



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SXXI**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON OSTEOSARCOMAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA: DRA. LAURA MARCELA HINESTROZA RUEDA**  
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA  
CMN SXXI

**TUTOR:**

**DRA MARIANA ORTIZ AZPILCUETA**  
**MEDICO ADSCRITO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER**



Ciudad de México, 2023



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.

Contenido

<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIALUNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SXXI</b> .....	2
<b>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO</b> .....	2
1. RESUMEN .....	2
2. ANTECEDENTES .....	4
3. DEFINICIÓN .....	4
4. MARCO EPIDEMIOLÓGICO.....	5
5. ETIOLOGÍA.....	6
6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	6
8. CLASIFICACIÓN .....	9
13. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
14 . JUSTIFICACIÓN.....	15
15. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	16
16. HIPÓTESIS .....	16
17. OBJETIVOS .....	16
17.1 Objetivo General .....	16
18. MATERIAL Y METODOS .....	17
18.1 Lugar de realización del estudio .....	17
18.2 Población de estudio.....	17
18.3 Periodo de estudio: .....	17
18.4 Tamaño de la muestra: .....	17
18.5 Tipo de estudio.....	18
19. CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	18
19.1 Criterios de inclusión: .....	18
19.2 Criterios de exclusión:.....	18
20. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	20
Tabla 1: Operacionalización de variables. ....	20
21. ASPECTOS ÉTICOS .....	22
22. RESULTADOS.....	23
23. DISCUSIÓN .....	32
24. CONCLUSIONES.....	38
25. ANEXOS.....	39
26. BIBLIOGRAFÍA .....	41

## 1. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Se estima que cada año se diagnostican a nivel mundial, entre 175,000 y 250,000 casos nuevos de cáncer infantil. Sin embargo, muy probablemente estas cifras representan subestimaciones debido a la falta de registros fidedignos y variabilidad entre los reportes. Cerca de 90% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo, donde la supervivencia global oscila alrededor del 20%.<sup>1</sup>

Los tumores óseos malignos representan entre el 2% y el 4% de todos los tumores malignos en menores de 14 años de edad, aumentando en adolescentes entre 15 y 19 años hasta un 6.7%.

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en la infancia, que deriva de las células mesenquimales primitivas formadoras de hueso, con capacidad de metástasis.<sup>4</sup>

**OBJETIVO GENERAL:** Describir las características clínicas de los pacientes con osteosarcoma del Hospital de pediatría Centro médico Nacional Siglo XXI.

**OBJETIVO ESPECÍFICO:** Determinar la supervivencia en pacientes menores de 18 años con osteosarcoma en el Hospital de Pediatría Centro médico Nacional Siglo XXI de 2015 a 2020.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio Observacional, descriptivo y retrospectivo. Se utilizó estadística descriptiva para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central (mediana). La supervivencia se calculó con curvas de Kaplan y Meier.

**RESULTADOS:** De un universo de 93 pacientes atendidos durante el periodo 2015-2020, se encontró que la mayor prevalencia de osteosarcoma, fue de localización en fémur distal con el 62.3%. El síntoma principal al momento del diagnóstico fue el dolor en un 40%, seguido de dos o más síntomas acompañantes como lo fueron el aumento de volumen y la limitación funcional. La variable histológica más frecuente fue Osteoblástico con 77.4%. En lo que respecta a la presencia de metástasis, en el 41.9% de los casos la presentaban al momento del diagnóstico. Por otra parte, de acuerdo a la clasificación de Huvos, el hallazgo con mayor prevalencia fue la necrosis de menos del 50%, con 34.4% de los casos. Y en el 58% de los casos se logró preservar la extremidad.

La supervivencia global fue de 65.6% a 6.8 años. Los pacientes con metástasis al momento del diagnóstico tuvieron un porcentaje de supervivencia a 3.9 años tan solo del 38.5%, comparado con los pacientes sin metástasis, los cuales tuvieron un

porcentaje de supervivencia a 8.7 años del 85.2%. La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante evaluada mediante la clasificación de Huvos, fue inferior en pacientes con los grado I y II, a 3.8 años, reportando un 43.8% y 65.2% respectivamente.

**CONCLUSIÓN:** Las características clínicas de los pacientes con osteosarcoma en nuestro centro son equiparables a los datos reportados a nivel mundial. Se demostró que la presencia de metástasis al diagnóstico y la clasificación de Huvos presentaron asociación estadísticamente significativa con el desenlace de muerte.

## **2. ANTECEDENTES**

El término sarcoma fue introducido por el cirujano inglés John Abernathy en 1804, y viene derivado de raíces griegas que significan excrecencia carnososa. En 1805, el cirujano francés Alexis Boyer (cirujano personal de Napoleón) fue el primero en emplear el término osteosarcoma, distinguiéndolo como entidad, de otras lesiones óseas como el osteocondroma. El osteosarcoma es una enfermedad rara que se define como un tumor maligno formado por células mesenquimatosas productoras de hueso y/o sustancia osteoide. Si bien puede presentarse a cualquier edad, su frecuencia muestra un notorio incremento durante la primera y segunda décadas de la vida, declinando rápidamente para posteriormente presentar un nuevo pico en la sexta y séptima décadas, debido a la degeneración osteosarcomatosa en pacientes con enfermedad de Paget. Aunque el osteosarcoma representa únicamente el 0.1% de todos los tumores es el tumor óseo maligno primario más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Afecta a la población general con una frecuencia aproximada de 1/100,000 habitantes.<sup>3</sup> En cuanto a la afectación por edad y género, el osteosarcoma se produjo en proporciones similares en hombres y mujeres en la población de 0-14 años, sin embargo, en el grupo de edad de los 15 a los 19 años es 2,1 veces mayor en los varones.<sup>17</sup>

## **3. DEFINICIÓN**

Se define al Osteosarcoma de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una neoplasia maligna de alto grado, primaria de hueso, más común del esqueleto apendicular caracterizada por la formación de osteoide maligno inmaduro por células tumorales; así como por la proliferación de células fusiformes del estroma.<sup>4</sup>

#### 4. MARCO EPIDEMIOLÓGICO

A nivel internacional el osteosarcoma corresponde al 5-6% de las neoplasias malignas de la edad pediátrica y el 10% de los tumores óseos sólidos. Como se mencionó representa la causa más frecuente de cáncer primario de hueso, su incidencia es de 2 a 3/millón de habitantes/año, y asciende a 8-11/millón de habitantes/año entre los 15 y 19 años.<sup>2</sup>

Particularmente en México a partir del año 1996 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) realizó el “Registro de Cáncer en niños”. De acuerdo a este se estimó una incidencia anual para 1996 y 2007 de 176.8 y 108.8 casos por millón; representando los tumores óseos el 5.6%.<sup>1</sup>

En el Registro Nacional del Cáncer en Niños y Adolescentes, los tumores óseos constituyen el 8,2% y, en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, el osteosarcoma representa el 5,36% de los casos.<sup>2</sup>

En niños residentes de la ciudad de México, el osteosarcoma representa un 4,5% del total de las neoplasias, el 74% corresponde a los tumores óseos malignos, ocupa el octavo lugar entre las neoplasias malignas diagnosticadas en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social y el séptimo lugar como causa de muerte por neoplasia.<sup>2</sup>

Los sitios más comunes de aparición del osteosarcoma son el fémur (42%), con el 75% de los tumores en el fémur distal; la tibia (19%), con el 80% de los tumores en la tibia proximal; y el húmero (10%), con el 90% de los tumores en el húmero proximal. También se pueden localizar en el cráneo o la mandíbula (8%) y la pelvis (8%).<sup>5</sup>

Los osteosarcomas pueden ser primarios (de novo), lo cual sucede en la mayoría de los casos (aproximadamente en el 85%), y secundarios que corresponden con

los osteosarcomas que son precedidos por enfermedad de Paget, infarto óseo, displasia fibrosa, entre otras.<sup>6</sup>

