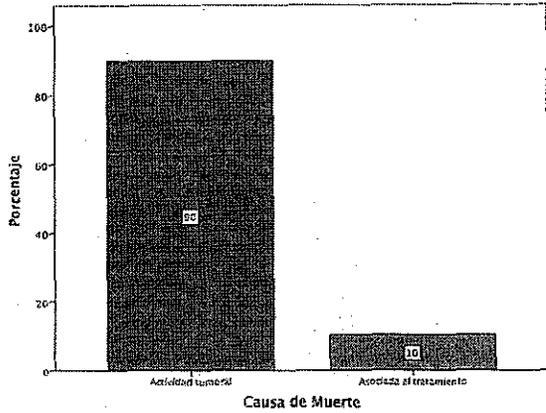
Tabla 16. Causas de Muerte

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Actividad tumoral	30	29,7	88,2	88,2
Válidos Asociada al tratamiento	4	4,0	11,8	100,0
Total	34	33,7	100,0	
Perdidos Sin datos	14	13,9		
Perdidos No aplica (Vivos)	53	52,5		
Total	67	66,3		
Total	101	100,0		

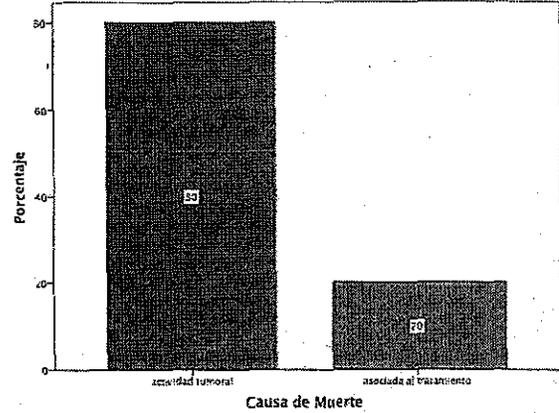
Gráfica 16. Causas de Muerte



Gráfica 16.1. Causas de Muerte en pacientes con metástasis al diagnóstico



Gráfica 16.2. Causas de Muerte en pacientes sin metástasis al diagnóstico

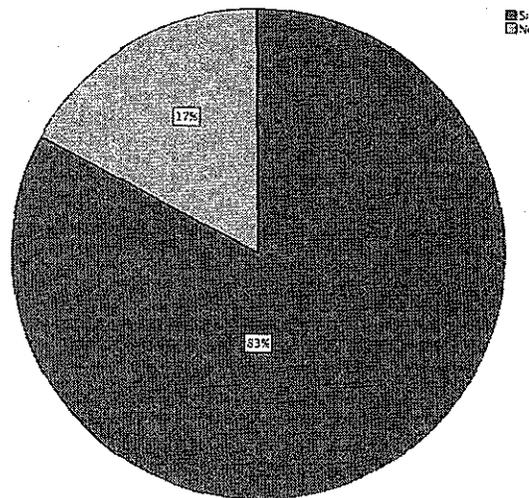


Respecto a los efectos adversos asociados al tratamiento quimioterapéutico reportados en la población estudiada, 58 pacientes (57.4%) presentaron algún tipo de toxicidad (aguda y/o crónica), el 83% de estos casos presentó 1 o más secuelas. (Tabla 17) (Gráfica 17)

Tabla 17. Secuelas asociadas a quimioterapia

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	58	57,4	82,9	82,9
Válidos No	12	11,9	17,1	100,0
Total	70	69,3	100,0	
Perdidos Sin datos	29	28,7		
Perdidos No QT	2	2,0		
Total	31	30,7		
Total	101	100,0		

Gráfica 17. Secuelas asociadas a quimioterapia

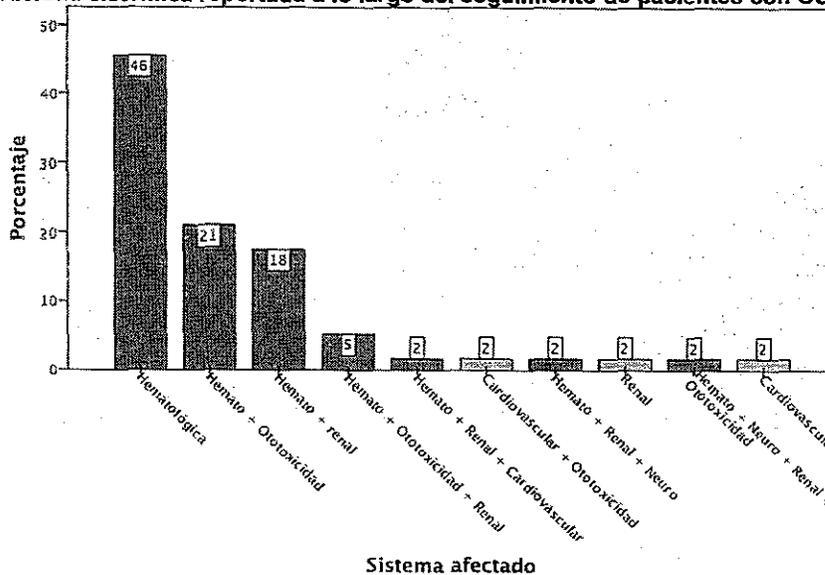


De las secuelas reportadas a lo largo del seguimiento de pacientes con OS, el efecto adverso más frecuente fue el hematológico (95%) en la fase aguda, seguido del auditivo (30%), renal (30%), cardiovascular (5%), neurológico (4%), en el seguimiento a largo plazo. La combinación más frecuente de sistemas afectados fue la hematológica acompañada de ototoxicidad en un 17.5%, seguido de afectación hematológica en conjunto con ototoxicidad y alteración renal en un 5%. En el 30% de los casos no se documentó alguna secuela secundaria (Tabla 18) (Gráfica 18).

Tabla 18. Toxicidad sistémica reportada a lo largo del seguimiento de pacientes con OS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hematológica (Neutropenia)	26	25,7	45,6	47,4
Hematológica + Ototoxicidad	12	11,9	21,1	89,5
Hematológica + Renal	10	9,9	17,5	66,7
Hematológica + Ototoxicidad + Renal (Tubulopatía)	3	3,0	5,3	94,7
Cardiovascular (Falla Cardíaca)	1	1,0	1,8	1,8
Renal	1	1,0	1,8	49,1
Válidos Hematológica + Renal + Neurológica (Neuropatía)	1	1,0	1,8	68,4
Cardiovascular + Ototoxicidad	1	1,0	1,8	96,5
Hematológica + Renal + Cardiovascular	1	1,0	1,8	98,2
Hematológica Ototoxicidad + Renal + Neurológica	1	1,0	1,8	100,0
Total	57	56,4	100,0	
Sin datos	30	29,7		
Perdidos No aplica	14	13,9		
Total	44	43,6		
Total	101	100,0		

Gráfica 18. Toxicidad sistémica reportada a lo largo del seguimiento de pacientes con OS



Dentro de la quimioterapia neoadyuvante, la quimioterapia con *Doxorrubicina* se asoció a secuelas en 38 casos (40%), de las cuáles 92% fueron toxicidad hematológica (disminución de 1 o más líneas celulares a nivel medular) y 8% toxicidad cardiovascular, el 60% de los pacientes que recibieron este fármaco no presentaron ningún tipo de secuela (Tabla 19).

Tabla 19. Toxicidad asociada a quimioterapia con DOX

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No toxicidad	58	57,4	60,4	100,0
	Hematológica	35	34,7	36,5	39,6
	Cardiovascular	3	3,0	3,1	3,1
	Total	96	95,0	100,0	
Perdidos	Sin datos	1	1,0		
	No aplica	4	4,0		
Total		5	5,0		
Total		101	100,0		

La media de la *Dosis Total Acumulada de DOX* en toda la población que recibió esta quimioterapia fue de 279 mg/m²SC, con mínimo de 45 mg/m²SC y un máximo de hasta 1900 mg/m²SC. La moda de la dosis total acumulada fue 225 mg/m²SC. Sin embargo no se cuenta con la dosis de 47% de los casos. (Tabla 20) (Gráfica 19). Específicamente para la toxicidad hematológica por DOX la media de la *Dosis Total Acumulada* fue de 308 mg/m²SC, y de la toxicidad cardiovascular de 270 mg/m²SC. (Tabla 20.1 y 20.2).

