



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

T E S I S

“EVALUACIÓN GAMMAGRÁFICA ÓSEA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE PULMÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.”.

*Que para obtener el grado como Médico Especialista en Medicina Nuclear e
Imagenología Molecular.*

P r e s e n t a

Dr. Juan Salvador Rosales García

Director de tesis

Dra. Rene Garibay Virues

Medico Adscrito al Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Ciudad de México, octubre 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director de Enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas
Subdirectora de Enseñanza

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Mórter
Jefe de Departamento de Formación de Posgrado

Dra. Quetzali Gabriela Pitalúa Cortés
Jefa de Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

Dr. René Garibay Virués
Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular y Asesor de Tesis

Dr. Luis Alberto Villalvazo Gutiérrez
Vocal

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes con su esfuerzo constante y su gran ejemplo hicieron esto posible. Muchas gracias por su esfuerzo, paciencia, dedicación y entusiasmo. Gracias infinitas por aquellas palabras de ánimo, por aquellos traslados, desvelos, por estar conmigo en mis momentos más alegres así como en los más oscuros. Los amo y no tengo, y quizá nunca tendré la forma de retribuirles todo lo que hicieron por mí.

A mis hermanas, por acompañarme, escucharme y apoyarme siempre, por brindarme un hogar cuando más lo necesité.

Quisiera agradecer de manera especial al Dr. Rafael Delgado Espín, al Dr. José Antonio Serna Macías y a la Dra. Lucero Abúndiz por hacerme sentir como un médico residente y por haberme aportado un conocimiento que resulta invaluable e inapreciable.

Al Dr. René Garibay Virúes por todo el apoyo que me brindó durante la residencia.

Muchas gracias a la Dra. Cinthya López por haberme enseñado que tengo la capacidad de salir de situaciones oscuras, y más que salir, de aprender de esas circunstancias. Gracias por haber contribuido a despertar aquella confianza en mí que mucho tiempo llevaba dormida.

Y gracias a todos aquellos personajes que nunca tuve la oportunidad de conocer pero por sus acciones y vida pudieron inspirarme para adentrarme al bello mundo del conocimiento.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1 Marco Teórico.....	5
1.1 Introducción.....	5
1.2 Fisiopatología.....	6
1.3 Medicina Nuclear en la valoración ósea metastásica.....	9
1.3.1 Antecedentes históricos	
1.3.2 Gammagrama óseo en enfermedad metastásica.....	11
1.3.3 Cáncer de Pulmón y metástasis ósea.....	12
1.3.4 Radiofármacos.....	13
1.3.5 Indicaciones.....	14
1.3.6 Vía de administración y dosis.....	14
2 Justificación.....	16
3 Objetivos.....	16
3.1.1 Objetivo General.....	16
3.1.2 Objetivos especiales.....	17
4 Materiales y métodos.....	17
5 Análisis de los resultados.....	21
6 Discusión.....	29
7 Conclusiones.....	30
8 Bibliografía.....	32

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Actualmente es conocido que el hueso es el tercer sitio más frecuente de metástasis, sólo por detrás del pulmón e hígado, de múltiples neoplasias malignas, entre las que destacan el cáncer pulmonar, próstata, mama, colorrectal, tiroides, ginecológico y melanoma¹. Sin embargo, la frecuencia de metástasis ósea en las neoplasias antes mencionadas no es la misma, teniendo una incidencia del 73 % para el cáncer de mama, 68 % para el de próstata, 42 % para el cáncer de tiroides, 35 % para el de células renales, 36 % para el de pulmón y 5 % para el de tracto gastrointestinal². De igual forma, la edad del paciente juega un papel importante, siendo más común en pacientes mayores a 40 años³. También es importante señalar que una vez detectada la enfermedad ósea metastásica, la neoplasia se vuelve incurable y en algunos casos, como en el cáncer de mama, la supervivencia a los 5 años es sólo del 20%.

Las metástasis son, por mucho, las formas más frecuentes de cáncer óseo, superando por mucho el número de neoplasias primarias óseas. Las vías de diseminación son: extensión directa, diseminación linfática o hematógena y mediante el plexo de Batson (siembre intervertebral).

Sin embargo, la distribución de las lesiones metastásicas, al igual que su comportamiento, no es igual para todas las patologías, aunque comparten ciertas características. De manera general los sitios más afectados son la columna vertebral, huesos de la pelvis, fémur, húmero, costillas y cráneo. También es importante señalar que los porcentajes de probabilidad de lesión metastásica varían dependiendo de si la lesión es única o múltiple, tal como lo ilustra la siguiente tabla (Tab 1)⁴:

Sitio	Porcentaje (%)
Columna vertebral y pelvis	60-70 %
Cráneo	40-50%
Costillas	10-20%
Esternón (en cáncer de mama)	55-75%

Presentación de enfermedad metastásica en lesión única. The Requisites Nuclear Medicine 2020.

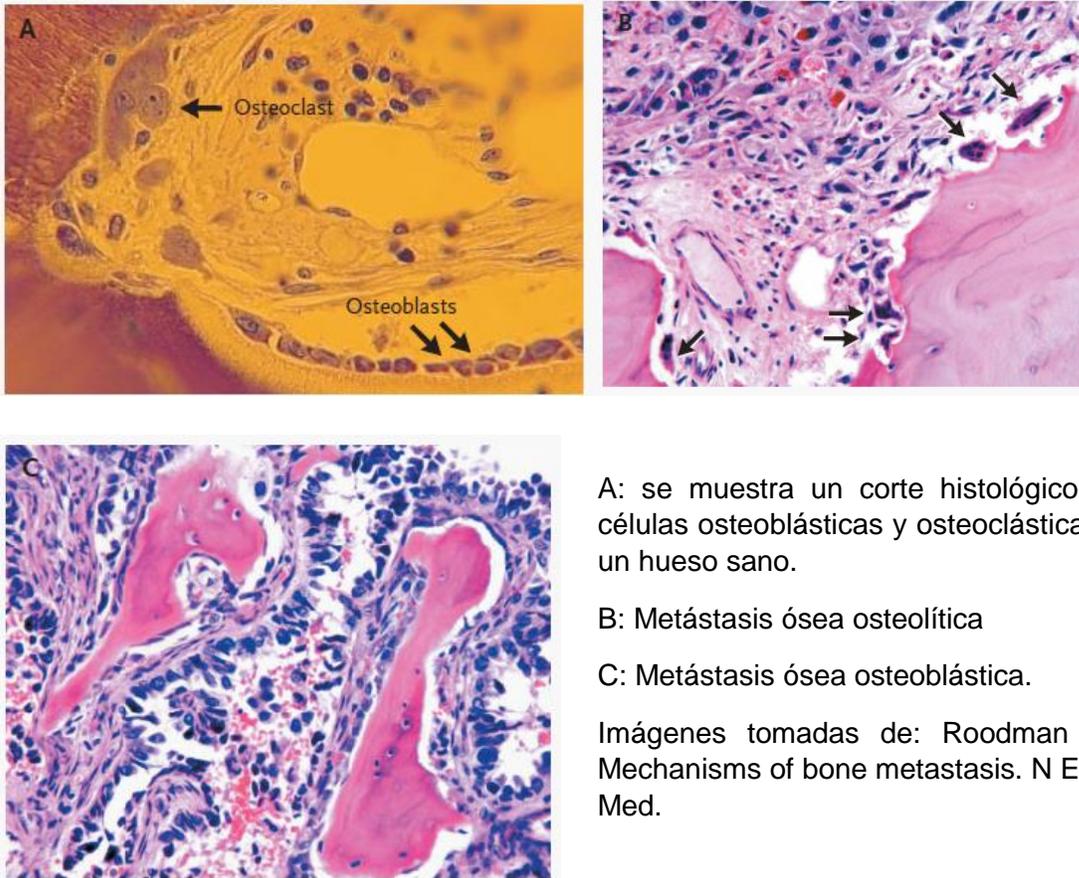
Por lo general las lesiones suelen ser múltiples, aunque en algunos casos, como en el caso del carcinoma renal y el de tiroides, suelen aparecer lesiones únicas.