## **5. ETIOLOGÍA**

Su etiología es desconocida; sin embargo, debido a la mayor incidencia en adolescentes se tiene la teoría que el aumento de factores de crecimiento en esta etapa favorece el desarrollo de estos tumores.<sup>6</sup> Se mencionan como factores de riesgo el síndrome de Li-Fraumeni, el retinoblastoma hereditario, el síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Werner, síndrome de Bloom, la exposición a la radiación ionizante y la quimioterapia con agentes alquilantes.<sup>17</sup>

## **6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

El cuadro clínico depende, entre otros elementos, de la edad del paciente, el grado de malignidad de la neoplasia, la localización del tumor y el tiempo de evolución del padecimiento.<sup>6</sup>

Los pacientes con osteosarcoma suelen presentar síntomas clínicos no específicos lo que favorece que el diagnóstico sea tardío; dentro de los síntomas principales se encuentra el dolor en la zona afectada; que se pueden presentar durante meses (3-6 meses), generalmente se hace referencia a un trauma, y en ocasiones este dolor es manejado como dolores de crecimiento, tendinitis, o fatiga muscular. Se describe este dolor como “no mecánico” el cuál es progresivo, continuo, no cede a la administración de AINES, sin relación con las actividades físicas y no cede al reposo. El signo de sospecha más frecuente es la existencia de una masa palpable asociada a limitación de movimiento de la articulación, dolor con la carga de peso y presencia de calor o eritema. La historia clínica debe enfatizar en los síntomas como la duración, intensidad y tiempo de presentación como el dolor nocturno o fracturas. El dato que se reporta en el 100% de los casos es dolor en el sitio primario del tumor. Sin embargo eventos específicos como lesiones óseas benignas y malignas,

historia familiar y radioterapia previa se deben investigar. Una lesión previa o reciente no excluye un tumor maligno y no debe evitar un procedimiento diagnóstico apropiado. Otros datos que se deben buscar de forma intencionada a la exploración física además del aumento de volumen o masa visible, son la red venosa colateral, presencia de linfadenopatía regional/ local, relación del edema con el involucro del tejido blando/ óseo, claudicación al caminar, y con menor frecuencia, aproximadamente entre el 5-10% de los pacientes, el primer signo de enfermedad se presenta con una fractura patológica sobre todo en tumores osteolíticos.<sup>7,8</sup>

Rara vez se acompaña de síntomas generales, sin embargo en fases avanzadas se puede asociar a fiebre, pérdida de peso, astenia, adinamia, palidez, anorexia, ataque al estado general.<sup>7</sup>

Es por esto que los médicos de primer contacto, teniendo en cuenta los signos clínicos descritos anteriormente además de los datos epidemiológicos, debe considerar la sospecha de un tumor óseo, apoyándose de herramientas diagnósticas que estén a su alcance como la radiografía de la extremidad afectada, la cual debe ser realizada de forma comparativa y en dos proyecciones (AP y lateral), y buscar de forma dirigida, lesión agresiva localizada en metáfisis de los huesos largos con destrucción del patrón trabecular, así como datos de reacción perióstica, y masa en tejidos blandos; siempre considerando que no existen imágenes características de malignidad que por sí mismas hagan el diagnóstico de osteosarcoma, por lo que resulta de vital importancia la referencia a un centro con experiencia.<sup>42</sup>

## **7. DIAGNÓSTICO**

Ante la sospecha de una lesión ósea, la radiografía convencional sigue siendo el procedimiento de referencia en lo que a diagnóstico diferencial por imagen de lesiones óseas se refiere. El Colegio Americano de Radiología (American College of Radiology) ha establecido a la radiografía convencional como el estudio de

imagen de primera línea en el abordaje inicial de lesiones óseas. Dentro de las características radiológicas sugestivas de malignidad ósea que se deben buscar de manera intencionada se encuentran: <sup>7,9</sup>

- Márgenes tumorales: los márgenes mal limitados, con una amplia zona de transición son indicativos de una lesión de crecimiento rápido, que es más sugestivo de un proceso maligno.
- Reacción perióstica: reacción perióstica irregular, interrumpido se ve en tumores agresivos o malignos
  - “Sunburst” o reacción perióstica perpendicular
  - “piel de cebolla” o multi-laminosa reacción perióstica se describen comúnmente en los tumores malignos
  - Triangulo de Codman donde el periostio se levantó de la corteza por el tumor con una interrupción central
- Destrucción ósea: Debido al crecimiento rápido e infiltración de los tumores óseos malignos la destrucción ósea es más agresiva; en apolillado.
- Masa de partes blandas: La presencia de una masa de tejido blando casi siempre sugiere un proceso maligno.
- Matriz: Los tipos más comunes de matriz son condroide y osteoide; la composición interna de un tumor óseo puede ayudar a realizar un diagnóstico diferencial; ya que la matriz condroide está presente en encondromas y condroblastomas; y la matriz osteoide se puede ver en osteosarcomas

Otros estudios de gabinete, como la tomografía computarizada, la gammagrafía ósea, la resonancia magnética nuclear y la PET, tienen aplicaciones más específicas como la de determinar la integridad cortical, evaluar la extensión de la invasión del tumor; establecer la relación que guarda la lesión con respecto a los tejidos blandos con la articulación adyacente y con estructuras neurovasculares, así como determinar una posible multifocalidad, su extensión intramedular, respuesta a la quimioterapia y recurrencia, también son útiles para descubrir la existencia de metástasis saltatorias o pulmonares o bien planificar un tratamiento quirúrgico. <sup>7,9</sup>

## **7.1 BIOPSIA EN EL OSTEOSARCOMA**

El diagnóstico requiere una confirmación patológica. Previo a la realización de la biopsia, debe disponerse de todos los estudios de imagen que permitan orientar el mejor sitio para su ejecución. Así mismo se sugiere que la realización de este procedimiento sea efectuado, de preferencia por el mismo equipo quirúrgico que realizará el control local de la enfermedad.

La biopsia puede ser realizada de diferentes maneras e incluyen biopsia con aguja (cerrada) y abierta. Las biopsias cerradas pueden ser de aguja fina o central. La ventaja de la biopsia con aguja es que se puede realizar en un conjunto con radiología intervencionista, con sedación limitada la cual posibilita una pronta recuperación y resulta más económica. En contraste, la biopsia abierta permite obtener una mayor cantidad de tejido. <sup>43</sup>

La biopsia debe ser considerada como un acto quirúrgico en estrictas condiciones de esterilidad y la infección del trayecto de biopsia puede condicionar todo el curso ulterior, ya que una mala praxis puede terminar en una amputación o diseminación local que imposibilite la cirugía de salvamento. <sup>43</sup>

## **8. CLASIFICACIÓN**

La OMS actualmente clasifica al osteosarcoma en convencional, telangiectásico, de células pequeñas, de bajo grado central, secundario, parosteal, periosteal y superficie de alto grado. El convencional representa el tipo más frecuente correspondiendo al 75% de los osteosarcomas, a su vez se subdivide según el tipo predominante de célula, en osteoblástico que representa el 50% de estos, condroblástico y fibroblástico. El Telangiectásico comprende aproximadamente el

4% de todos los osteosarcomas y en estudios de imagen típicamente aparece como un tumor destructivo puramente lítico sin esclerosis periférica. <sup>18</sup>

El osteosarcoma de células pequeñas comprende aproximadamente el 1,5% de todos los osteosarcomas y, como su nombre lo indica, está compuesto por pequeñas células redondas con escaso citoplasma. <sup>18</sup>

El osteosarcoma central de bajo grado comprende del 1% al 2% de todos los osteosarcomas, esta variante tiene un mejor pronóstico que el osteosarcoma convencional. <sup>18</sup>

El Osteosarcoma secundario, originado en lesiones preexistentes: Paget, hueso irradiado, condrosarcoma indiferenciado, indiferenciación de osteosarcomas de superficie. <sup>18</sup>