La media y moda del tiempo de aparición de la toxicidad en general, secundaria a DOX, fue de 1 mes (Rango 1 a 3 meses) (Tabla 20). La media del tiempo de aparición de la toxicidad hematológica fue igual 1 mes (Rango 1 a 3 meses), pero para la toxicidad cardiovascular fue de 2 meses (Rango 1 a 3 meses) (Tabla 20.1 y 20.2)

Tabla 20. Toxicidad secundaria a DOX

		Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (mgm ² sc)
N	Válidos	37	51
	Perdidos	64 (62 NA, 2 SD)	50 (4 NA, 46 SD)
Media		1,08	279,51
Moda		1	225
Desv. típ.		,363	283,997
Rango		2	1855
Mínimo		1	45
Máximo		3	1900
Percentiles	25	1,00	150,00
	50	1,00	225,00
	75	1,00	300,00

NA= No aplica SD= Sin datos

Tabla 20.1. Toxicidad hematológica secundaria a DOX

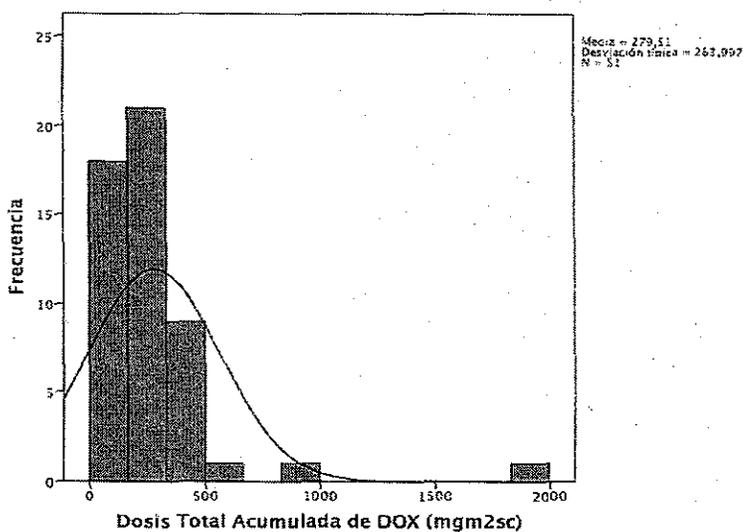
		Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (mgm2sc)
N	Válidos	35	30
	Perdidos	0	5
Media		1,03	308,00
Moda		1	225
Rango		1	1855
Mínimo		1	45
Máximo		2	1900

Tabla 20.2. Toxicidad cardiovascular secundaria a DOX

		Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (mgm2sc)
N	Válidos	2	3
	Perdidos	1	0
Media		2,00	270,00
Moda		1 ^a	225
Rango		2	135
Mínimo		1	225
Máximo		3	360

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Gráfica 19. Dosis Total Acumulada de DOX (mg/m2SC)

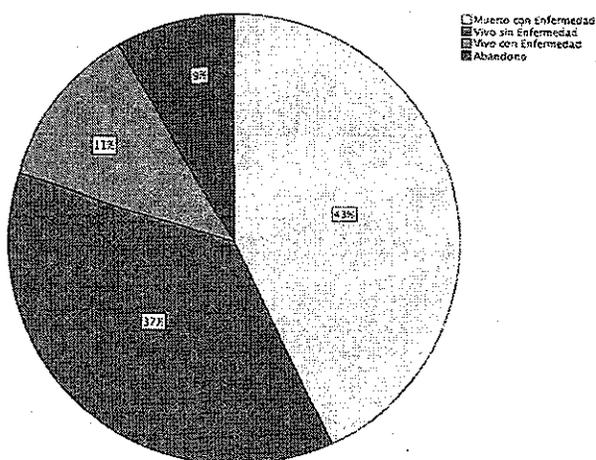


De los pacientes que presentaron toxicidad hematológica por DOX, se reportan 48% vivos (37% sin enfermedad y 11% con enfermedad), 43% muerto con enfermedad y 9% con abandono de tratamiento. (Tabla 21) (Gráfica 20).

Tabla 21. Evolución de los pacientes con toxicidad hematológica secundaria a DOX.

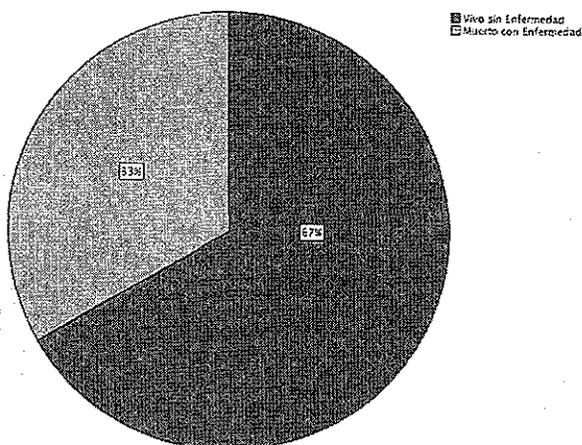
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo sin Enfermedad	13	37,1	37,1	37,1
Vivo con Enfermedad	4	11,4	11,4	48,6
Válidos Muerto con Enfermedad	15	42,9	42,9	91,4
Abandono	3	8,6	8,6	100,0
Total	35	100,0	100,0	

Gráfica 20. Evolución de los pacientes con toxicidad hematológica secundaria a DOX.



De los 3 pacientes que presentaron toxicidad cardiovascular por DOX, se reportan 67% vivos sin enfermedad y 33% muerto con enfermedad (Gráfica 21).

Gráfica 21. Evolución de los pacientes con toxicidad cardiovascular secundaria a DOX.



De la quimioterapia a base de *Cisplatino*, se reportó toxicidad en el 32% de los casos. Siendo lo más frecuente la toxicidad al sistema auditivo (19%), seguido del renal (17%). La ototoxicidad aislada se presentó en 15% de los casos, la toxicidad

renal aislada en 13%, y combinada renal y ototoxicidad en 4%, 68% de los pacientes no reportaron toxicidad a este medicamento (Tabla 22).

Tabla 22. Toxicidad asociada a quimioterapia con CDP

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	No toxicidad CDP	65	64,4	67,7	67,7
	Ototoxicidad	14	13,9	14,6	95,8
	Renal	13	12,9	13,5	81,3
	Renal y Ototoxicidad	4	4,0	4,2	100,0
	Total	96	95,0	100,0	
Perdidos	Sin datos	1	1,0		
	No aplica	4	4,0		
	Total	5	5,0		
Total	101	100,0			

La media de la *Dosis Total Acumulada de CDP* en toda la población que recibió esta quimioterapia fue de 524 mg/m²SC, con una dosis mínima de 100 mg/m²SC y máxima de 1200 mg/m²SC. No se cuenta con la dosis de 47% de los casos que si recibieron esta quimioterapia (Tabla 22.1) (Gráfica 22). La media de la dosis total acumulada de CDP específicamente para cada toxicidad fue 478 mg/m²SC para toxicidad renal aislada (Rango 100-960 mg/m²SC) (Tabla 22.2), 647 mg/m²SC para ototoxicidad aislada (Rango 360-1200 mg/m²SC) (Tabla 22.3), y 491 mg/m²SC para nefrotoxicidad + ototoxicidad (Rango 240-795 mg/m²SC) (Tabla 22.4). La media del tiempo de aparición de la toxicidad por CDP en general fue de 2 meses (Rango 1 a 9 meses) (Tabla 22.1), 2 meses para la toxicidad renal y ototoxicidad aislada (Tabla 22.2 y 22.3), y 3 meses para la toxicidad simultánea nefrotoxicidad + ototoxicidad (Tabla 22.4).