La principal característica clínica de los pacientes con neoplasia maligna metastásica al sistema esquelético es el dolor óseo, el cual se presenta hasta el 80 % de los casos. Sin embargo otra de las manifestaciones clínicas también frecuentes es la fractura patológica. La literatura médica actual refiere que puede no haber dolor óseo ni datos de enfermedad metastásica hasta en el 40 % de los pacientes⁵. La fosfatasa alcalina también resulta importante en la evaluación, ya que se encuentra en valores anormales en el 77 % de los casos. Sin embargo, a pesar de esto, estos hallazgos no son específicos de actividad ósea metastásica.

FISIOPATOLOGÍA

El tejido óseo adulto continuamente sufre de reabsorción y remodelación. Dichos mecanismos fisiológicos son posible gracias a la interacción y coordinación de, principalmente, dos tipos células que se encuentran en el hueso trabecular y en el sistema de Havers, a saber: los osteoclastos y los osteoblastos. Los primeros son responsables de la resorción ósea. Pertenecen al sistema monocitos-macrófagos. Las citocinas producidas tanto a nivel local como sistémico, regulan su actividad. En primera instancia, las células estromales y los osteoblastos producen RANKL y el factor estimulante de colonia de macrófagos. Los factores osteotróficos, como la hormona paratiroidea y la vitamina D3, actúan estimulando la producción de dichas citocinas locales para la formación de osteoclastos a través de las células estromales y de los osteoblastos, en lugar de hacerlo directamente sobre los

precursores de osteoclastos⁶. En las metástasis de tipo lítico, la destrucción ósea está mediada por la actividad osteoclástica en lugar de las células tumorales.



A: se muestra un corte histológico con células osteoblásticas y osteoclasticas en un hueso sano.

B: Metástasis ósea osteolítica

C: Metástasis ósea osteoblástica.

Imágenes tomadas de: Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med.

Los osteoblastos tienen su origen histológico en células madre mesenquimales que forman, además de hueso, adipocitos y células musculares. Su principal función es la formación de hueso. La diferenciación hacia células formadoras de hueso está mediada por la activación del gen CBFA1 (Factor de unión al núcleo A1)⁷. En diversos ensayos clínicos esto ha quedado demostrado cuando a las ratas se suprime la expresión de este gen, trayendo como consecuencia fallas en la formación de tejido óseo. Los osteoblastos eventualmente se convierten en osteocitos. Muchos factores pueden mejorar el crecimiento y diferenciación de osteoblastos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento transformante B.

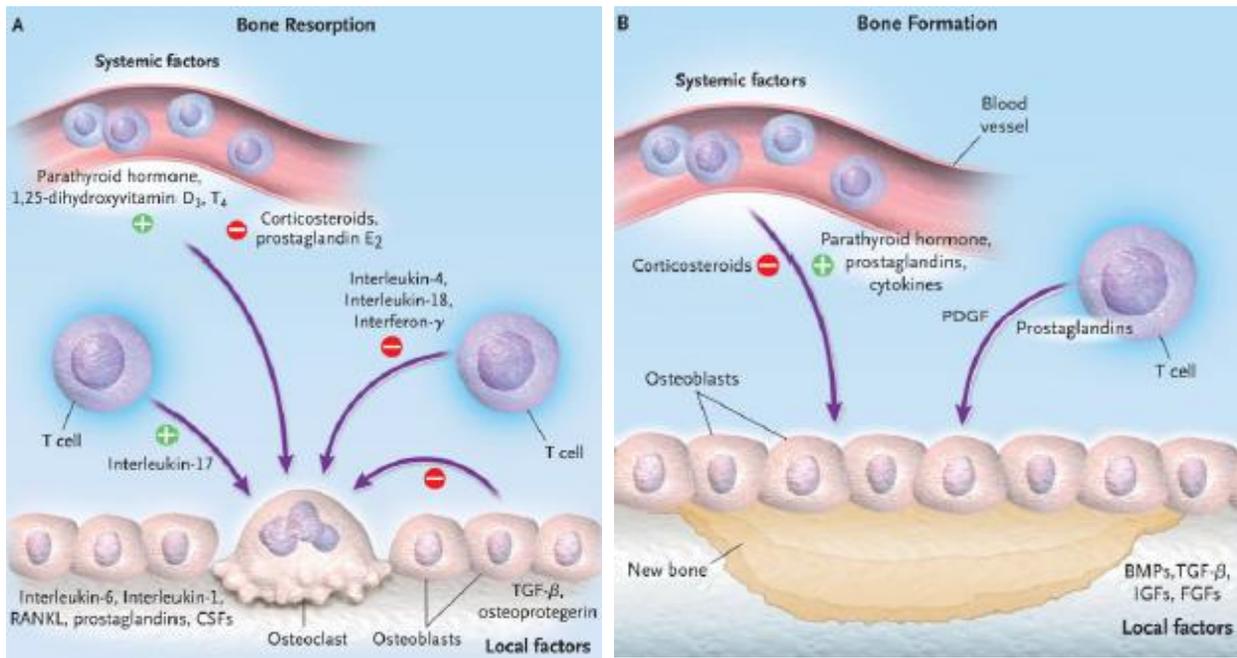
Las lesiones metastásicas a nivel óseo pueden ser osteoblásticas, osteolíticas o mixtas. Es sabido que las diferentes neoplasias producen un determinado tipo de comportamiento óseo secundario a metástasis.

El desarrollo de metástasis ósea se debe en primera instancia a partir de la formación de émbolos tumorales, los cuales ingresan a la circulación linfática y/o hematogena, infiltrándose al tejido óseo. Existe una relación entre la cantidad de émbolos tumorales formados, el tiempo de evolución y el tamaño del tumor. Es decir, que una mayor cantidad de émbolos con células malignas ingresarán a la circulación sanguínea mientras la neoplasia tenga un mayor tiempo de evolución o sea de mayor tamaño. Aunque esto no necesariamente se traduzca como pronóstico de una incidencia segura de metástasis ósea⁶.