Los osteosarcomas parosteal, originado en la capa externa del periostio comprende el 4% de los osteosarcomas, el pronóstico es excelente. El periosteal originado en la Capa interna del periostio comprende menos del 2% tiene una predilección por las regiones diafisarias o metadiafisarias de los huesos largos, con un pronóstico mejor que el del osteosarcoma convencional y el de superficie de alto grado son tumores exofíticos que surgen del periostio, y comprende <1% de los osteosarcomas y es histológicamente indistinguible del osteosarcoma convencional. <sup>18</sup>

## 9. ESTADIFICACIÓN

El OS puede ser localizado (75%-80%) o metastásico (20%-25%) El sistema Enneking estadifica los tumores como sigue:

Estadio IA	Intracompartimental, bajo grado, sin metástasis
Estadio IB	Extracompartimental, bajo grado, sin metástasis
Estadio IIA	Intracompartimental, alto grado, sin metástasis
Estadio IIB	Extracompartimental, alto grado, sin metástasis

Estadio III	Cualquier compartimento, cualquier grado, con metástasis regional o a distancia
-------------	---

## 10. TRATAMIENTO

Anteriormente la única opción de tratamiento era la cirugía radical, sin embargo con la introducción de la quimioterapia, las tasas de supervivencia han superado el 70%. En la actualidad, el enfoque terapéutico es multimodal e implica quimioterapia en dos etapas: neoadyuvante y adyuvante, junto con el control local a través de intervenciones quirúrgicas.<sup>43</sup>

La quimioterapia neoadyuvante consiste en administrar quimioterapia con el tumor primario presente, previo al control local con cirugía; sus objetivos son evaluar la respuesta al tratamiento y preservar la extremidad. El protocolo institucional emplea un esquema que incluye 4 cursos de cisplatino y epirrubicina. La fase de adyuvancia se debe iniciar máximo 10 días después de la cirugía definitiva, los fármacos utilizados en esta fase a nivel institucional contienen la ciclofosfamida y el etopósido.

Después de la quimioterapia neoadyuvante, se procede al control local mediante la resección quirúrgica de la lesión primaria. Este enfoque se realiza como estándar, ya sea mediante cirugía radical (amputación o desarticulación) o preservación de la extremidad. A medida que ha mejorado la supervivencia en el osteosarcoma, se ha buscado también mejorar la calidad de vida. En un esfuerzo por reducir la morbilidad funcional y psicológica, se han perfeccionado las técnicas de selección de pacientes candidatos a la cirugía de preservación de la extremidad.<sup>43, 44</sup>

Dentro de los criterios para realizar salvamento de la extremidad se encuentran:

- Evidencia clínica y radiológica de respuesta del tumor primario a la quimioterapia.
- Posibilidad de obtener bordes libres del tumor y tener suficiente hueso sano para colocar prótesis o aloinjerto.

- Tener la posibilidad de reconstruir la extremidad con adecuada funcionalidad, mínima morbilidad
- Ausencia de invasión del paquete neurovascular.
- Contar con piel y músculo para una adecuada cobertura de la prótesis y aloinjerto.
- Pacientes con fractura patológica con consolidación.
- Ausencia de lesiones saltatorias

En cuanto a las metástasis pulmonares, el objetivo del cirujano es lograr la resección completa de la enfermedad metastásica, preservando la mayor cantidad posible de parénquima pulmonar. La cirugía debe llevarse a cabo después de la resección del primario. En casos de enfermedad metastásica bilateral, las lesiones pueden ser resecadas en un solo procedimiento quirúrgico mediante una toracotomía anterolateral bilateral. <sup>43, 44</sup>

## **11. RECAÍDAS**

El 20%-40% de los pacientes tratados por osteosarcoma recaerán. De estos el 80% lo hará en los primeros dos años de seguimiento. La recidiva local puede ser exclusiva en el 9% o simultánea en un 2%, la mayor parte de las recaídas ocurren a distancia y en la mayoría afectan solo a los pulmones, hasta el 50% de los casos la recaída pulmonar es bilateral. <sup>45</sup>

En el estudio realizado en el año 2012 en nuestro hospital se reportó que del 77% que fallecieron, el 86% fue secundario a progresión tumoral. <sup>10</sup>

## 12. PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con osteosarcoma ha mejorado en forma significativa en los últimos treinta años, con la asociación de quimioterapia y tratamiento quirúrgico. Antes de la era de la quimioterapia eficaz, 80% a 90% de los pacientes con osteosarcoma desarrollaban metástasis a distancia y morían por causa de su enfermedad a pesar de conseguir el control oncológico local. Posiblemente se debía al desarrollo de metástasis subclínicas. La introducción de la quimioterapia adyuvante tiene una importancia primordial en el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma, fundamentalmente sobre el tumor primario y en la erradicación de las micrometástasis.<sup>41</sup>

Como factores de mal pronóstico para el desarrollo de enfermedad metastásica en pacientes pediátricos recién diagnosticados; se ha encontrado que niveles de DHL (deshidrogenasa láctica) por arriba de 400 UI/L se correlaciona con un riesgo cuatro veces mayor; otros factores de mal pronóstico son: son la edad de presentación en menores de cinco años, el sexo masculino, la localización axial, el tamaño de la tumoración mayor de 8 cm, la pobre respuesta a la quimioterapia pre-operatoria.<sup>15</sup>, el subtipo histológico telangiectásico, así como niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina (FA) al diagnóstico.<sup>10</sup>

La incidencia de metástasis pulmonares detectadas por TC en pacientes pediátricos en el momento del diagnóstico de osteosarcoma en las extremidades es del 14%.<sup>18</sup> Las metástasis pulmonares representan del 80 al 85% y las segundas en frecuencia son las metástasis óseas, otros sitios son: hígado, nódulos linfáticos, sistema nervioso central, glándulas suprarrenales, músculo y piel, se describe que alrededor del 20% presentan metástasis detectables en el momento del diagnóstico y un 5% enfermedad ósea multicéntrica.<sup>15</sup>. La presencia de metástasis pulmonar al momento del diagnóstico empeora la supervivencia a los cinco años y 10 años con una tasa de 29% y 24%, respectivamente. Estos pacientes tienen un tiempo más corto de evolución y niveles más elevados de DHL y FA, reflejando una enfermedad con un comportamiento biológico más agresivo; a diferencia de los pacientes con

enfermedad localizada donde el porcentaje de supervivencia libre de evento (SLE) a cinco años es de aproximadamente 60% a 70%.<sup>10, 11, 12</sup>

En el año 2012 se realizó en nuestro hospital un estudio en donde se evaluó la supervivencia de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma localizado en comparación con los que presentaban metástasis al momento del diagnóstico; se encontró que la supervivencia a uno, cinco y 10 años para los osteosarcomas localizados fue de 60, 40 y 40% y 60,10% y 10% para los que presentaron metástasis; siendo la supervivencia en esta serie de pacientes con osteosarcoma mala, secundaria debido primero a la presencia de enfermedad metastásica pulmonar en la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico y al desarrollo temprano de enfermedad metastásica; como primera causa de defunción en estos paciente se encontró la progresión tumoral y los eventos de sepsis la segunda causa.<sup>10</sup>

La respuesta histológica se considera como un factor pronóstico importante en relación con la supervivencia de los pacientes con osteosarcoma primario; Existen diversas clasificaciones casi todas basadas en el porcentaje de necrosis y la presencia de células viables del tumor. La más utilizada es la descrita originalmente por Andrew Huvos. Describe cuatro grados según la necrosis observada: Grado 1: necrosis menor del 49%, Grado 2: necrosis mayor del 50% y menor del 95% Grado 3: necrosis mayor del 95% pero menor de 100%, Grado 4: necrosis del 100%.<sup>13</sup> Considerando, así como mala respuesta, los grado I y II y buena respuesta el grado III y IV.<sup>14 16</sup>

Con la introducción de la quimioterapia (QMT), antes y después de la cirugía en pacientes con enfermedad localizada, la tasa de supervivencia a los 5 años se elevó de 20 a 70%.<sup>10</sup> Antes de su uso la mortalidad del osteosarcoma era cercana al 90%.