Tabla 22.1. Toxicidad secundaria a CDP

	Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (mgm ² sc)
N		
Válidos	29	52
Perdidos	72 (69 NA, 2 SD)	49 (4NA, 45 SD)
Media	2,17	523,75
Moda	1	360 ^a
Desv. típ.	1,814	252,963
Rango	8	1100
Mínimo	1	100
Máximo	9	1200
Percentiles		
25	1,00	360,00
50	2,00	480,00
75	3,00	720,00

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.
NA = No aplica SD = Sin datos

Tabla 22.2 Toxicidad renal aislada secundaria a CDP

	Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (mgm ² sc)
N		
Válidos	11	12
Perdidos	2	1

Media	2,00	478,33
Moda	1	600
Desv. típ.	1,342	277,974
Rango	4	860
Mínimo	1	100
Máximo	5	960

Tabla 22.3. Ototoxicidad aislada secundaria a CDP

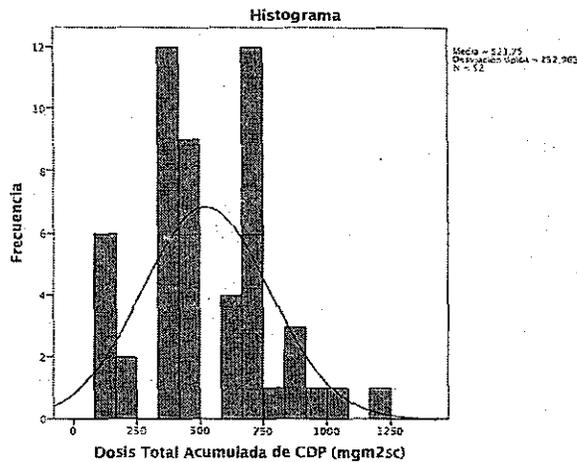
	Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (mgm2sc)
N Válidos	14	14
Perdidos	0	0
Media	2,07	647,14
Moda	1	720
Desv. típ.	2,093	262,251
Rango	8	840
Mínimo	1	360
Máximo	9	1200

Tabla 22.4. Toxicidad Renal y Ototoxicidad simultánea, secundaria a CDP

	Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (mgm2sc)
N Válidos	4	4
Perdidos	0	0
Media	3,00	491,25
Moda	1 ^a	240 ^a
Desv. típ.	2,160	228,924
Rango	5	555
Mínimo	1	240
Máximo	6	795

a. Existen varias modas, Se mostrará el menor de los valores.

Gráfica 22. Dosis Total Acumulada de CDP (mgm2sc)

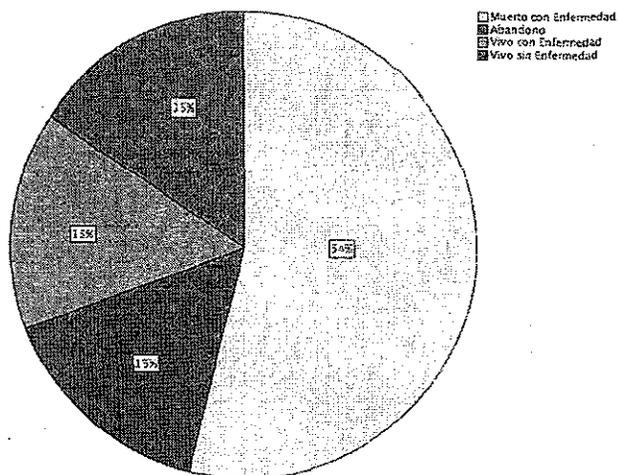


La evolución de los pacientes con toxicidad renal aislada por CDP fue 31% de pacientes vivos (50% sin enfermedad y 50% con enfermedad), 54% muerto con enfermedad y 15% abandono del tratamiento (Tabla 23) (Gráfica 23).

Tabla 23. Evolución de los pacientes con toxicidad renal aislada secundaria a CDP

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo sin Enfermedad	2	15,4	15,4	15,4
Vivo con Enfermedad	2	15,4	15,4	30,8
Válidos Muerto con Enfermedad	7	53,8	53,8	84,6
Abandono	2	15,4	15,4	100,0
Total	13	100,0	100,0	

Gráfica 23. Evolución de los pacientes con toxicidad renal aislada secundaria a CDP

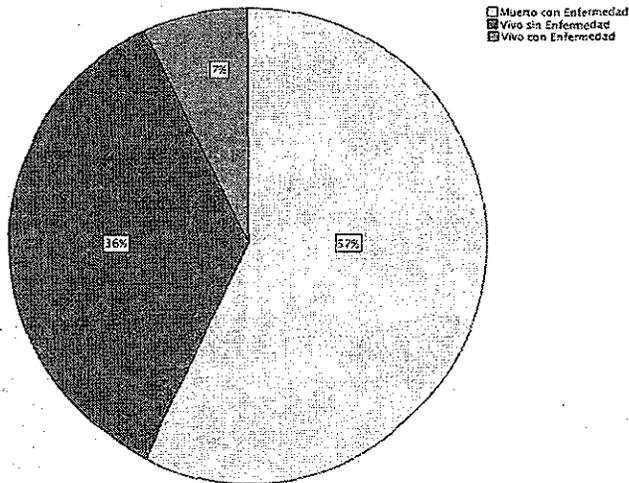


De los pacientes con ototoxicidad aislada por CDP se reportan 43% vivos (83% sin enfermedad y 17% con enfermedad), y 57% muerto con enfermedad, 0% abandono de tratamiento (Tabla 23.1) (Gráfica 23.1).

Tabla 23.1 Evolución de los pacientes con ototoxicidad aislada secundaria a CDP

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo sin Enfermedad	5	35,7	35,7	35,7
Vivo con Enfermedad	1	7,1	7,1	42,9
Válidos Muerto con Enfermedad	8	57,1	57,1	100,0
Total	14	100,0	100,0	

Gráfica 23.1 Evolución de los pacientes con ototoxicidad aislada secundaria a CDP

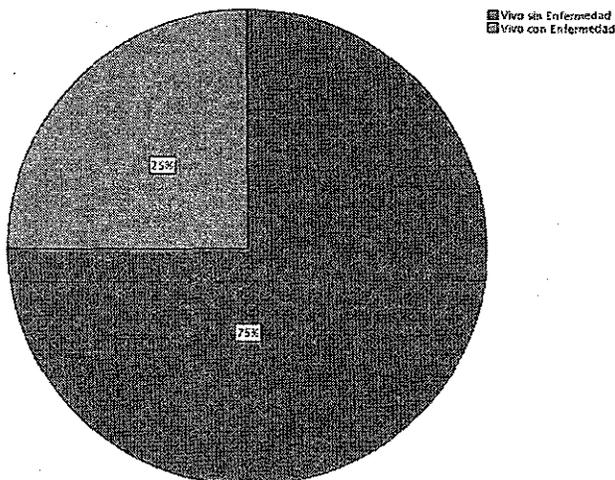


De los pacientes con afectación renal y ototoxicidad simultánea se reportan 100% vivos (75% sin enfermedad y 25% con enfermedad) (Tabla 23.2) (Gráfica 20.2).

Tabla 23.2 Evolución de los pacientes con Toxicidad Renal y Ototoxicidad simultánea, a secundaria a CDP

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo sin Enfermedad	3	75,0	75,0	75,0
Válidos Vivo con Enfermedad	1	25,0	25,0	100,0
Total	4	100,0	100,0	

Gráfica 23.2 Evolución de los pacientes con Toxicidad Renal y Ototoxicidad simultánea, a secundaria a CDP



De la quimioterapia adyuvante administrada en la población de estudio, se encontró que 22% de los casos en quienes se administró *Oxazafosforinas (CFM/IFM)* presentaron secuelas, de los cuales 95% fueron toxicidad hematológica y 5% toxicidad cardiovascular (Tabla 24).