El mecanismo de metástasis con comportamiento blástico no está del todo aclarado. Se sabe que, por ejemplo, en el caso del cáncer de mama, la endotelina 1 juega un papel importante. Dicha citocina estimula la formación de hueso así como la proliferación de osteoblastos en los sitios donde la metástasis se cultiva. Los valores séricos elevados en los pacientes con enfermedad neoplásica con actividad ósea metastásica osteoblástica, incluyendo aquellos con cáncer de próstata, apoyan dicha hipótesis. Otro hecho que infiere la importancia de la endotelina-1 se basa en la administración de bloqueadores de dicha citocina en animales, en los cuales, después de la administración se observa una disminución y/o falta de actividad metastásica osteoblástica⁷.

En el caso de las metástasis con componente osteolítico, la destrucción ósea está mediada por osteoclastos más que por las células tumorales, en donde la destrucción ocurre a un ritmo más acelerado en comparación al reparamiento. Es importante destacar que la actividad de los osteoclastos depende del tipo del tumor. Por mencionar un ejemplo, en el caso del mieloma múltiple, la activación osteoclástica y por lo tanto la destrucción ósea únicamente ocurre en los sitios de los huesos adyacentes a las células malignas del mieloma y por lo tanto no habrá actividad en los sitios óseos libres de enfermedad neoplásica. Sin embargo en este tipo de neoplasia se suprime en su totalidad la actividad osteoblástica, por lo

tanto su actividad es exclusivamente lítica⁸. Al igual que con la actividad osteoblástica, se han descrito diferentes citocinas involucradas en la activación de los osteoclastos, entre ellas la interleucina 1 (IL-1), la interleucina-6 (más frecuentemente encontrada en el caso de mieloma múltiple), RANKL, quienes inhiben la apoptosis de los osteoclastos.



Citocinas y factores que participan en la actividad ósea. A Resorción ósea. B. Formación ósea.

MEDICINA NUCLEAR EN LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD ÓSEA METASTÁSICA.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Son diversos los radionúclidos que se han utilizado a lo largo de la historia para la evaluación ósea, estos han sido empleados tanto para el diagnóstico de enfermedad metastásica como para el tratamiento. Sin embargo son pocos los que en la actualidad persisten en uso, dado que no todos cumplen las propiedades físicas deseables para un rastreo óseo. Se han empleado anteriormente ³²P, ⁴⁵Ca, ⁴⁷Ca, ⁸⁹Sr, ⁷²Ga. Este último se empleó a partir de 1949 para la detección de lesiones óseas metastásicas. Sin embargo se dejó de utilizar debido a su Fotopico

de alta energía (2.5 MeV), que lo hacía poco viable y exponía a los pacientes a altas dosis de radiación.

El inicio del gammagrama óseo tiene su antecedente más temprano en 1961 cuando dos investigadores del Centro Médico Einstein de Filadelfia comenzaron a utilizar ^{85}Sr para localizar sitios de metástasis ósea y poder aplicar así la radioterapia. Su metabolismo similar al del calcio en el tejido óseo aunado a su Fotopico me menor energía y su detección externa lo convertían en un agente ideal para la detección de lesiones tiempo antes de que pudieran localizarse mediante una radiografía convencional. Sin embargo el tiempo de vida biológico y el tiempo de vida físico del ^{85}Sr fueron una de sus principales limitantes.

Tiempo después se implementó el uso de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -STPP (Tripolifosfato), el cual fue utilizado por Subramanian y sus colaboradores, tomando como principio fisiológico el fosfato presente en la matriz ósea. El tiempo de captación ósea era menor en comparación con los otros radiofármacos antes investigados, reportándose un porcentaje de 65 % de captación en hueso 3 horas posteriores a la inyección intravenosa del radiofármaco, en contraste con los protocolos de 2 o 3 días que tenían que emplearse con los isótopos empleados hasta esa fecha. De igual forma se observó que los polifosfatos de cadena larga tenían mejor unión ósea comparada con los otros radiofármacos. La era de los fosfatos como se conoce en la actualidad comenzaba a tomar forma. En 1972, Pérez y colaboradores encontraron un hallazgo importante: la captación ósea tenía una relación inversamente proporcional con el tamaño de la cadena de polifosfatos, es decir mientras el tamaño de esta fuera menor, la captación aumentaba. De esta forma se empezó a emplear $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ppi (pirofosfatos), los cuales tenían una captación ósea elevada mayor al 90 % con un aclaramiento superior a lo que se conocía.

Sin embargo había otro detalle: la degradación por las fosfatasas. Se demostró que los compuestos difosfonados que tenían un centro de oxígeno (P-O-P), sufría mayor degradación que aquellos con un centro con carbono (P-C-P). De esta forma en 1975, nuevamente Subramanian y colaboradores sintetizaron $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

MDP (metilendifosfonato), el radiofármaco para valoración ósea más empleado en la actualidad. Entre los diversos hallazgos se encontró que la captación ósea era máxima únicamente de dos a tres horas posteriores a la administración del radiotrazador, no sufrían degradación temprana por las fosfatasas debido a su centro basado en el carbono y además el aclaramiento desde la circulación era más elevado debido a su baja unión a proteínas plasmáticas y su casi nula difusión a través de los eritrocitos, característica que define a los pirofosfatos⁹.

GAMMAGRAMA ÓSEO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Como se comentó anteriormente, una de las principales indicaciones del gammagrama óseo en la actualidad es la evaluación de la enfermedad metastásica. La sensibilidad para detectar lesiones óseas es elevada. De acuerdo a la revisión bibliográfica, la sensibilidad de las imágenes planares para la detección de enfermedad ósea metastásica es del 78 % mientras que la especificidad es del 48 %. Estos porcentajes aumentan mediante la técnica de SPECT/CT con un 87 % y 91 % respectivamente.

Es importante señalar que los radioisótopos osteotrópicos son agentes que se captan en los sitios de producción ósea, ya sea de etiología maligna o benigna. Esto explica su especificidad baja. Sin embargo sigue siendo uno de los métodos de imagen más empleados en la práctica clínica actual y esto es debido a su accesibilidad, bajo costo, la posibilidad de adquirir imágenes de cuerpo entero, la exposición baja a la radiación, entre otras. La que es relativamente su mayor ventaja con respecto a los estudios anatómicos es que únicamente se requiere una alteración de sólo el 5- 10 % en la relación entre la lesión y el hueso normal para manifestar una acumulación anormal del radiotrazador (en comparación con el aproximadamente 50 % requerido para que una lesión sea visible en una radiografía simple) ¹⁰. Por lo tanto, en promedio, las lesiones óseas del tipo blásticas metastásicas pueden detectarse hasta 18 meses previos a su manifestación por radiografía.