Las decisiones quirúrgicas con respecto al tratamiento del osteosarcoma incluyen tanto la resección del tumor primario como la reconstrucción, para proporcionar el mejor resultado funcional con la menor morbilidad.<sup>18</sup>

Con el abordaje terapéutico actual de quimioterapia y resección de las metástasis pulmonares junto con la resección del primario, la supervivencia libre de enfermedad alcanza apenas el 50% a tres años.<sup>5</sup> La enfermedad ósea multicéntrica sincrónica es mucho más rara, y suele presentar un pronóstico uniformemente fatal.<sup>12</sup>

Los factores pronósticos en el osteosarcoma son la histología siendo el osteoblástico el de mayor supervivencia y el telangiectásico el de peor, la enfermedad metastásica el más importante disminuyendo la supervivencia hasta 20% en caso de encontrarse al momento del diagnóstico, la necrosis tumoral o respuesta a quimioterapia el factor independiente más importante, y la localización disminuyendo la supervivencia en aquellos de esqueleto axial.<sup>1</sup>

Como primera causa de defunción se encuentra la progresión tumoral y los eventos de sepsis la segunda.<sup>10</sup>

### **13. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente; con una alta prevalencia en el Hospital de Pediatría CMN SXXI, por lo que nos interesó conocer el comportamiento clínico de esta enfermedad; a fin de establecer características clínicas que permitan un diagnóstico oportuno. Así mismo conocer los factores que contribuyeron a mejorar la supervivencia de estos pacientes.

### **14 . JUSTIFICACIÓN**

El hospital UMAE Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI ha fungido desde hace años como un centro de referencia nacional para el tratamiento de los pacientes con Osteosarcoma. Desde 2012 no se han realizado estudios en donde se evalúen las características clínicas de estos pacientes lo cual es fundamental para comprender el comportamiento de esta enfermedad.

Al conocer las características generales en nuestro hospital se puede llegar a un diagnóstico y tratamiento oportuno en los pacientes con este diagnóstico con lo cual se puede mejorar el tiempo de tratamientos específicos y personalizados con lo cual se tendría una repercusión positiva en la supervivencia de dichos pacientes.

## **15. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con osteosarcoma del Hospital de pediatría Centro médico Nacional Siglo XXI?

## **16. HIPÓTESIS**

Las características clínicas de los pacientes con osteosarcoma del Hospital de pediatría Centro médico Nacional Siglo XXI, es similar a la descrita en la bibliografía.

## **17. OBJETIVOS**

### **17.1 Objetivo General**

Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con osteosarcomas del Hospital de pediatría Centro médico Nacional Siglo XXI.

### **17.2 Objetivos Específicos**

- Determinar la supervivencia en pacientes menores de 18 años con osteosarcoma en el Hospital de Pediatría Centro médico Nacional Siglo XXI de 2015 a 2020.
- Determinar supervivencia de acuerdo al género de los pacientes pediátricos con osteosarcoma.

- Determinar supervivencia de acuerdo a la histología de los pacientes pediátricos con osteosarcoma.
- Determinar la supervivencia de acuerdo a la localización de los pacientes pediátricos con osteosarcoma.
- Determinar la supervivencia de acuerdo a la presencia de metástasis al diagnóstico de los pacientes con osteosarcoma.
- Determinar la supervivencia de acuerdo a la respuesta histológica de Huvos en los pacientes pediátricos con osteosarcoma.

## **18. MATERIAL Y METODOS**

### **18.1 Lugar de realización del estudio**

Servicio de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **18.2 Población de estudio**

Pacientes menores de 18 años de edad y con diagnóstico de osteosarcoma.

### **18.3 Periodo de estudio:**

Del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre de 2020

### **18.4 Tamaño de la muestra:**

Por conveniencia. Se incluyeron a todos los pacientes disponibles en el periodo señalado que cumplieron con los criterios de inclusión.

## **18.5 Tipo de estudio**

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo

## **19. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **19.1 Criterios de inclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Con diagnóstico histopatológico de osteosarcoma.
- Todos los pacientes diagnosticados y tratados durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre de 2020.

### **19.2 Criterios de exclusión:**

- Expediente incompleto.
- Pacientes con resección quirúrgica del tumor o tratados con quimioterapia en otra institución diferente a CMN siglo XXI.

### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes que perdieron seguimiento en el servicio de Oncología Pediátrica.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

### **19.3 Descripción del estudio**

1. Elaboración del protocolo y del instrumento de recolección de datos por los investigadores
2. Se buscó en los archivos del servicio de Oncología Pediátrica a los pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma
3. Se revisaron y seleccionaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.
4. Se obtuvieron los datos en la hoja de recolección: edad, sexo, localización, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, subtipo histológico, presencia de metástasis al momento del diagnóstico, respuesta de huevos, fecha de última consulta y fallecimiento, causas de fallecimiento.
5. Se concentraron los resultados en una base de datos en el programa Microsoft Excel y se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS 23.0.
7. Se elaboraron tablas y gráficas para la presentación de resultados.
8. Se redactaron los resultados, discusión y conclusiones

### **19.4 Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva para las variables cualitativas, sexo, subtipo histológico, manifestación clínica al diagnóstico, localización y presencia de metástasis al momento de diagnóstico de la enfermedad, para las variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central (mediana). Para el análisis de supervivencia se calculó con curvas de Kaplan y Meier. La información se analizó con el programa SPSS versión 23.0.

## 20. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tabla 1: Operacionalización de variables.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Valor final	Escala de medición
<b>Edad</b>	Universal	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha actual.	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la fecha de ingreso al estudio	Años	Cuantitativa continua.
<b>Sexo</b>	Universal	Conjunto de características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres	Características sexuales secundarias o externas que dividen a los pacientes en hombre o mujer	Femenino Masculino	Cualitativa nominal
<b>Variable histológica</b>	Confusión	Técnica Histológica al que se somete una materia organizada, a fin de que sea posible su estudio por medio del microscopio.	Diagnostico histopatológico de osteosarcoma en sus diferentes variantes	Osteoblástico Condrolástico Fibroblástico Telangiectásico Osteo y Condrolástico Células Pequeñas	Cualitativa nominal
<b>Sitio anatómico</b>	Confusión	Localización de la tumoración	Ubicación espacial en el esqueleto axial al momento del diagnóstico	Fémur Distal Tibia Proximal Húmero Proximal Peroné Proximal Fémur Proximal	Cualitativa nominal
<b>Manifestaciones clínicas al diagnóstico</b>	Dependiente	Conjunto de signos y síntomas presentados por el paciente	Cuadro clínico presentado por el paciente al diagnóstico	1. Dolor óseo 2. Masa ósea 3. Limitación funcional 4. Fractura patológica 5. Fiebre 6. Pérdida de peso	Cualitativa nominal
<b>Metástasis al Diagnostico</b>	Confusión	Presencia de un foco	Presencia de Lesiones	Si	Cualitativa nominal

		tumoral fuera de la localización primaria	metastásicas al momento del diagnóstico	No	
<b>Clasificación de Huvos</b>	Confusión	Porcentaje de necrosis en la pieza quirúrgica posterior a recibir quimioterapia	Porcentaje de necrosis reportado por patología	-Grado 1: Necrosis de 0-49%  -Grado 2: Necrosis del 50-89%  - Grado 3: Necrosis del 90-99%  -Grado 4: Necrosis 100%	Cualitativa ordinal
<b>Supervivencia</b>	Dependiente	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos	Desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. En pacientes vivos hasta su última fecha de consulta.	Meses	Cuantitativa Continua
<b>Recaída</b>	Confusión	Reaparición del tumor maligno tras un periodo de ausencia de enfermedad	Paciente curado que vuelve a presentar datos de la enfermedad.	1. Si 2. No	Cualitativa nominal

## **21. ASPECTOS ÉTICOS**

### **Riesgo de la investigación**

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, el estudio se considera una investigación sin riesgo, debido a que no se realizará ninguna intervención ni modificación intencionada de ninguna variable fisiológica, psicológica ni social de los pacientes que participen para el registro y solo se llevará a cabo la revisión de expedientes clínicos.