Tabla 24. Toxicidad asociada a CFM/IFM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No toxicidad CFM/IFM	43	42,6	66,2	100,0
	Hematológica	21	20,8	32,3	33,8
	Cardiovascular	1	1,0	1,5	1,5
	Total	65	64,4	100,0	
Perdidos	Sin datos	28	27,7		
	No aplica	8	7,9		
Total		36	35,6		
Total		101	100,0		

La media de la dosis total acumulada de CFM e IFM en la población general que recibió estos medicamentos fue de 6794 mg/msSC (Rango 900-23400 mg/m²SC) y 27 g/m²SC (Rango 2-75 g/m²SC) respectivamente (Tabla 24.1). Del único paciente que presentó toxicidad cardiovascular asociada a CFM/IFM, la dosis total acumulada fue 1050 mg/m²SC de CFM y 75 g/m²SC de IFM. En los pacientes que presentaron específicamente toxicidad hematológica secundaria a CFM/IFM la media de la dosis total acumulada fue 7108 mg/m²SC (Rango 900-23400 mg/m²SC) y 31 g/m²SC (6-63 g/m²SC) respectivamente (Tabla 24.2). La media del tiempo de aparición de la secuela asociada a CFM/IFM en general y específica para cada toxicidad fue de 1 mes (Tabla 24.1 y 24.2).

Tabla 24.1. Toxicidad asociada a CFM/IFM

		Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada de CFM (mgm ² sc)	Dosis Total Acumulada de IFM (gm ² sc)
N	Válidos	22	43	18
	Perdidos	79	58	83
Media		1,00	6793,72	27,23
Moda		1	1800	30
Desv. típ.		,000	5815,458	22,635
Rango		0	23400	74
Mínimo		1	900	2
Máximo		1	24300	75
Percentiles	25	1,00	1800,00	6,00
	50	1,00	5700,00	26,50
	75	1,00	10290,00	42,75

Tabla 24.2. Toxicidad hematológica asociada a CFM/IFM

		Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada de IFM (gm ² sc)	Dosis Total Acumulada de CFM (mgm ² sc)
N	Válidos	21	8	19
	Perdidos	0	13	2
Media		1,00	31,13	7108,42
Moda		1	6 ^a	1800
Desv. típ.		,000	22,674	6352,035
Rango		0	57	23400
Mínimo		1	6	900
Máximo		1	63	24300

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

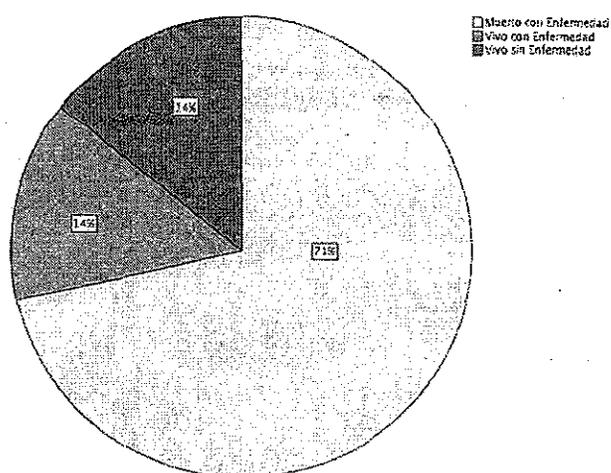
De la evolución de los pacientes con toxicidad cardiovascular secundaria a Oxazafosforinas se reportó al único caso como muerto con enfermedad (100%), y

respecto a la toxicidad hematológica fue de 29% reportados vivos (50% sin enfermedad y 50% con enfermedad) y 71% muertos con enfermedad (Tabla 25) (Gráfica 24).

Tabla 25. Evolución de los pacientes con toxicidad hematológica secundaria a CFM/IFM

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Vivo sin Enfermedad	3	14,3	14,3
	Vivo con Enfermedad	3	14,3	28,6
	Muerto con Enfermedad	15	71,4	100,0
	Total	21	100,0	100,0

Gráfica 24. Evolución de los pacientes con toxicidad hematológica secundaria a CFM/IFM



La quimioterapia a base de *Etopósido* no se asoció a toxicidad, sin embargo para la mayoría de los pacientes (78%) no se contaba con la información completa en el expediente. La media de la dosis total acumulada de VP16 fue 3.6 g/m²SC (Tabla 26 y 26.1).

Tabla 26. Toxicidad asociada a VP16

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No toxicidad VP16	7	6,9	100,0
	Sin datos	79	78,2	
Perdidos	No aplica	15	14,9	100,0
	Total	94	93,1	
Total	101	100,0		

Tabla 26.1. Dosis total acumulada de VP16.

		Dosis Total Acumulada (mg/m2SC)
N	Válidos	47
	Perdidos	54
Media		3589,40
Moda		900
Desv. típ.		4406,641
Rango		29998
Mínimo		2
Máximo		30000
Percentiles	25	900,00
	50	3000,00
	75	4500,00

De los pacientes que recibieron quimioterapia a base de *Metotrexate* (32 casos) un 40% presentó secuelas asociadas al tratamiento, siendo la toxicidad hematológica lo más frecuente en 34% y neurológica 6%. (Tabla 27). La media de la dosis total acumulada de MTX en general fue de 129 g/m2SC (Rango 24-248 g/m2SC) (Tabla 27.1), 129 g/m2SC (Rango 36-248 g/m2SC) para los pacientes con toxicidad hematológica (Tabla 27.2) y 181 g/m2SC (Rango 113-125 g/m2SC) para toxicidad neurológica (Tabla 27.3). La media para el tiempo de aparición de las secuelas asociadas a MTX fue 1 mes en general, 1 mes en toxicidad hematológica y 1.5 meses en toxicidad neurológica (Tabla 27 a 27.3)

Tabla 27. Toxicidad Asociada a MTX

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No toxicidad MTX	19	18,8	59,4	100,0
	hematológica	11	10,9	34,4	34,4
	neurológica	2	2,0	6,3	40,6
	Total	32	31,7	100,0	
Perdidos	Sin datos	26	25,7		
	No aplica	43	42,6		
	Total	69	68,3		
Total		101	100,0		

Tabla 27.1. Toxicidad asociada a MTX

		Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (gm2sc)
N	Válidos	13	26
	Perdidos	88	75
Media		1,08	129,50
Moda		1	72
Desv. típ.		,277	68,865
Rango		1	224
Mínimo		1	24
Máximo		2	248
Percentiles	25	1,00	72,00
	50	1,00	114,75
	75	1,00	186,00

Tabla 27.2. Toxicidad hematológica asociada a MTX

	Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (gm2sc)
N Válidos	11	11
Perdidos	0	0
Media	1,00	128,64
Moda	1	50 ^a
Desv. típ.	,000	78,501
Rango	0	212
Mínimo	1	36
Máximo	1	248

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 27.3. Toxicidad neurológica asociada a MTX

	Tiempo de aparición (meses)	Dosis Total Acumulada (gm2sc)
N Válidos	2	2
Perdidos	0	0
Media	1,50	181,25
Moda	1 ^a	125 ^a
Desv. típ.	,707	79,550
Rango	1	113
Mínimo	1	125
Máximo	2	238

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

La evolución de los pacientes con toxicidad asociada a MTX dependiente del sistema afectado fue en la toxicidad hematológica: 45% vivos (36% con enfermedad y 9% sin enfermedad), 46% muerto con enfermedad y 9% con abandono al tratamiento (Tabla 28)(Gráfica 25). De los 2 pacientes con toxicidad neurológica se reporto en evolución 1 caso (50%) vivo con enfermedad y 1 caso (50%) con abandono de tratamiento (Tabla 28.1) (Gráfica 25.1).