Sin embargo tiene algunas limitaciones en cuanto su especificidad. Siendo un estudio poco específico, existen múltiples patologías benignas que pueden

producir falso positivos, entre ellas el granuloma fibroso eosinofílico y el encondroma. También las lesiones vistas en la columna vertebral pueden ser particularmente problemáticas debido a la captación en lesiones degenerativas.

Y por último, es importante señalar que únicamente detecta lesiones de comportamiento osteoblástico, las cuales no están presentes en todos los tipos de neoplasias. Esto puede relacionarse con falsos negativos. Debido a eso es importante saber cuáles son las enfermedades neoplásicas malignas con mayor tendencia a hacer metástasis a nivel óseo, a saber: cáncer de mama, próstata, pulmón, riñón y tiroides. En algunos casos, como en mieloma múltiple, el gammagrama carece de utilidad dado el componente exclusivo lítico de la enfermedad y la supresión de la actividad osteoblástica.

CÁNCER DE PULMÓN Y METÁSTASIS ÓSEA

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias malignas más frecuentes. EL pronóstico depende del momento de la detección de la enfermedad y de si existe o no enfermedad a distancia¹¹. Actualmente es el tumor maligno más frecuente en el mundo. En México, en los últimos años se ha considerado dentro de las 3 primeras causas de muerte por cáncer en pacientes mayores de 35 años, más frecuente en varones, aunque en los últimos tiempos se ha registrado un incremento en la incidencia en mujeres.

Los factores de riesgo para cáncer de pulmón son diversos, aunque entre las principales causas destacan: tabaquismo, tanto pasivo como activo, exposición a radicación por gas radón, factores dietéticos, exposición a compuestos químicos como el asbesto, arsénico, cloruro de vinilo, cromato de níquel, clorometilo de éter, etc¹².

Según la clasificación de la OMS, el cáncer pulmonar se divide en dos variantes histológicas principales: Carcinoma pulmonar no microcítico (de células no pequeñas) y el carcinoma celular microcítico. El primero es el más frecuente, hasta en el 80 % de los casos e incluye las siguientes variantes histológicas: no epidermoide, incluido el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes, etc; y

el epidermoide. El adenocarcinoma es la variante histológica que se asocia a no fumadores.

En las literaturas actuales revelan que el 50 % de las personas que fallecen de cáncer de pulmón, tienen metástasis óseas. A pesar de esto no existe un conceso internacional sobre el momento adecuado para la adquisición de gammagrama óseo. Para la estadificación inicial actualmente está indicada la evaluación con PET/CT con FDG, la tomografía, etc. EL gammagrama óseo es el método de elección si el paciente presente dolor óseo en algún punto de la enfermedad.

Los patrones de distribución de la enfermedad ósea metastásica por cáncer de pulmón, presenta características propias. Para empezar invaden fácilmente la vasculatura, por lo cual las metástasis arteriales son las más comunes. Dicho émbolo tumoral puede alcanzar las extremidades, por lo tanto el hallazgo de metástasis a dicho nivel es un hallazgo frecuente.

En la literatura actual no existe mucha literatura disponible sobre el patrón gammagráfico en las dos principales variantes histológicas del cáncer pulmonar. Aunque lo disponible hoy en los textos científicos es un patrón similar en las variantes histológicas, la verdad es que no existe un conceso al respecto.

RADIOFÁRMACOS

Los radiofármacos utilizados en la actualidad para la realización del gammagrama óseo están marcados con el radioisótopo ^{99m}Tc . Este radionúclido decae por transición isomérica, con un tiempo de vida de 6 horas, lo cual lo convierte en ideal para la adquisición de imágenes. Su Fotopico es de baja energía, con la emisión de fotones gamma de 140 KeV.

Las moléculas más frecuentemente utilizadas y que llevan unido el isótopo radioactivo son los bifosfonatos: MDP (metilendifosfonato) y HMDP (hidroximetildifosfonato). Como se comentó anteriormente sus propiedades en cuando a la estructura química le permiten una baja tasa de degradación por las

fosfatasa, un aclaramiento rápido desde la circulación sanguínea y una exposición baja del paciente y el personal a la radiación.

Los bifosfonatos inyectados se quimioabsorben en la superficie de los cristales de Hidroxiapatita en proporción a la vascularización y a la actividad osteoblástica. 4 horas posteriores a la administración el 36 % de la dosis inyectada habrá sido eliminada por la orina y sólo el 4 % permanecerá en la circulación. La eliminación a través del sistema gastrointestinal prácticamente es poco significativa.

INDICACIONES

El empleo del gammagrama óseo abarca diversas patologías, no únicamente las metástasis. Entre esas indicaciones destacan los procesos infecciosos, fracturas, procesos inflamatorios que involucren el hueso, etc. Sin embargo para fines de este trabajo de investigación, únicamente serán tomadas en cuenta las lesiones metastásicas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

La vía de administración a emplear será intravenosa, ya sea mediante un catéter central, de manera directa o empleando una aguja mariposa. Los lineamientos en cuanto a la dosis, o la actividad a administrar deben ir de acuerdo a la ALARA (As Low As Reasonably Achievable), lo cual puede traducirse como “tan bajo como sea razonablemente posible”. Esto traduce que la administración de radiación al paciente debe ser lo más baja posible pero que permita la detección de la patología que se sospecha, sin dañar al paciente, y que nos ofrezca un estudio interpretable.

La actividad recomendada en pacientes adultos varía de 300 a 740 MBq, que equivalen a 8 – 20 mCi. Estos valores pueden ser más bajo con un detector de mayor sensibilidad o resolución que demuestre una imagen mejor o similar. Sin embargo en pacientes con estados mórbidos de obesidad la dosis deberá ser mayor, debido a la atenuación provocada por los tejidos blandos, encontrándose entre 11-13 MBq/kg. En cuanto a pacientes pediátricos las dosis deberán ser una

fracción de las de los adultos, encontrándose ya descritos en la literatura algunos valores estandarizados:

Table 1 Applicable dose reference levels for bone scintigraphy

	Children						Adults
	3.5 kg	10 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	
Activity (MBq)	40	95	170	240	310	375	300–740
Effective dose (mSv)	2.0	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9–4.0

Tomado de la European Association of Nuclear Medicine Guidelines for bone Scintigraphy.

En cuanto al protocolo de adquisición, las guías actuales recomiendan una Gammacámara de doble cabezal, con un colimador de orificios paralelos de alta resolución, con cristal de centelleo de baja energía para el Fotopico de 140 KeV con una ventana de 15 a 20 %, aunque se puede emplear una ventana asimétrica del 20 % con 3 % de compensación, con la finalidad de incrementar la resolución¹³.