La información de los pacientes con osteosarcoma participantes, fué únicamente del conocimiento del investigador principal; quien para asegurar la confidencialidad de cada paciente no se publicó en los resultados, nombre o número de seguridad social.

Al ser un estudio observacional y retrospectivo, consideramos que no contraviene ningún precepto de bioética y por lo tanto no se utilizó carta de consentimiento informado.

### **Aprobación del protocolo de investigación**

El protocolo fue sometido al Comité Investigación del Hospital de pediatría, Centro médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **Confidencialidad**

Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes la información se manejó en una base de datos, la cual fue codificada para evitar la identificación y solo los investigadores principales tuvieron acceso a la información. Los datos personales de cada uno de los participantes no están contenidos en ninguno de los documentos que se utilizaron en el protocolo, ni serán divulgados en caso de publicar los resultados. A cada paciente le fue asignado un folio. La información será guardada por el investigador principal Mariana Ortiz Azpilcueta, durante un periodo máximo de 5 años.

## 22. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 93 casos atendidos durante el periodo 2015 -2020. La edad media fue de 11 años; el tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de  $8.3 \pm 5.6$  días. Con respecto a la distribución por sexo, el 58% (n=54) fueron masculinos y el 42% (n=39) femeninos (Tabla2).

**Tabla 2: Características sociodemográficas**

		n	(%)
<b>Sexo</b>	Hombre	54	58
	Mujer	39	42
<b>Edad</b>	años	Media 11.6	DE 3.0
	<b>Tiempo dx-tx</b>	días	8.3

La localización más frecuente fue en fémur distal con el 62.3% de los casos (n=58); sin embargo, en nuestro medio la segunda localización más frecuente fue en húmero proximal (19.3%) y como tercera, tibia proximal (8.6%) (Tabla 3).

**Tabla 3. Distribución de la muestra según localización de la lesión**

		n	(%)
<b>Localización de la lesión</b>	Fémur Distal	58	62.3
	Húmero proximal	18	19.3
	Tibia proximal	8	8.6
	Peroné proximal	4	4.3
	Fémur proximal	2	2.1
	Tibia distal	2	2.1
	Húmero distal	1	1.0

De los 93 pacientes analizados, el dolor fue el síntoma principal en el 40% de los casos (n=37). Además, el 33% (n=31) de los pacientes mostraron dos o más síntomas, incluyendo dolor, limitación funcional y aumento de volumen, como se detalla en la Tabla 4.

**Tabla 4. Distribución de la muestra según manifestaciones clínicas al diagnóstico**

		n	(%)
<b>Manifestaciones clínicas al diagnóstico</b>	Dolor	37	40
	Dolor y limitación funcional	24	26
	Dolor, limitación y aumento de volumen	31	33
	Dolor y aumento de volumen	1	1

La variedad histológica más frecuente fue osteoblástica presentándose en 77.4% de los casos (n=72), seguido en menor frecuencia del subtipo condroblástico y fibroblástico con un 7.5% y 4.3% respectivamente.

Al momento del diagnóstico 41.9% de los casos presentaron metástasis macroscópicas (Tabla 5).

**Tabla 5. Distribución de la muestra de acuerdo con variabilidad histológica y presencia de metástasis al momento del diagnóstico**

		n	%
<b>Variable histológica</b>	Osteoblástico	72	77.4
	Condrolástico	7	7.5
	Fibroblástico	4	4.3
	Telangiectásico	4	4.3
	Osteo y condrolástico	3	3.2
	Paroestral	2	2.1
	Osteo y fibroblástico	1	1.0
<b>Metástasis al dx</b>	Si	39	41.9
	No	54	58

Por otra parte, de acuerdo a la clasificación de Huvos, es decir, el porcentaje de necrosis detectado por patología, el hallazgo con mayor prevalencia fue la necrosis nula con 34.4% de los casos (n=32), en segundo lugar Necrosis extensa o grado II, con el 24.7% de los casos (n=23) y solo necrosis completa en 20.4% de los casos, considerándose como buena respuesta a tratamiento el grado III y IV.

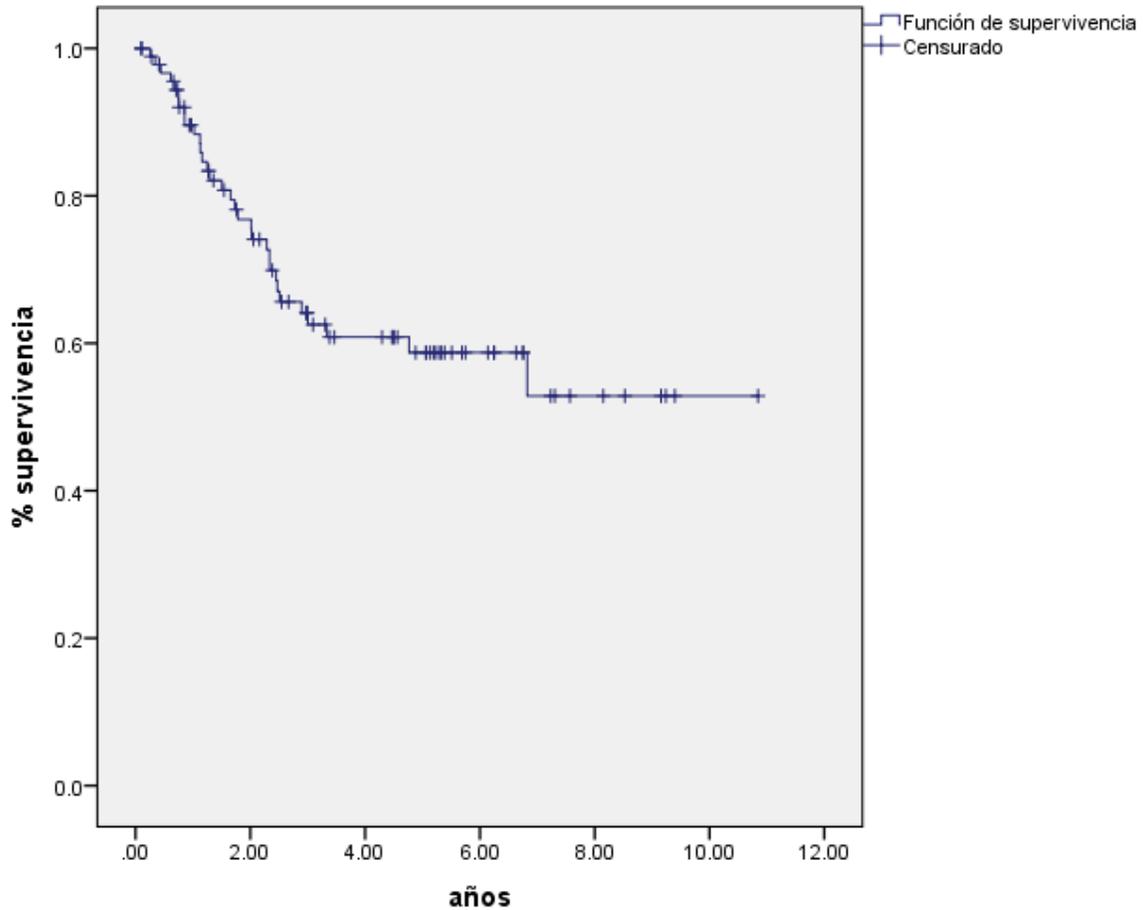
En el 58% de los casos se preservó la extremidad (n=54), en el resto se realizó cirugía radical (Tabla 6).