Tabla 28. Evolución de los pacientes con toxicidad hematológica secundaria a MTX

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo sin Enfermedad	1	9,1	9,1	9,1
Vivo con Enfermedad	4	36,4	36,4	45,5
Válidos Muerto con Enfermedad	5	45,5	45,5	90,9
Abandono.	1	9,1	9,1	100,0
Total	11	100,0	100,0	

Gráfica 25. Evolución de los pacientes con toxicidad hematológica secundaria a MTX

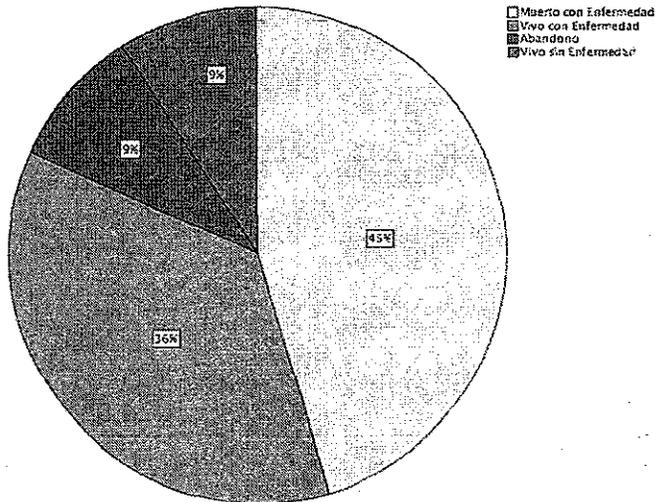
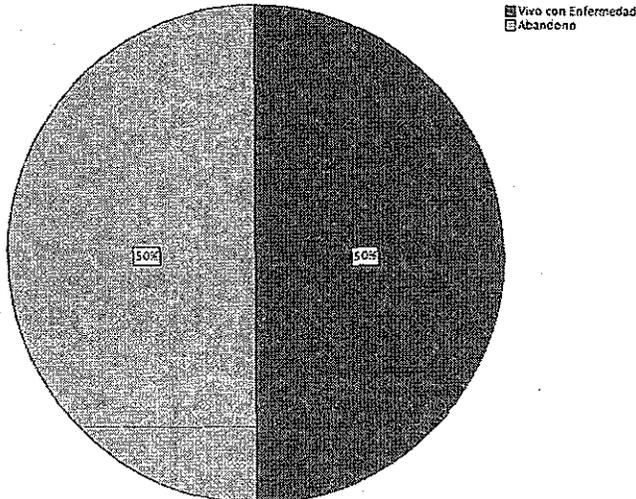


Tabla 28.1. Evolución de los pacientes con toxicidad hematológica secundaria a MTX

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo con Enfermedad	1	50,0	50,0	50,0
Válidos Abandono	1	50,0	50,0	100,0
Total	2	100,0	100,0	

Gráfica 25.1. Evolución de los pacientes con toxicidad neurológica secundaria a MTX



De la población estudiada se reportó un caso de segunda neoplasia, del tipo hematológica (leucemia linfoblástica aguda pre B), con un tiempo de aparición de 84 meses después de entrar en vigilancia por OS, el cuál había sido tratado extra INP por lo cual no contamos con esquema y dosis de tratamiento. Este paciente se reporta como muerto con enfermedad, se desconoce causa y fecha de la muerte (Tabla 29 y 29.1).

Tabla 29. Segunda Neoplasia

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos si	1	1,0	1,0	1,0
no	100	99,0	99,0	100,0
Total	101	100,0	100,0	

Tabla 29.1. Tipo de Segunda Neoplasia

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos hematológicas	1	1,0	100,0	100,0
Perdidos No aplica	100	99,0		
Total	101	100,0		

En los expedientes no se reporta la presencia o no de osteoporosis, a excepción de un caso (*Tabla 30*). Respecto a las secuelas funcionales (escolaridad, empleo, estado civil, fertilidad) no se encontraron reportes de estos en los expedientes. De las secuelas psicosociales se reporta presencia de estas en 19% de los casos, siendo la principal el trastorno mixto (depresión y ansiedad simultánea) en 68%, seguida de depresión en 21% y trastorno de estrés postraumático en 11%. Cabe mencionar que en 81% de los pacientes no se reporta el estado psicosocial del paciente (*Tabla 31*)(*Gráfico 26*).

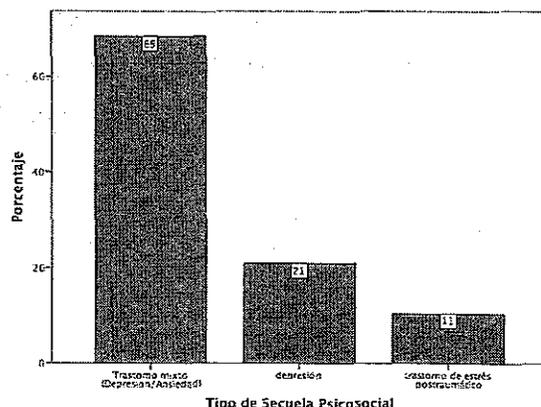
Tabla 30. Osteoporosis en población con OS.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos osteopenia	1	1,0	100,0	100,0
Perdidos Sin datos	100	99,0		
Total	101	100,0		

Tabla 31. Tipo de Secuela Psicosocial

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Trastorno mixto (Depresión/Ansiedad)	13	12,9	68,4	100,0
Depresión	4	4,0	21,1	21,1
trastorno de estrés postraumático	2	2,0	10,5	31,6
Total	19	18,8	100,0	
Perdidos Sin datos	82	81,2		
Total	101	100,0		

Gráfica 26. Tipo de Secuela Psicosocial



11. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma del periodo de 1997 al 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría, encontrando un total de 101 casos, de los cuáles 51.5% corresponden al sexo masculino y 48.5% al sexo femenino, coincidiendo con la literatura que reporta una incidencia mayor en hombres.³ La edad pico de incidencia fue a los 15 años, encontrándose dentro de lo previamente descrito en la bibliografía³

Respecto al sitio anatómico se encontró que el sitio más frecuente de OS fueron los huesos largos inferiores (80%), siguiendo el mismo orden descrito por Castellanos (2014), con mayor frecuencia en fémur (50%, de los cuales 91% ocurren en tercio distal, 55% extremidad derecha), tibia (26%, de los cuales 73% se presentan en el tercio proximal, 50% extremidad derecha y 50% extremidad izquierda), y húmero (9% , de los cuales 100% se presentan en tercio proximal, 78% extremidad derecha)^{1y4}.

Respecto a la presentación clínica, el dolor de forma aislada fue el síntoma más común en la población estudiada, seguido de la combinación de dolor con otros síntomas tales como aumento de volumen y limitación funcional. La fractura patológica se reportó en 9% de los casos. No encontramos diferencias en comparación con la presentación clínica ya descrita.¹

Del reporte histológico en esta población predominó la variedad del tipo osteoblástico en un 60%, seguido de la combinación del tipo osteoblástico/condroblástico (16%), condroblástico (12%), telangiectásico (7%) y otros.

Internacionalmente se sabe que al momento del diagnóstico hasta un 20% de los pacientes tienen metástasis detectables,⁷ llama la atención que en la población estudiada se reporta un 63% de casos que se presentaron con metástasis al momento del diagnóstico, lo cual pudiera estar relacionado al retraso diagnóstico de la patología en el país. El sitio más común de metástasis coincidió con lo ya reportado, siendo el pulmón el sitio más frecuente con 97%, seguido de la combinación de pulmón y hueso en un 2%.⁷ Como bien se describe en la literatura internacional, los pacientes con metástasis tienen peor pronóstico que los que tienen enfermedad localizada,⁹ mismo encontrado en este estudio, en donde los pacientes con metástasis al diagnóstico tienen una mortalidad de 46% versus 23.5% en pacientes sin metástasis al diagnóstico.

Los protocolos de quimioterapia en el INP incluyen regímenes de tratamiento basados en MAP (MTX, DOX, CDP) y MAPIE (MAP con adición de IFM y VP16), además del uso de CFM como una alternativa en la fase posquirúrgica del tratamiento. De los casos estudiados 95% recibió esquema neoadyuvante (DOX plus CDP) con una media de 4 ciclos, 82% recibieron esquema adyuvante (CFM

plus VP16) con una media de 6 ciclos, 32% esquema con MTX y 25% esquema con IFM. Otras quimioterapias que fueron utilizadas incluyeron al inmunoregulador Mifamurtide (8%), Irinotecan (1%) y Bevacizumab (1%), entre otros. Sólo 15% recibieron radioterapia pulmonar como parte de un tratamiento de rescate de tercera y cuarta líneas para enfermedad metastásica en recaída o progresión. El 86% de la población estudiada recibió algún tipo de tratamiento quirúrgico de su tumor primario (19% salvamento, 32% amputación, 27% desarticulación, 8% otros). El 38% de los casos de OS con metástasis pulmonares fueron sometidos a metastasectomía pulmonar.