Para la adquisición de imágenes, se requieren únicamente el protocolo tardío para la evaluación de metástasis óseas. No es necesario y no aporta mayor significado diagnóstico el realizar una adquisición en fase vascular e inmediata (simultáneamente a la inyección del radiofármaco y del minuto 1 al minuto 5, respectivamente). Por lo regular se pueden adquirir imágenes dentro de las primeras 2 a 5 horas posteriores a la administración del radiotrazador. No se requiere preparación previa específica del paciente, exceptuando quizá una adecuada hidratación. Valorando el riesgo beneficio, está contraindicado realizar el estudio en pacientes embarazadas. La duración de las imágenes puede programarse de acuerdo al dos variables: el tiempo total o por el número de cuentas. En cuanto al primero, la duración puede oscilar entre 4 a 10 minutos. La sensibilidad y la especificidad del estudio pueden mejorar cuando se complementa con la adquisición de SPECT/CT.

JUSTIFICACIÓN

El gammagrama óseo es una herramienta con alta sensibilidad pero baja especificidad. La utilidad del gammagrama óseo radica principalmente en varios factores. Primero es una herramienta ampliamente disponible, su costo es accesible y además permite una valoración de cuerpo entero, con una exposición a la radiación baja para el paciente⁶. Sin embargo también muestra múltiples inconvenientes. Primero su baja sensibilidad para detectar las lesiones líticas, las cuales son muy frecuentes en algunas neoplasias. Al no lograr una detección adecuada de las lesiones tipo lítico, la frecuencia de falsos positivos puede ser elevada. De igual manera, en aquellos casos en los que las metástasis de ciertas neoplasias tienen comportamiento principalmente lítico, el estudio de gammagrama óseo no sería útil.

Es importante saber, tanto para los médicos nucleares como para los profesionales de otras especialidades, los patrones gammagráficos de las diferentes enfermedades neoplásicas. Primero que nada es importante saber que las lesiones de tipo blástico son detectadas por este estudio de medicina nuclear. Las enfermedades de tipo lítico únicamente captaran radiofármaco si tienen un componente reparativo asociado. Sin embargo en otras lesiones, como en el caso del mieloma múltiple, las lesiones tienen un componente osteoclástico y el gammagrama óseo no es útil en esta patología.

Los patrones del gammagrama también son importantes. Resulta de interés saber si existe algún patrón característico en el cáncer de pulmón y si dicho patrón se asocia a la variante histológica de la enfermedad, el cual es el objetivo de esta tesis.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los patrones gammagráficos óseos en el los paciente con diagnóstico de cáncer pulmón, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar la prevalencia de enfermedad neoplásica metastásica mediante gammagrama óseo en los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Describir los principales usos del gammagrama óseo en los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón.
- Describir si existe alguna relación entre el tipo de neoplasia de acuerdo a su clasificación histológica, el tipo de lesión (osteoblástica u osteoclastica) y su expresión y distribución observada en el gammagrama óseo.

HIPÓTESIS

Existe una relación gammagráfica entre el comportamiento de las lesiones óseas (blásticas, líticas o mixtas), en su distribución (esqueleto axial, apendicular o ambos), y la variante histológica de cáncer de pulmón diagnosticada.

HIPÓTESIS NULA

No existe una relación gammagráfica entre el comportamiento de las lesiones óseas (blásticas, líticas o mixtas), en su distribución (esqueleto axial, apendicular o ambos), y la variante histológica de cáncer de pulmón diagnosticada.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO

- Es un estudio transversal, observacional y descriptivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Población atendida en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico de enfermedad neoplásica pulmonar confirmada mediante histopatología.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño total corresponde a 166 expedientes clínicos de pacientes oncológicos atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico confirmatorio de enfermedad neoplásica pulmonar mediante histopatología y al menos una valoración con gammagrama óseo realizado en el instituto.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado mediante histopatología de enfermedad neoplásica pulmonar y que tengan registrado por lo menos un gammagrafía óseo realizado en el instituto.
- Expedientes clínicos de pacientes oncológicos que cuenten con registro de la valoración por medicina nuclear, mediante estudio por gammagrafía, así como notas médicas y notas de ingreso que permita determinar características clínicas para el estudio.
- Complemento del estudio mediante la técnica de SPECT/CT, para saber si el tipo de comportamiento y distribución de la lesión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes clínicos de pacientes que no cuenten con diagnóstico confirmado por histopatología de enfermedad neoplásica o que en las notas clínicas se refiera como “sospecha” o “lesión probablemente neoplásica en estudio”, etc.
- Expedientes clínicos que no registren los resultados de los criterios para obtener el gammagrama óseo.
- Únicamente adquisición de imágenes planares.

RECURSOS MATERIALES

- Equipo de computo
- Paquete estadístico SPSS versión 22.0
- Paquete informático: Microsoft Office (Word y Excel)
- Papelería en general.

RECURSOS FINANCIEROS

- Beca otorgada al investigador por parte del programa de residencia médica.

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Se realizó la selección de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna pulmonar confirmada por histopatología atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, se realizó la revisión completa del expediente para poder recabar los datos necesarios para el estudio.

Se realiza el estudio llevando de una base de datos en Excel con las variables clínicas necesarias para el análisis como edad, sexo, actividad administrada, diagnóstico de envío, motivos (estadificación, reestadificación, valorar la respuesta al tratamiento, seguimiento, recurrencia, progresión), variante histológica, conclusión (negativo para actividad ósea neoplásica o positivo para actividad ósea neoplásica), tipo de lesiones (líticas o blásticas), lesiones en esqueleto axial, apendicular o ambos o captación del radiotrazador sin traducción tomográfica evidente, número de huesos afectados, así como el nombre de dichas estructuras afectadas.

PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Se administra el radiofármaco mediante vía endovenosa periférica en una dosis de 10 mCi de HMDP-^{99m}Tc. Posteriormente se pide reposo en el sitio de “pacientes inyectados” de medicina nuclear, durante aproximadamente dos horas, sitio donde permanecerá con la finalidad de evitar la exposición a radiación a las personas

ajenas al servicio. En dicho lugar se llevará a cabo la hidratación vía oral. Posteriormente, se coloca al paciente en decúbito supino sobre la camilla de adquisición con los brazos a los lados y se le indica que no deberá moverse hasta finalizar el estudio. Se adquieren imágenes tardías con un colimador de alta resolución y baja energía, así como complemento diagnóstico mediante la técnica de SPECT/CT.

INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

Valoración visual de las imágenes adquiridas dos horas posteriores a la administración del radiotrazador. Primero se observan las imágenes de cuerpo entero evaluándose la captación del radiofármaco a nivel de esqueleto axial y apendicular. También se valora la eliminación del radiofármaco a través de la vía renal, delimitándose ambas siluetas renales y el paso del radiotrazador hacia la vejiga. Se visualiza los sitios de captación anormal, definiéndose esta como uno o varios sitios de concentración del radiofármaco de manera incrementada comparativamente con el tejido óseo circundante, de manera focal en cualquier sitio de esqueleto axial o apendicular y que dicha concentración no pueda ser explicada por algún antecedente infeccioso, traumático o inflamatorio y en caso de que estuviera asociada a una fractura, esta debe ser patológica.