**Tabla 6: Distribución de la muestra según Clasificación de Huvos y preservación de la extremidad**

		n	%
<b>Clasificación de Huvos</b>	Grado I=Necrosis nula (0-49%)	32	34.4
	Grado II=Necrosis extensa (50-89%)	23	24.7
	Grado III=Necrosis extensa (90-99%)	19	20.4
	Grado IV=Necrosis completa	19	20.4
<b>Preservación de la extremidad</b>	Si	54	58.0
	No	39	42

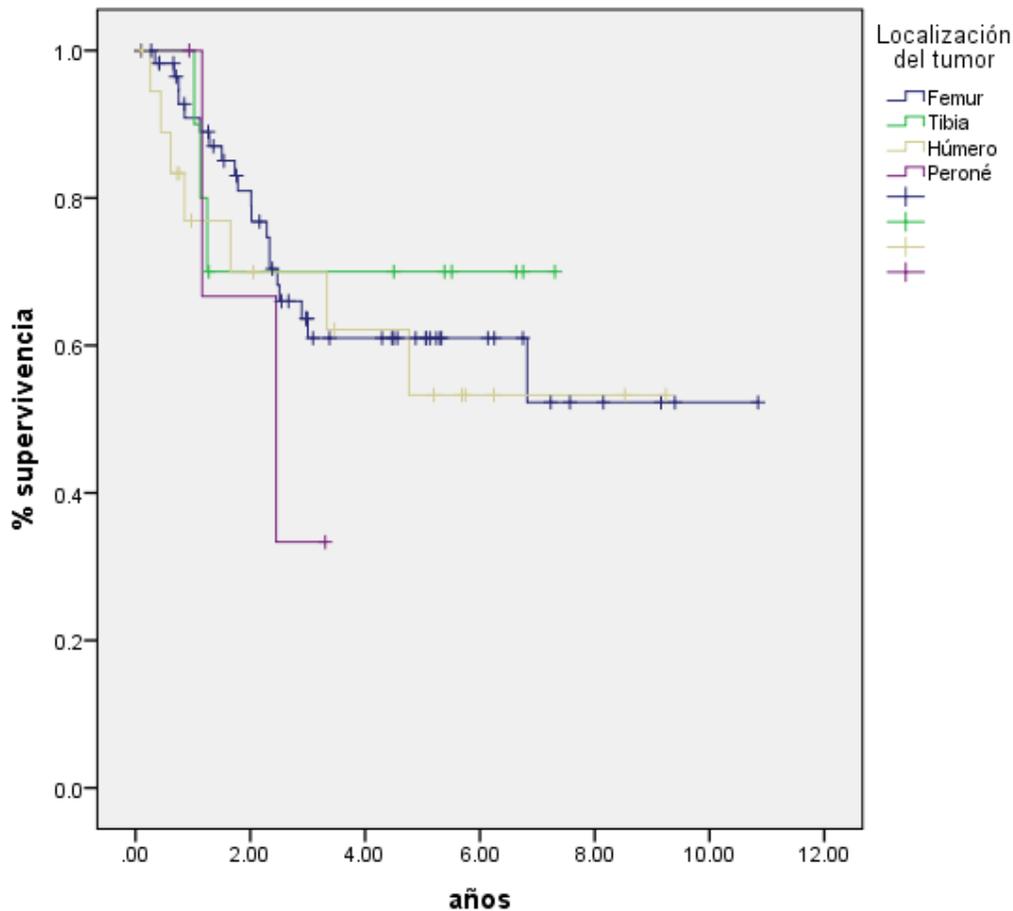
La supervivencia global fue de 65.6% a 6.8 años (IC95% 5.8 – 7.9) (Fig.1).

**Figura 1. Supervivencia global de pacientes con osteosarcoma (n=93)**



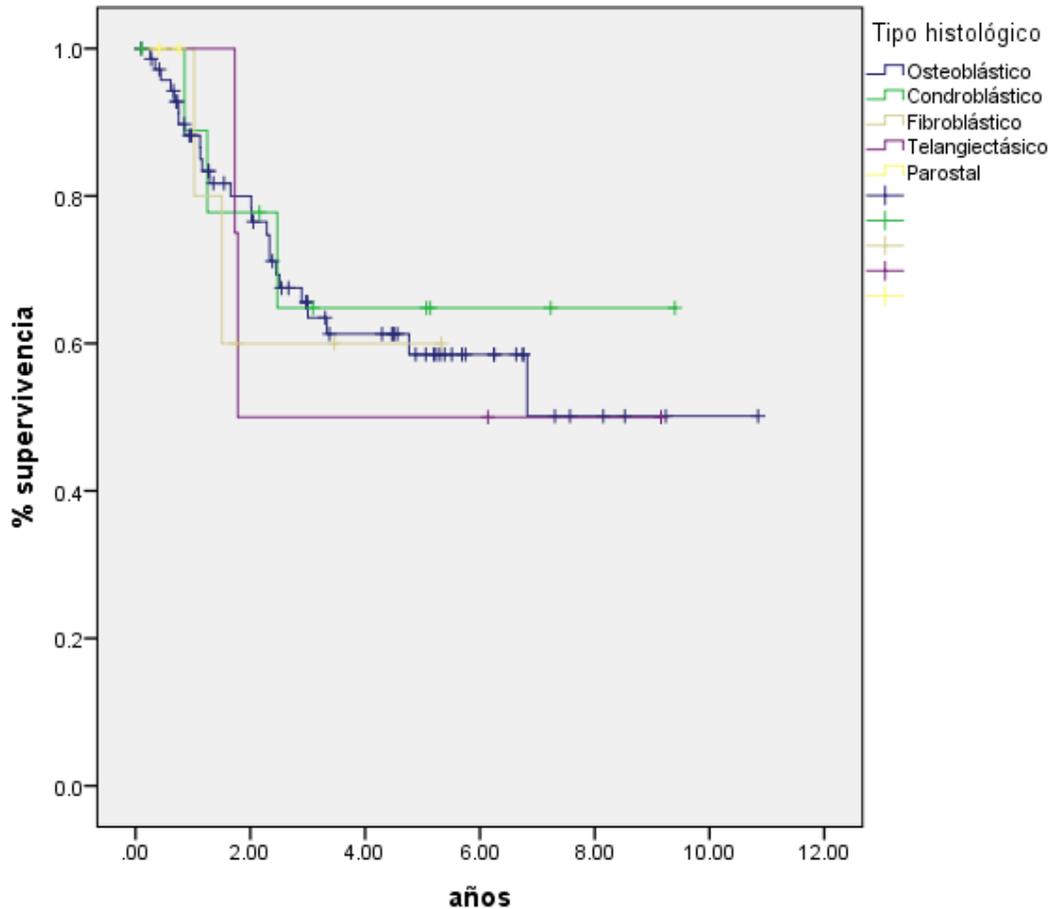
Por otra parte, la supervivencia de pacientes con osteosarcoma por la localización anatómica fue variable. La supervivencia para pacientes con osteosarcoma en fémur a 6.9 años fue de 66.7% (IC95% 5.6 – 8.3) con 60 casos; para los casos de osteosarcoma en húmero la supervivencia a 5.8 años fue de 63.2% (IC95% 3.9 – 7.7) con 19 pacientes; para los casos de localización en tibia, la supervivencia a 5.4 años fue de 70.0% (IC95% 3.7-7.2) con 10 casos y para el osteosarcoma en peroné, la supervivencia a 2.4 años fue de 50% (IC95% 1.3-3.3) con 4 pacientes estudiados ( $p>0.05$ ) (Fig. 2).