Tras el tratamiento multidisciplinario, 54% de los pacientes entraron en vigilancia, 30% presentaron recaída del OS, siendo el pulmón el sitio más común. De este 30% con primer recaída, tras recibir nuevo tratamiento, 23% entraron en segunda vigilancia.

En nuestra población estudiada en general se reportó una supervivencia libre de enfermedad del 55%. En la literatura internacional se dice que los pacientes con metástasis al diagnóstico tienen una supervivencia de aproximadamente 20-30%, e incluso hasta un 50% si las metástasis son limitadas y resecables, en cambio los pacientes sin enfermedad metastásica al diagnóstico tienen una supervivencia a los 5 años de hasta 60-70%.¹⁰ En nuestra población estudiada, de los pacientes con metástasis al diagnóstico, sin especificar el número de metástasis o la resecabilidad de éstas, se reportó que 48% de los casos se encontraban vivos a la fecha del último contacto, de los cuales 53% continuaban con enfermedad activa, los pacientes sin metástasis al diagnóstico tuvieron una supervivencia libre de enfermedad del 67% con una supervivencia global del 87%. Nuestros resultados coinciden con la literatura internacional y apoyan el hecho del papel pronóstico que las metástasis tienen en la supervivencia del paciente con OS.

Según el tipo de cirugía realizada, la mortalidad reportada fue del 26% para los que tuvieron un procedimiento de salvamento de la extremidad, 40% para los que tuvieron una amputación y 38% para aquellos con desarticulación, lo que puede estar en relación con una enfermedad más avanzada al diagnóstico en los últimos dos casos. Llama la atención el abandono al tratamiento que se reportó sólo en el grupo de desarticulación en un 12% de los casos y no para el resto de las cirugías, lo que puede reafirmar la impresión de una enfermedad más avanzada al diagnóstico en éste grupo de pacientes y una menor respuesta al tratamiento que motive al abandono del mismo.

La causa principal de muerte fue secundaria a la actividad tumoral, especialmente para el grupo de pacientes con metástasis al diagnóstico.

Desde el diagnóstico a la fecha del último contacto, los pacientes reportaron diferentes secuelas asociadas al manejo multidisciplinario. Las asociadas a tratamiento quirúrgico, se reportaron en un 17% de los casos, siendo el sitio quirúrgico del tumor primario el sitio más común de complicaciones y la causa infecciosa la principal etiología.

Respecto a los pacientes que presentaron efectos adversos asociados al tratamiento quimioterapéutico, el 83% presentó una o más secuelas, siendo los sistemas más afectados por orden de frecuencia el hematológico (95%), auditivo (30%), renal (30%), cardiovascular (5%) y neurológico (4%).

Más allá de la toxicidad hematológica bien conocida y frecuente, la quimioterapia con DOX se ha relacionado con cardiotoxicidad, la cual es dosis dependiente y potencialmente fatal, refiriendo en la mayoría de la literatura aumento en su incidencia tras una dosis acumulada de 550 mg/m²SC.¹³ El estudio con el seguimiento más largo reporta una incidencia de 4%.¹⁴ En nuestro estudio se reporta cardiotoxicidad en el 8%, sin embargo la dosis total acumulada en este grupo en específico fue de 279 mg/m²SC, por debajo de la dosis total acumulada en la mayoría de los regímenes quimioterapéuticos con MAP (375-480 mg/m²SC)¹⁵ y de la dosis con riesgo incrementado de cardiotoxicidad (550 mg/m²SC).¹³ La media del tiempo de aparición reportada fue de 2 meses con rango entre 1 a 3 meses, lo que puede reflejar una incidencia aguda desencadenada por otros eventos (más que por la administración de doxorubicina propiamente), como el desarrollo de cardiotoxicidad dilatada aguda provocada por la ciclofosfamida en algunos de éstos pacientes, lo cual pudo haber contribuido a la elevación del riesgo y de la incidencia de desarrollo de cardiotoxicidad y a su expresión temprana en éstos pacientes aún con medianas de dosis totales acumuladas por debajo de las dosis cardiotóxicas reportadas a largo plazo para las antraciclinas, sin embargo, lo anterior coloca un precedente de la importancia de fijar rangos de dosis más seguras para los pacientes y la intensificación de la vigilancia cardiológica a menores dosis administradas del medicamento, sobre todo para aquellos pacientes que dentro de su régimen de tratamiento se contemplen cardiotóxicos agudos como la ciclofosfamida.

También dentro de la QT neoadyuvante, el CDP se relaciona con toxicidad renal y auditiva.¹¹ Ambas toxicidades están relacionadas a la dosis del medicamento. La incidencia de afectación auditiva reportada en otros estudios va desde 1-6% hasta tan altas como el 40%.³⁰ Nosotros reportamos toxicidad en el 32% de los casos que recibieron esta QT, siendo el sistema auditivo el más afectado, seguido del sistema renal con poca diferencia entre ellos. La ototoxicidad aislada se presentó en 15% de los casos, la toxicidad renal aislada en 13%, y combinada renal y ototoxicidad en 4%. La media de la dosis a la cual se observó mayor incidencia de toxicidad por CDP fue similar a lo descrito en la literatura de > 500 mgm²SC.²⁹

De la QT adyuvante, 22% de los casos presentaron secuelas relacionadas a las oxazafosforinas (CFM/IFM), siendo la afectación hematológica la más frecuentemente encontrada (95%), seguida de cardiotoxicidad (5%), aunque en la literatura el efecto tóxico más frecuente conocido para estos fármacos es la nefrotoxicidad.¹¹ En nuestra población de estudio, las medias de las dosis totales fueron 6794 mg/m²SC para CFM y 27 g/m²SC para IFM, por debajo de las dosis relacionadas a toxicidad renal, lo cual podría explicar la razón de ausencia de esta toxicidad en la población de estudio, otra posibilidad es que los pacientes que

presentaron nefrotoxicidad en el estudio (30% de los casos) se relacionaron principalmente a CDP y no a CFM/IFM. Un caso asociado a cardiotoxicidad relacionada a CFM/IFM se reporta en este estudio, con una dosis total acumulada de 1050 mg/m²SC de CFM y 75 g/m²SC de IFM, esta última muy por arriba de la dosis media en general administrada a ésta población. En el caso de las oxazafosforinas, la toxicidad hematológica relacionada a este medicamento se dio a una media de la dosis de 7108 mg/m²SC de CFM y 31 g/m²SC de IFM. La evolución reportada para este grupo de pacientes que usó IFM dentro de su régimen de tratamiento fue con una mortalidad del 71% en general y no directamente relacionada a la toxicidad aguda de éstos fármacos, ya que IFM fue parte de un régimen de segunda y tercera línea de tratamiento usado para la enfermedad en recaída y/o en progresión.

No se reportaron secuelas relacionadas al uso de VP16, sin embargo sabemos que esta quimioterapia está relacionada con un riesgo acumulado de segundas neoplasias malignas (SNM). En nuestra población se reportó un caso de segunda neoplasia (1%), del tipo hematológica (leucemia linfoblástica aguda pre B), con un tiempo de aparición de 84 meses después de entrar en vigilancia por OS, tanto el tipo de malignidad como el tiempo de latencia promedio coinciden con lo descrito en la literatura.³⁵ Este paciente había sido tratado fuera del INP por lo cual no contamos con esquema y dosis de tratamiento, y por tanto no podemos asociarlo a alguna quimioterapia en especial. La literatura reporta una incidencia a 10 años que va de 2 a 4.9%,⁴⁵ y se habla de un riesgo de 2.2% para dosis acumuladas de etopósido de 3 g/m² o más, respectivamente,¹⁹ la dosis media acumulada en este estudio fue de 3.5 g/m²SC y no hubo reporte de SNM para éste grupo de pacientes.