Posteriormente se realiza un complemento diagnóstico mediante la técnica de SPECT/CT, con una tomografía de baja dosis, para correlación anatómica y descripción del tipo de lesiones, si estas son líticas, blásticas o si no existe alguna traducción evidente.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado

Toda la información manejada en esta investigación es de carácter retrospectivo por lo que se cumplen con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad. La

información se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Se efectuó un análisis descriptivo, para las variables cualitativas se obtuvo frecuencias simples y distribución porcentual, para el caso de variables cuantitativas, se obtendrán medidas de tendencia central (media y desviación estándar).

Se realizó el análisis de 166 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón confirmado mediante histopatología de pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, entre los años 2016 y 2019. El intervalo de edad al momento del estudio fue de entre 28 y 89 años, con una media de 62.78 y desviación estándar de 11.7 (tabla 1):

Estadísticos		
Edad		
N	Válido	166
	Perdidos	0
Media		62.78
Error estándar de la media		.908
Mediana		63.00
Moda		67
Desv. estándar		11.705
Mínimo		28
Máximo		89

Tabla 1: características de los pacientes en cuanto a la edad.

De los 166 reportes entregados y firmados por el servicio de medicina nuclear del INER, revisados por medicina nuclear y por imagen diagnóstica, 88 de ellos se reportaron como **negativos**, es decir sin la presencia de lesiones sospechosas de malignidad de acuerdo a las características previamente señaladas. Únicamente

se reportaron cambios inflamatorios crónicos de tipo biomecánico. 78 fueron reportados como positivos, tanto en las imágenes planares de cuerpo entero, como en el estudio complementario bajo la técnica de SPECT/CT.

El diagnóstico de envío se dividió en 3 grandes grupos: Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y no especificado por el servicio solicitante del estudio. Dichos rubros tienen la siguiente distribución:

		Diagnóstico de envío			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CPCNP	112	67.5	67.5	67.5
	CPCP	50	30.1	30.1	97.6
	No especificado	4	2.4	2.4	100.0
	Total	166	100.0	100.0	

Tabla 2: Diagnóstico de envío. CPCNP: Cáncer de Pulmón de células no pequeñas. CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas.

En cuanto al sexo, la incidencia fue discretamente mayor para el sexo femenino con un total de 92 pacientes (55.4 %); el sexo masculino tuvo un total de 74 pacientes (44.6 %).

En cuanto a la distribución de las lesiones en el esqueleto axial y apendicular, se describen las siguientes características (tabla 3):

		Distribución de las lesiones		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	Estudio negativo	88	53.0	53.0
	Axial	31	18.7	71.7
	Apendicular	11	6.6	78.3
	Ambos	36	21.7	100.0
	Total	166	100.0	

Tabla 3: Distribución de las lesiones.

Los sitios más frecuentes que se encontraron en el gammagrama óseo fueron tanto en esqueleto axial y apendicular, con una frecuencia de caso de 36, lo cual equivale a un porcentaje de 21.7 %. Los huesos que en orden de frecuencia resultaron más afectados fueron: arcos costales, escápula (con mayor frecuencia del lado de la lesión), cuerpos vertebrales torácicos, fémures, cabezas y diáfisis humerales y en cráneo. Posteriormente sigue la distribución exclusiva en el esqueleto axial con 31 casos, que representa el 18.7 % y por último las lesiones exclusivas en esqueleto apendicular, con 11 lesiones, lo que equivale a 6.6 % (tabla 3).

Los tipos de lesiones fueron clasificadas en: líticas, blásticas, componente mixto y captación del radiotrazador a nivel focal en esqueleto axial o apendicular pero sin ninguna traducción tomográfica evidente posterior a la revisión de las imágenes mediante la técnica de SPECT/CT por un médico nuclear y un médico con especialidad en Imagen diagnóstica y terapéutica. Dichas lesiones presentan las siguientes frecuencias.

		Tipo de lesiones			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Líticas	11	6.6	13.9	13.9
	Blástica	56	33.7	70.9	84.8
	Mixtas	10	6.0	12.7	97.5
	Sin traducción tomográfica	2	1.2	2.5	100.0
	Total	79	47.6	100.0	
Perdidos	Sistema	87	52.4		
Total		166	100.0		

Tabla 4: tipos de lesiones.

Las lesiones que más fueron reportadas y que estaban relacionadas con captación del radiotrazador fueron las de tipo blástico, con un 56 % de los casos (33.7 %),

las lesiones líticas se observaron en 11 casos, que equivalen al 6.6 % y las lesiones mixtas fueron observadas en 10 casos (6.0%).

Relación entre el tipo de lesiones y su distribución							
Recuento		Distribución de las lesiones				Total	<i>P value 95 %</i>
		Axial	Apendicular	Ambas			
Tipo de lesiones	Líticas	2	4	1	4	11	0.22
	Blásticas	0	24	10	22	56	<0.05
	Mixtas	0	2	0	8	10	
	Sin traducción tomográfica	0	1	0	1	2	
Total		2	31	11	35	79	

Tabla 5

En cuanto a la distribución de las lesiones se realiza un análisis que se muestra en la tabla 5 para determinar si existe una relación entre el tipo de las lesiones y su distribución a nivel de esqueleto axial y apendicular. Se aprecia que las lesiones líticas se encuentran con igual frecuencia distribuidas en esqueleto axial y en ambos (axial y apendicular) siendo vista únicamente en 1 caso en el esqueleto apendicular. Las lesiones blásticas presentan un patrón de distribución similar, siendo mayor en esqueleto axial (n=24) seguido de ambos y por último en esqueleto apendicular (n=10). Las lesiones mixtas se observaron con mayor frecuencia en esqueleto axial y apendicular y en esqueleto axial únicamente, no se reportaron en este caso lesiones a nivel del esqueleto apendicular.

De igual forma se realizó un análisis estadístico para determinar si existe una relación entre el diagnóstico histopatológico de envío de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) o cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y el tipo de lesiones, en donde se observan los siguientes resultados:

Relación entre Diagnóstico de envío y el tipo de lesiones

		Líticas	Blásticas	Mixtas	Sin traducción tomográfica	P Value
Diagnóstico de envío	CPCNP	10	42	7	2	.157
	CPCP	0	14	2	0	.071
	No se especifica	1	0	1	0	.639
Total		11	56	10	2	

Tabla 6: relación entre el tipo de lesiones y el diagnóstico de envío.

Se observa que en los dos rubros diagnósticos considerados, es decir CPCNP y CPCP, el predominio de las lesiones es del tipo blástico. En el caso del carcinoma de células no pequeñas les sigue en frecuencia las de tipo líticas (n=10) y mixtas (n=7). Las dos lesiones reportadas como "sin traducción tomográficas, tenían el diagnóstico de envío de CPCNP. En cuanto al carcinoma de células pequeñas se reporta una mayor incidencia de lesiones de tipo blásticas (n=14) y del tipo mixtas (n=2) sin reporte de lesiones osteolíticas. Sin embargo, de acuerdo al valor P calculada parece que no es algo estadísticamente significativo.