**Figura 2. Supervivencia de pacientes con osteosarcoma por localización anatómica (n = 93)**



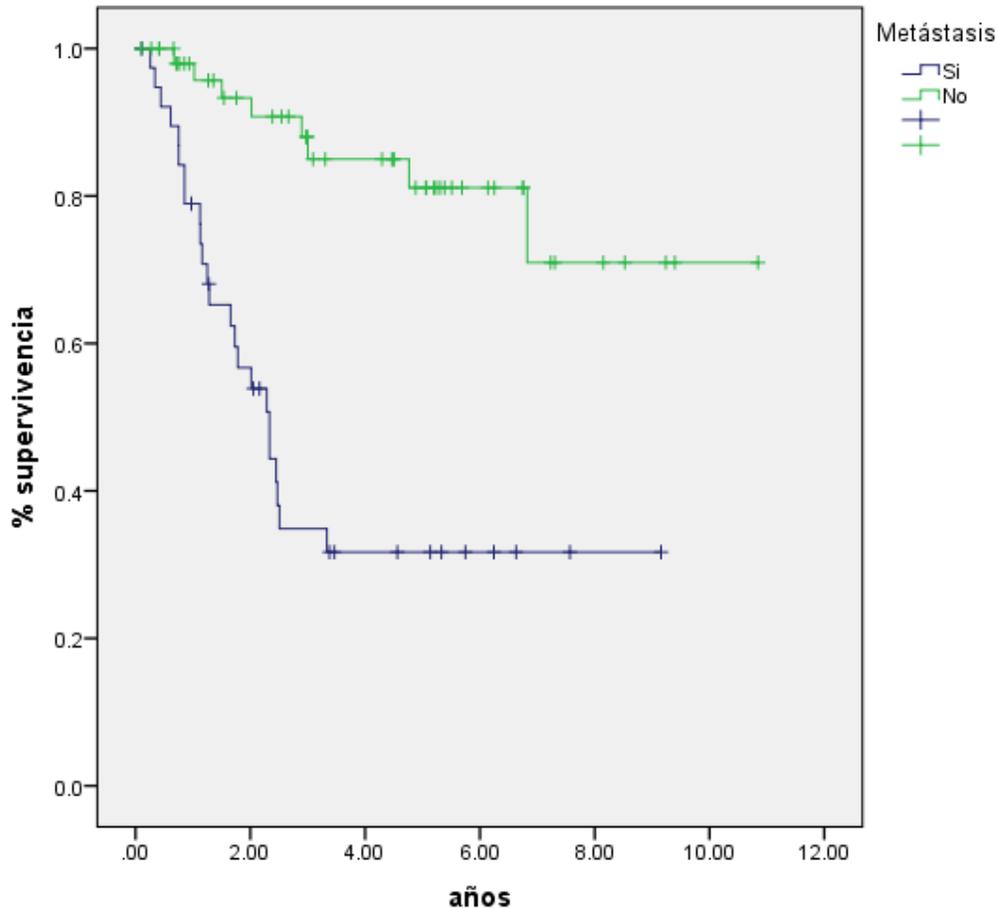
De acuerdo con los hallazgos histológicos, la supervivencia para el tipo osteoblástico a 6.8 años, fue de 65.3% (IC95% 5.5 – 8.0) con 72 casos, para el tipo condroblástico, la supervivencia a 6.6 años fue de 70.0% (IC95% 4.1-9.2) con 10 casos, para el tipo fibroblástico fue de 60.0% (n=5), telangiectásico con 50% (n=4) y parostal de 100% (n=2), estos últimos con una supervivencia determinada a 5.6 años (IC95% 3.0 – 8.2,  $p > 0.05$ ) (Fig.3).

**Fig. 3. Supervivencia de pacientes con osteosarcoma, de acuerdo con histología anatómica (n = 93)**



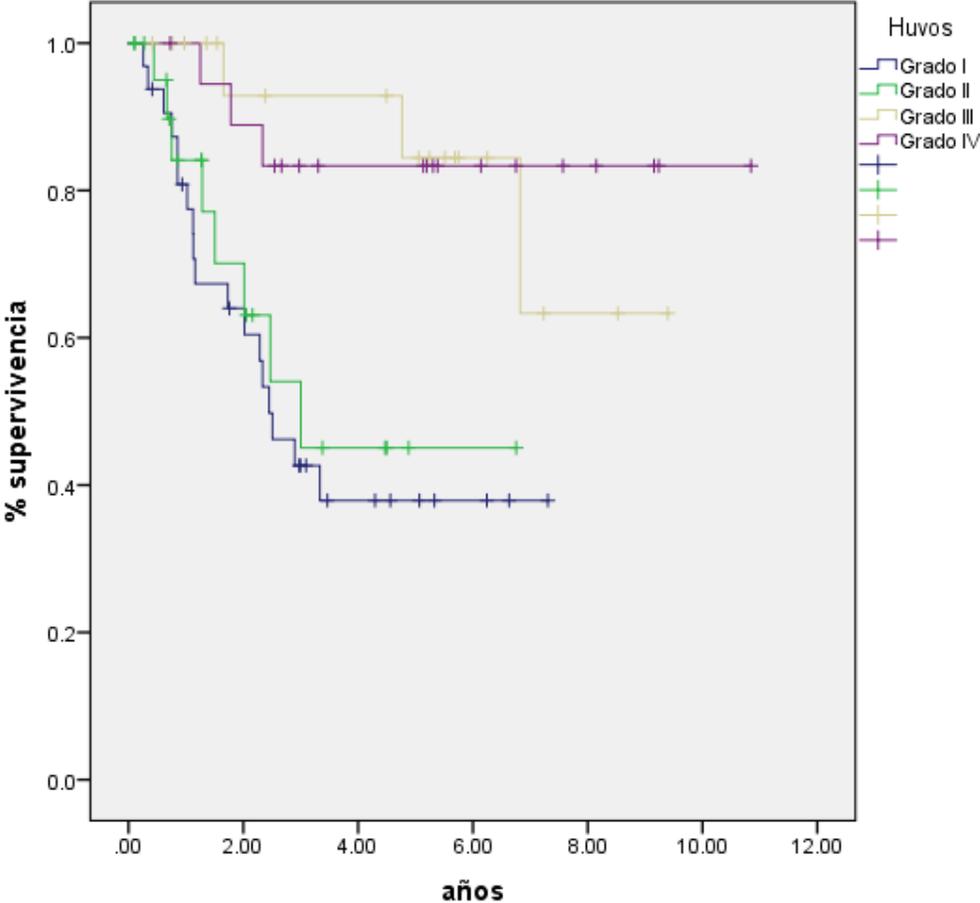
Al evaluar la supervivencia en función de la presencia de metástasis, los pacientes con metástasis (n=54) tuvieron un porcentaje de supervivencia a 3.9 años tan solo del 38.5% (IC95% 2.7-5.2) comparado con los pacientes sin metástasis (n=93) los cuales tuvieron un porcentaje de supervivencia a 8.7 años del 85.2% (Ic95%7.6 – 10.1), esta diferencia en la supervivencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) (fig. 4).

**Figura 4. Supervivencia de pacientes con osteosarcoma, de acuerdo con la presencia de metástasis al diagnóstico (n = 93)**



Por último, se evaluó la supervivencia según la clasificación Huvos. La supervivencia a 3.8 años para los pacientes con grado I (n=32) fue de 43.8% (IC95% 2.7-4.8), para los pacientes con grado II (n=23) fue de 65.2% a 3.9 años (IC95% 2.6-5.3); por otra parte, la supervivencia para los pacientes grado III (n=19) fue de 84.2% a 7.9 años (IC95% 6.5 – 9.3) y por último para el grado IV (n=19), la supervivencia fue de 84.2% a 9.3 años (IC95% 7.8 – 10.9), la diferencia entre supervivencias fue estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ) (Fig. 5).