Por último con respecto al MTX, un 40% de los pacientes que recibieron este esquema presentaron secuelas, aunque la hematológica fue la más común, esta ya es ampliamente conocida. La toxicidad neurológica reportada con incidencia de 0.2 a 5% en los niños con osteosarcoma,^{22 23} se encontró en 6% de los casos de nuestro estudio en quienes se les administro MTX, la media de la dosis total acumulada en los pacientes con esta toxicidad fue 181 g/m²SC, por arriba de la media administrada en general (129 g/m²SC). No se reportaron casos de toxicidad renal o hepática.

Tras recibir un tratamiento multidisciplinario intensivo, en un 19% se reportó algún tipo de secuela psicosocial, principalmente trastorno mixto en 68%, seguido de depresión 21%, y trastorno de estrés post traumático en un 11%, sin embargo la gran mayoría de los expedientes (81%) no se encontró información del estado de salud mental del paciente.

Respecto a otras secuelas tales como osteoporosis o secuelas funcionales

⁴⁵ Lee JS, DuBois SG, Boscardin J, Wustrack RL, Goldsby RE. Secondary Malignant Neoplasms Among Children, Adolescents, and Young Adults With Osteosarcoma. *Cancer*. 2014; 120 (24): 3987-93.

(fertilidad, escolaridad, entre otros), no se encontró reporte en los expedientes. Debemos recordar que los cuatro agentes en la QT del Osteosarcoma (MTX, IFM, CDP y DOX), son drogas conocidas por alterar la mineralización ósea,³⁶ por lo cual es indispensable realizar tamizaje de osteoporosis en todos los pacientes que se someten a estos esquemas de quimioterapia.

12. CONCLUSIÓN

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más común en la edad pediátrica, un reto para el equipo médico encargado del tratamiento multidisciplinario, que actualmente incluye quimioterapia neoadyuvante y adyuvante multifármaco y la resección quirúrgica del tumor primario y la enfermedad metastásica, tras lo cual se ha logrado disminuir la mortalidad y aumentar la supervivencia de estos pacientes. De ahí la importancia de describir y conocer las secuelas secundarias al tratamiento a largo plazo, no reportadas en nuestra población mexicana, con el fin de mejorar su identificación y manejo oportuno.

Este trabajo nos permitió describir la epidemiología, características clínicas, factores pronósticos, tratamientos médicos y quirúrgicos, mortalidad y secuelas más frecuentemente asociadas a cada uno de los fármacos dentro del esquema quimioterapéutico y los asociados al tratamiento quirúrgico usado en el tratamiento del OS en el INP.

Es necesario enfatizar algunos puntos de nuestros resultados. Llama la atención la alta incidencia de metástasis al diagnóstico, probablemente asociada al retraso diagnóstico, por lo cual es importante el entrenamiento de los médicos de primer contacto y desde las facultades de medicina para identificar el cuadro clínico y los pacientes en riesgo de OS, ya que un diagnóstico temprano permitirá el tratamiento de una enfermedad no avanzada, con terapias menos intensas y menos radicales, una mayor preservación de órganos con un mínimo porcentaje de secuelas secundarias a los tratamientos, y por lo tanto, un mayor porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo con una mejor calidad de vida y menores repercusiones psico-sociales y emocionales en los supervivientes del osteosarcoma.

Es necesario que basado en la información descrita, se implementen protocolos para identificar y manejar las secuelas asociadas al manejo de estos pacientes, dentro de las que se encuentran afectación al sistema hematológico, auditivo, renal, cardiovascular y neurológico.

Respecto a la cardiotoxicidad asociada a DOX el estudio arroja una incidencia más alta de estas y a dosis medias menores a las reportadas en la literatura, atención especial debe dirigirse a la investigación de dosis seguras y cribado de alteraciones cardíacas para nuestra población pediátrica mexicana superviviente del OS.

De las complicaciones quirúrgicas, implementar medidas para disminuir la incidencia de secuelas prevenibles tales como las complicaciones del tipo infeccioso y consecuentemente evitar las amputaciones tardías de las extremidades preservadas, conservando la funcionalidad y el mejor estado psico-social y emocional de los supervivientes.

Especial atención debe prestarse a la incidencia de abandono del tratamiento en pacientes operados de desarticulación, pues son pacientes con mayor riesgo de complicaciones médicas y psicosociales que podrían asociarse a la decisión de abandonar el tratamiento oncológico.

Por otro lado, es indispensable iniciar cribado de alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes e incluso establecer medidas preventivas por el alto riesgo de estas durante y posterior al tratamiento del OS.

Por último, es nuestra obligación el bienestar integral del paciente, y por lo tanto la identificación y manejo de secuelas funcionales en los supervivientes, con un seguimiento de escolaridad, empleo, estado civil y fertilidad por un equipo de expertos que den apoyo en estas áreas.

13. BIBLIOGRAFÍA:

1. Rodríguez JH, Técuatl R, Amaya RA, Atencio A, Cario AG, González R. Comportamiento epidemiológico del osteosarcoma en la población mexicana entre 2005 y 2014. *Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología*. 2016;81 (3): 219-226.
2. Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Current Opinion in Pharmacology* . 2014; 16: 15-23.
3. Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma: A Review of Diagnosis, Management, and Treatment Strategies. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* . 2010; 8: 705-718.
4. Castellanos A. Osteosarcoma. 1er edición. México D.F.: Editorial Alfil; 2014.2 p.
5. ClinicalKey. Obtenido de: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/topic/osteosarcoma>
6. Muscolo DL, Farfalli GL, Aponte A, Ayerza MA. Actualización en Osteosarcoma. *Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología*. 2009;74 (1): 85-101.
7. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *Journal of clinical Oncology*. 2015; 33: 3029-3035.
8. Majo J, Cubedo R, Pardo N. Tratamiento del Osteosarcoma. Revisión. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2010; 54(5): 329-336.

9. Enneking W.F, Spanier S, Goodman M.A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1980; 153, 106-120.
10. Lee JS, DuBois SG, Boscardin WJ, Wustrack RL, Goldsby RE. Secondary Malignant Neoplasms Among Children, Adolescents, and Young Adults With Osteosarcoma. *Cancer*. 2014; 120 (24): 3987-3993.
11. Janeway KA, Grier HE. Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *The Lancet*. 2010; 11: 670-78.
12. Martínez-Ávalos A, Rivera-Luna R. y cols. Osteosarcoma. En: *Protocolos Técnicos, Cáncer en niños*. Editores de Textos Mexicanos, SA de CV, 2010: 205-217.
13. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2004-11.
14. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4016-27.
15. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1738-43.
16. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672-77.
17. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996; 14: 362-72.
18. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109: 896-904.
19. Adamson PC, Bagatell R, Balis FM, and Blaney SM. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA and Pohlman DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Lippincott Williams and Wilkins Ed. Sixth Edition, 2011: 279-355
20. Von Hoff DD, Penta JS, Helman LJ, Slavik M. Incidence of drug-related deaths secondary to high-dose methotrexate and citrovorum factor administration. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 745-48.
21. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100: 2222-32.
22. Walker RW, Allen JC, Rosen G, Caparros B. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1845-50.
23. Packer RJ, Grossman RI, Belasco JB. High dose systemic methotrexate-associated acute neurologic dysfunction. *Med Ped Oncol* 1983; 11: 159-61.