Relación entre el diagnóstico de envío y la distribución de las lesiones

		Axial	Apendicular	Ambos	Total
Diagnóstico de envío	CPCNP	23	6	32	61
	CPCP	8	5	3	16
	No especificado	0	0	1	1
Total		31	11	36	78

Tabla 7: Relación entre el diagnóstico de envío y la distribución de las lesiones.

En la tabla 7 se observa que en el caso del cáncer de células no pequeñas, el cual representa la variante histológica más frecuente tanto a nivel mundial como en este estudio, presenta un patrón de distribución tanto a nivel axial como apendicular, lo cual es coincidente con lo descrito en las literaturas actuales.

En cuanto a las lesiones se contabilizaron un total de 294, abarcando los dos diagnósticos histopatológicos tratados. La distribución y el número de lesiones se aprecian en las siguientes tablas:

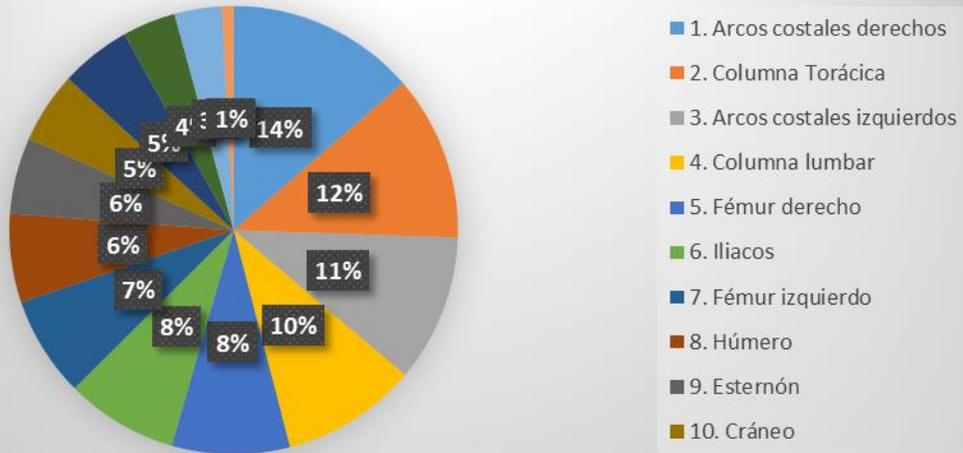
Huesos afectados	Número de lesiones
1. Arcos costales derechos	32
2. Columna Torácica	28
3. Arcos costales izquierdos	25
4. Columna lumbar	23
5. Fémur derecho	20
6. Iliacos	19
7. Fémur izquierdo	17
8. Húmero	15
9. Esternón	13
10. Cráneo	12
11. Pelvis	12
12. Escápula derecha	9
13. Escápula izquierda	8
14. Tibia	2
Total:	235

Tabla 8: distribución y número de lesiones en CPCNP.

Huesos Afectados	Número de lesiones
1. Arcos costales izquierdos	10
2. Cuerpos vertebrales Torácicos	7
3. Cráneo	6
4. Cuerpos vertebrales lumbares	6
5. Arcos costales derechos	6
6. Fémur derecho	6
7. Fémur izquierdo	5
8. Pelvis	5
9. Cuerpos vertebrales Cervicales	4
10. Escapula derecha	1
11. Iliaco	1
12. Húmero izquierdo	1
13. Húmero derecho	1
Total	59

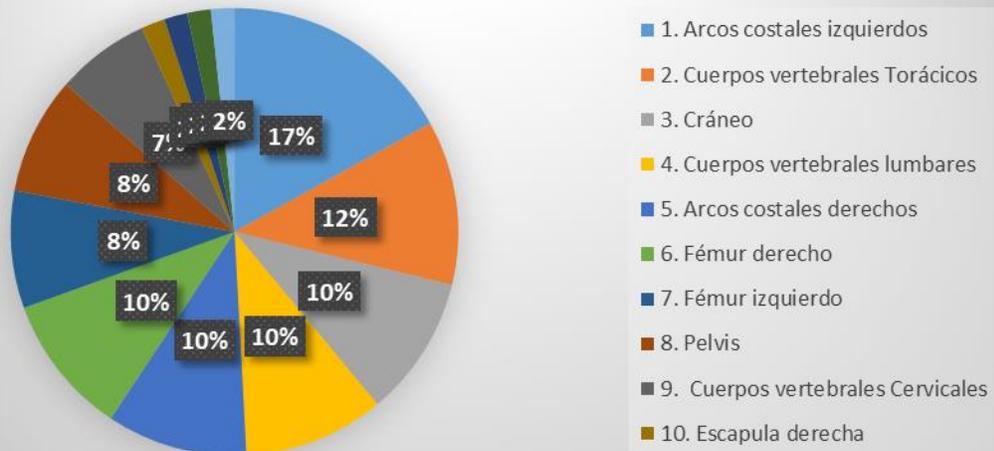
Tabla 9: distribución y número de lesiones en CPCP.

Distribución de las lesiones en CPCNP



Gráfica 1: Distribución porcentual de las lesiones en CPCNP

Distribución de las lesiones en CPCP



Gráfica 2: Distribución porcentual de las lesiones en CPCP

Como se puede observar existe un patrón común tanto en el cáncer pulmonar de células no pequeñas como en el de células pequeñas. En primer lugar se aprecia que las lesiones que predominan en las dos variantes histológicas es a nivel cercano al sitio de la neoplasia primaria, es decir los arcos costales. Estos son prevalentes en ambos tipos de cáncer pulmonar y son en la mayoría de los casos ipsilaterales al sitio de la lesión. De todas la lesiones contabilizadas para el

CPCNP el 14 % aparecen en arcos costales ipsilaterales al sitio de la lesión neoplásica primaria, lo que equivale a un total de 32 lesiones. Los arcos costales pertenecen al tipo esqueleto axial, lo cual coincide de manera significativa con los descrito anteriormente (ver Tabla 7). Para el CPCP 10 lesiones, equivalente al 17 %, aparecen a nivel de arcos costales derechos, los cuales corresponden igualmente al lado de la neoplasia primario. En segundo lugar para ambas patologías es la columna vertebral torácica. En el CPCNP se contabilizó un total de 28 lesiones a este nivel, correspondiente al 12 % de las lesiones totales. En el CPCP se observa el mismo porcentaje, lo cual equivale a un total de 7 lesiones. En tercer lugar para la variante histológica de células no pequeñas se encuentran los arcos costales izquierdos, que de acuerdo a la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes, de igual forma corresponde al sitio de la lesión del tumor primario.

Llama la atención que el cráneo sea el tercer lugar de afectación ósea en el caso de CPCP, el cual representa el 10 % (número de lesiones: 6) de los casos vs el 5 % (número de lesiones= 12) en el caso de el carcinoma de células no pequeñas, el cual ocupa el lugar número 10 de sitios frecuentes. De acuerdo a la revisión bibliográfica se sabe que si bien el carcinoma de células pequeñas tan sólo representa el 20 % del cáncer de pulmón, es el tipo de tumores subsólidos más invasivos, de crecimiento rápido, alto grado de malignidad y con tendencias a desarrollar metástasis desde fases muy tempranas¹⁴, quizá eso explica en parte el porqué, haciendo una comparación porcentual, su incidencia de metástasis a nivel de cráneo sea más elevada comparativamente con el cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Los otros sitios de lesiones metastásicas corresponden los huesos de extremidades superiores e inferiores. Esta característica se comparte para ambas variantes histológicas. Se sabe que la principal vía de eliminación en el caso del cáncer de pulmón, en sus variantes histológicas, es la vía hematogénica¹⁵ lo cual explica la localización de los sitios de metástasis que se describen en este trabajo.

DISCUSIÓN

El objetivo general de esta investigación fue determinar la relación entre el comportamiento de las lesiones óseas de origen metastásico y la variante histológica del cáncer pulmonar, principalmente en las más frecuentes: Carcinoma pulmonar de Células No pequeñas (CPCNP), el cual es el más común y representa el 85 % de los casos y el Cáncer de Células pequeñas, menos frecuente pero con un patrón de comportamiento más agresivo. Se sabe que el gammagrama óseo para la evaluación metastásica del cáncer de pulmón será positivo en un 30 % de los casos, debido a que su comportamiento no es exclusivamente blástico, si no que más bien muestra una tendencia mixta. Algo similar y compatible con la literatura actual se encontró en este estudio, donde de todas las lesiones contabilizadas, el 33 % de los casos correspondían a lesiones de tipo blástico, el 6.6 % mostraron resultados de componente lítico y el 6 % con componente mixto. Intencionalmente se contabilizó los estudios con resultado negativo, para enfatizar el hecho que, el no encontrar lesiones de ningún tipo, no implica exención de la enfermedad, dado que no se evalúa al tumor si no a la lesión ósea producida por este, y el hecho de un estudio negativo no descarta la presencia de la enfermedad en hueso.

Otra de las conclusiones de este trabajo fue que la incidencia es más elevada en esqueleto axial o esqueleto axial y apendicular, que exclusivamente en este último. Esto se podría explicar por varias razones. Primero se observó una mayor incidencia de lesiones en los sitios cercanos al tumor primario, es decir en los arcos costales y los cuerpos vertebrales torácicos, ambos pertenecientes al esqueleto axial. Luego otro factor importante es su tipo de diseminación hematogena, lo cual explica en parte la presencia de actividad metastásica a nivel distal del sitio de lesión.

También se encontró, aunque con un valor no significativo, que el tipo de lesiones en el carcinoma de células pequeñas es predominantemente blástico, en comparación con la variante histológica de células no pequeñas.

Otra característica importante a señalar es la mayor incidencia de lesiones

a nivel de cráneo en el cáncer de pulmón del tipo células pequeñas comparativamente con el de células no pequeñas. Como se mencionó anteriormente, la incidencia del primero a nivel mundial es menor comparativamente con el CPCNP, su grado de malignidad sí es más importante y su rapidez de crecimiento es mayor, así como también la probabilidad de metástasis a distancia de forma temprana, lo cual podría condicionar las lesiones a nivel de cráneo que se describen en este estudio.

No se encontraron en el archivo suficientes estudios que reportaran sitios de captación anormal del radiotrazador sin alguna traducción tomográfica, los únicos 2 reportados se encontraban tanto en esqueleto axial y apendicular, con el diagnóstico de envío de carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

De lo anterior se puede concluir que ambas variantes histopatológicas no muestran diferencias significativas en cuanto al tipo de lesiones y a la distribución de las mismas, posiblemente por compartir la misma vía de diseminación. En cuanto a la distribución, lo más observado en este estudio, es más frecuente que se vea involucrado el esqueleto axial o ambos, antes de que se afecte exclusivamente el esqueleto apendicular. Por lo tanto la distribución de la enfermedad ósea metastásica es similar en ambas variantes histológicas.

La única diferencia radica probablemente en la mayor frecuencia de afección a nivel de cráneo en el Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas, dato posiblemente explicado por la mayor agresividad y mayor índice de diseminación de dicha variante histológica. Sin embargo se requiere una mayor cantidad de estudios para poder valorar si esto se cumple en la mayoría de los casos.

CONCLUSIÓN

Diversos estudios apoyan el empleo del gammagrama óseo para evaluar la enfermedad metastásica. Sin embargo esto no es indiscriminado. Hay diferentes tipos de neoplasia con patrones gammagráficos característicos, lo cual vuelven al gammagrama un estudio relevante y decisivo en muchos tipos de cáncer y en un estudio de poca utilidad para otros. Dentro de las variantes histológicas de un

mismo sitio de afección (en este caso el cáncer pulmón) se podría demostrar si existe un patrón propio de actividad ósea metastásica. Este estudio concluye que en ambas variantes más frecuentes del cáncer de pulmón (CPCNP y CPCP) no existe una diferencia significativa en su comportamiento de distribución gammagráfica y el tipo de lesiones. Únicamente muestra un mayor porcentaje de casos para las lesiones a nivel de cráneo en la variante de células pequeñas, lo cual podría incidir en las decisiones terapéuticas para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis: Understanding the bone in cancer metastasis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018;33(12):2099–113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3618>.
2. Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s.
3. Davila D, Antoniou A, Chaudhry MA. Evaluation of osseous metastasis in bone scintigraphy. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2015;45(1):3–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2014.07.004>
4. O'malley Janis. *The Requisites nuclear medicine and molecular*. Editorial Elsevier. Año 2020.
5. Portilla-Quattrociocchi H, Banzo I, Martínez-Rodríguez I, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, de Arcocha Torres M, et al. Evaluación de la gammagrafía ósea y la 18F-FDG PET/TAC en las metástasis óseas del cáncer de pulmón. *Rev Esp Med Nucl* [Internet]. 2011;30(1):2–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212698210001916>.
6. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3597-602.
7. Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995;1:944.
8. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(16):1655–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra030831>
9. Kowalski, Richard. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy*. Segunda Edición. Editorial American Pharmacist Association. 2010.
10. Choi J, Raghavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. *Cancer Control* 2012; 19: 102-112 [PMID: 22487972]
11. Mayoral MA, Zenteno E, Espinosa B, Martínez S, Guevara J. Perspectiva monográfica del cáncer pulmonar: Un enfoque molecular y la metástasis al cerebro. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*; 2004; 17(4): 283-92.
12. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl*

Med Mol Imaging [Internet]. 2016;43(9):1723–38. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4>

13. Yang X, Karsenty G. Transcription factors in bone: developmental and pathological aspects. *Trends Mol Med* 2002;8:340-5.
14. Habermann ET, Lopez RA. Metastatic disease of bone and treatment of pathological fractures. *Orthop Clin North Am.* 1989 Jul;20(3):469-86. PMID: 2662117.
15. Tryciecky EW, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med.* 1997 Apr;27(2):142-51. doi: 10.1016/s0001-2998(97)80044-x. PMID: 9144856.