24. Rossi R, Godde A, Kleinebrand A, et al. Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 159–65.
25. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 426–33.
26. Pratt CB, Green AA, Horowitz ME, et al. Central nervous system toxicity following the treatment of pediatric patients with ifosfamide/mesna. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 1253–1261.
27. Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, Bacci G. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; **25**: 292–96.
28. Longhi A, Pignotti E, Versari M, Asta S, Bacci G. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma. *Oncol Rep* 2003; **10**: 151–55.
29. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999; **25**: 47–58.
30. Stohr W, Paulides M, Bielack S, et al. Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Ped Blood Cancer* 2007; **48**: 140–47.
31. Koch Nogueira PC, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Ped Nephrol* 1998; **12**: 572–75.
32. Lewis MJ, DuBois SG, Fligor B, Li X, Goorin A, Grier HE. Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. *Ped Blood Cancer* 2009; **52**: 387–91.
33. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 112–28.
34. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; **26**: 649–55.
35. Lee JS, DuBois SG, Boscardin J, Wustrack RL, Goldsby RE. Secondary Malignant Neoplasms Among Children, Adolescents, and Young Adults With Osteosarcoma. *Cancer*. 2014; **120** (24): 3987-93.
36. Ahn JH, Cho WH, Lee JA, Kim DH, MD, Seo JH, Lim JS. Bone mineral density change during adjuvant chemotherapy in pediatric osteosarcoma. *Ann Pediatr & Metabol* 2015; **20**: 150-154.
37. Ottaviani G, Robert RS, Huh WW et al. Socio-Occupational and Physical Outcomes More than 20 Years after Diagnosis for Osteosarcoma in Children and Adolescents: Limb Salvage versus Amputation. *Cancer*. 2013. **119** (20): 3727-36
38. Yonemoto T, Ishii T, Takeuchi Y, Kimura K, Hagiwara Y, Tatezaki S. Education and employment in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: a Japanese single-center experience. *Oncology*. 2007; **72**:274–278. [PubMed: 18187948].

39. Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T, Hagiwara Y. Marriage and fertility in long-term survivors of high grade osteosarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2003; 26:513–516
40. Sugarbaker PH, Barofsky I, Rosenberg SA, et al. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials. *Surgery.* 1982; 91(1):17–23.
41. Robert RS, Ottaviani G, Huh WW et al. Psychosocial and Functional Outcomes in Long-Term Survivors of Osteosarcoma: A Comparison of Limb-Salvage Surgery and Amputation. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54(7): 990–999
42. Cavanagh SR, Shin LM, Karamouz N et al. Psychiatric and Emotional Sequelae of Surgical Amputation. *Psychosomatics.* 2006; 47:459-464.
43. Martz E, Cook DW: Physical impairments as risk factors for the development of posttraumatic stress disorder. *Rehabilitation Counseling Bulletin* 2001; 44:217–221.
44. Cheung E, Alvaro R, Colotla VA: Psychological distress in work-ers with traumatic upper- or lower-limb amputations following industrial injuries. *Rehabilitation Psychology* 2003; 48:109–112.

14. ANEXOS

ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Número de registro (expediente clínico):

Ciudad de procedencia:

Género:

1. Masculino
2. Femenino

Edad al diagnóstico:

1. Meses

Sitio:

1. Fémur
2. Tibia
3. Húmero
4. Columna
5. Pelvis
6. Mandíbula
7. Otros (Especificar)

Manifestaciones clínicas al diagnóstico:

1. Masa ósea
2. Dolor óseo
3. Fractura patológica
4. Fiebre
5. Pérdida de Peso

Tiempo de evolución:

Meses

Biopsia Preoperatoria

1. Si
2. No

Diagnóstico Histológico

1. Osteoblástico
2. Condrolástico
3. Fibroblástico
4. Otro/Especificar

Metástasis pulmonares al diagnóstico

1. No
2. Menos o igual a 3
3. Más de 3

Sitio de Metástasis al diagnóstico

1. Pulmón
2. Hueso
3. Otro/Especificar

Esquema de quimioterapia

1. Doxorrubicina
2. Metotrexate
3. Oxazafosforinas (Ifosfamida y Ciclofosfamida)
4. Cisplatino
5. Epipodofilotoina (Etopósido)
6. Otro/Especificar

Numero de ciclos de quimioterapia

1. Número de ciclos

Cirugía definitiva

1. Amputación
2. Desarticulación
3. Salvamento
4. Ninguna

Metastasectomía

1. Pulmonar
2. Ósea
3. Otro sitio/Especificar
4. No

Metastasectomía pulmonar

1. Unilateral
2. Bilateral
3. No

Uso de radioterapia

1. Si
2. No

% Histológico de viabilidad tumoral

1. Porcentaje (1-100)

Evolución:

- 1.Vivo con enfermedad
- 2.Vivo sin enfermedad
- 3.Muerto con enfermedad
- 4.Muerto sin enfermedad
- 5.Abandono del tratamiento

Eventos de muerte

1. Actividad tumoral
2. Asociadas al tratamiento
3. Otras/Especificar

Tiempo total de seguimiento

1. Meses

Secuela asociada a quimioterapia

1. Si
2. No

Toxicidad secundaria a Doxorubicina (DOX)

- 1.Cardiovascular
- 2.Hematológica
- 3.Neurológica
- 4.Hepática
- 5.Renal

Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a DOX

1. Meses

Dosis Total Acumulada de DOX

1. mg/m²

Toxicidad secundaria a Metotrexate (MTX)

- 1.Cardiovascular
- 2.Hematológica
- 3.Neurológica
- 4.Hepática
- 5.Renal

Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a MTX

1. Meses

Dosis Total Acumulada de MTX

1. g/m²

Toxicidad secundaria a oxazafosforinas (Ifosfamida/IFM y Ciclofosfamida/CFM)

- 1.Cardiovascular
- 2.Hematológica
- 3.Neurológica
- 4.Hepática
- 5.Renal

Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a oxazafosforinas (IFM y CFM)

1. Meses

Dosis Total Acumulada de IFM

1. g/m²

Dosis Total Acumulada de CFM

1. mg/m²

Toxicidad secundaria a Cisplatino (CDP)

1. Cardiovascular
2. Hematológica
3. Neurológica
4. Hepática
5. Renal

Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a CDP

1. Meses

Dosis Total Acumulada de CDP

1. mg/m²

Toxicidad secundaria a epipodofilotoxinas (Etopósido [VP-16])

1. Cardiovascular
2. Hematológica
3. Neurológica
4. Hepática
5. Renal

Tiempo de aparición de la toxicidad secundaria a VP-16

1. Meses

Dosis Total Acumulada de VP-16

1. mg/m²

Complicaciones post quirúrgicas

1. Si
2. No

Sitio de complicación post quirúrgica

1. Primario
2. Metastasectomía
3. Otros

Tipo de complicación post quirúrgica

1. Recaída local
2. Infección
3. Rechazo del injerto
4. Exposición protésica
5. Otros/Especificar

Segundas Neoplasias

1. Si
2. No

Tipo de segunda Neoplasias

1. Especificar

Tiempo de aparición de la segunda neoplasia

1. Meses

Osteoporosis

1. No
2. Osteopenia
3. Osteoporosis leve
4. Osteoporosis severa

Tipo de secuelas funcionales a largo plazo.

1. Escolaridad
2. Empleo /Ingresos
3. Estado Civil
4. Fertilidad
5. Otras/Especificar

Tipo de secuelas psico-sociales a largo plazo.

1. Depresión
2. Trastorno de Estrés Post trauma
3. Otros/Especificar

Recaída o progresión

1. Presente
2. Ausente

Tiempo de la recaída o progresión

1. Meses

Sitio de la recaída o progresión

1. Local
2. Pulmonar
3. Ósea
4. Otro/Especificar

Tratamiento de la recaída

1. Quimioterapia
2. Cirugía
3. Radioterapia
4. Ninguno

Esquema de tratamiento en la recaída

1. Fármacos

Fecha de última consulta

1. Fecha de consulta

Fecha de Muerte

1. Fecha de defunción

Causa de la muerte

1. Actividad tumoral
2. Asociados al tratamiento (especificar)
3. Otros (especificar)

ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades 2017	Abril	Mayo	Jun	Jul	Agos	Sept	Oct	Nov	Dic
Búsqueda bibliográfica	X	X							
Marco teórico Antecedentes		X							
Marco teórico Planteamiento del Problema			X						
Marco teórico Justificación y Objetivos			X						
Material y métodos Análisis estadístico			X	X					
Entrega de protocolo					X	X			
Procesamiento de la información					X	X			
Análisis de la Información						X			
Presentación de la tesis						X	X		