**Figura 5. Supervivencia de pacientes con osteosarcoma, de acuerdo con la clasificación por Huvos (n = 93)**



## 23. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo describir las características clínicas y determinar la supervivencia de los pacientes con osteosarcoma en pacientes menores de 18 años en el Hospital de Pediatría Centro médico Nacional Siglo XXI. de 2015 a 2020. Se estudiaron 93 casos que cumplieron con los criterios de inclusión, la edad media fue de 11  $\pm$ 6 años lo cual es muy similar a la literatura mundial, Un estudio de revisión realizado en 2021 sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de diferentes neoplasias pediátricas menciona que el osteosarcoma ocurre mayormente entre los 10 y 25 años de edad <sup>18</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio la edad mínima fue de 6 años y la máxima de 17 años (mediana de 11 años), aunque esta patología puede manifestarse a cualquier edad, la frecuencia se ve incrementada durante la primera y segunda década de la vida, y alrededor de la sexta década de vida, se vuelve a incrementar, aunque con menor prevalencia que en la infancia <sup>17</sup>.

El síntoma más común reportado en nuestro estudio, que se correlaciona con la literatura internacional es el dolor; así mismo, la historia clínica de aumento de volumen hace necesario la sospecha clínica de cuadro de Osteosarcoma. El diagnóstico diferencial incluye osteomielitis, tumores óseos benignos como el osteocondroma, el fibroma, el encondroma, el tumor de células gigantes del hueso, los quistes óseos y otros, así como otras neoplasias malignas primarias del hueso y metástasis óseas. <sup>47</sup>

En el presente estudio se estimó que el tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 8.3+5.6 días. Este tiempo es concordante con lo esperado y sugerido por las guías de práctica clínica. Un estudio realizado por Acuña Navas y cols mencionan que el intervalo de tratamiento se define como el tiempo que transcurre entre la fecha del diagnóstico oncológico y el inicio del tratamiento. Según sus estudios, el promedio del intervalo de tratamiento es de 5.6 días con una mediana de 9 días y un tiempo máximo de 172 días<sup>20</sup>. Este

intervalo reportado fue similar al intervalo reportado por Dang-Tan y cols. en una población canadiense donde la mediana fue de 1 día <sup>21</sup>.

Países como India y Brasil también reportaron intervalos de tratamiento similares con una mediana de 2 días siempre y cuando los pacientes no tuvieran patologías secundarias que tratar primero <sup>22,23</sup>. Dentro de estudios de intervalo de tiempo entre el diagnóstico de tratamiento, Kenia y Colombia tuvieron los intervalos más largos, siendo estos de 7 hasta 102 <sup>23,24</sup>.

Se sabe que el retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento influye directamente en la tasa de curación y supervivencia. Njunguna y cols publicaron en 2016 un estudio sobre los factores asociados al diagnóstico y tratamiento temprano en población keniana donde también se reportaron demasiados días de retraso. Los factores que más influyeron fueron la falta de pericia del personal médico para la sospecha de osteosarcoma y para realizar el diagnóstico correcto, la complejidad en los procesos y sistemas de referencia de pacientes a centros especializados y la falta de disponibilidad e ineficiencia de equipos y recursos humanos<sup>24</sup>.

Por otra parte, la mayoría de los casos reportados en este estudio fueron varones (58%). La literatura coincide con estos hallazgos pues se ha reportado anteriormente que existe una mayor incidencia en el sexo masculino sin que existan muchas veces diferencias significativas<sup>17, 18</sup>. También Botello Fuentes y cols mencionan que el osteosarcoma de alto grado tiende a ser más frecuente en el sexo masculino <sup>25</sup>.

En cuanto a la localización del osteosarcoma, los sitios más comunes de afectación en niños son las metáfisis de los huesos largos, siendo más frecuente en fémur distal, tibia proximal y húmero proximal. La localización en la que más se presentó fue el fémur distal en 62.3%, dato que no dista de lo reportado en la literatura internacional donde la afectación del fémur distal corresponde al 75% de los osteosarcomas. No obstante en el presente estudio el segundo sitio fue el húmero proximal afectado en el 19.3%, seguido de tibia proximal en 8.6% de los pacientes, datos que difieren con lo presentado en otros estudios donde la tibia proximal es el

segundo sitio de afectación con el 19%, y el 80% de estos son en tibia proximal; y el húmero con involucro reportado en el 10%, con el 90% de estos de localización en húmero proximal.<sup>26</sup> También Rojas-Quijada describe en su estudio que el Osteosarcoma, a pesar de poder aparecer en cualquier parte del cuerpo, su distribución suele ser alrededor de la rodilla hasta en el 60% de los casos, en área de hueso púbico en 15% de los casos y en la epífisis proximal del húmero con 10% y finalmente huesos maxilares con 8% de los casos <sup>27</sup>.

Con respecto a la variedad histológica, el osteosarcoma convencional se clasifica en tres categorías principales dependiendo de la producción de matriz predominante: osteoblástico, condroblástico y fibroblástico <sup>28</sup>. Donde el 50% corresponde al subtipo osteoblástico, el 25% al subtipo condroblástico y fibroblástico, en el presente estudio la variedad histológica más frecuente fue la osteoblástica en el 77.4% de los casos, seguido de condroblástico y fibroblástico en 7.5% y 4.3% respectivamente, el subtipo telangiectásico se presentó en un porcentaje similar a la literatura en 4.3% de los casos.

En 2021 se publicó un estudio realizado por Guarnizo Bustamante, su objetivo era tipificar las claves actualizadas del diagnóstico, abordaje y seguimiento del paciente con osteosarcoma. Los resultados demostraron que la presentación más frecuente es de tipo osteoblástico, la cual se llega a presentar hasta en un 90% de los casos, este dato coincide con nuestros resultados <sup>15</sup>.

En el momento de la presentación, o diagnóstico de osteosarcoma, entre el 10 y el 20 por ciento de los pacientes tienen enfermedad macrometastásica demostrable. La enfermedad metastásica ocurre con mayor frecuencia en los pulmones, seguida de otros huesos. <sup>40</sup> En este estudio se encontró que el 41.9% de los pacientes presentaron metástasis macroscópicas al momento del diagnóstico, muy por encima de lo reportado en la literatura internacional probablemente debido a nuestras condiciones como centro de referencia nacional en donde recibimos pacientes de toda la República Mexicana y de lugares en donde no se cuenta con atención inmediata ni recursos suficientes para realizarla o referir a los pacientes a un centro de tercer nivel de forma oportuna.

Dato contrario a lo hallado en el presente estudio donde el 41.9% se documentó metástasis al diagnóstico. Generalmente, el osteosarcoma y por lo tanto la metástasis se detectan con frecuencia en fases avanzadas en los pacientes pediátricos debido a que muchas veces sus síntomas se infravaloran <sup>29</sup>.

Palomo-Colli realizó un estudio retrospectivo descriptivo de 81 pacientes con osteosarcoma durante el periodo 1996 hasta 2010 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De la muestra estudiada, el 27% tuvo metástasis al momento de diagnóstico, de estos pacientes, 14 de ellos tuvieron metástasis pulmonar uni o bilateral <sup>6</sup>.

Según datos epidemiológicos de 2018, la tasa de supervivencia de los pacientes con osteosarcoma sin enfermedad metastásica, el 70% serán sobrevivientes a largo plazo y el 30% sufrirán recaídas en algún punto de su vida<sup>13</sup>.

De acuerdo con la escala para medir el porcentaje de necrosis detectado por patología, denominada clasificación de Huvos; el hallazgo con mayor prevalencia es el grado 1 que corresponde a necrosis de menos del 50%, con 34.4% de los casos; en segundo lugar, el grado 2, con necrosis del 50-89%, con el 24.7% de los casos, en tercer y cuarto lugar, Huvos grado 3 con necrosis de 90-99% y Huvos grado 4 con necrosis completa con 20.4% cada uno.

El estudio llevado a cabo por Palomo- Colli y cols refieren que el grado con mayor frecuencia fué el grado 1 con el 30.86% de los casos, hallazgo similar al reportado en este estudio. En segundo lugar, fue el grado 2 con 25.92% de los casos y el tercer lugar el grado 3 con 16.04% de los casos, por último, solo el 3.70% de los casos presentó grado 4, es decir, necrosis completa <sup>6</sup>.

Este resultado también coincide con los reportados por Tesser-Gamba y cols. donde se menciona que los grados de necrosis 1 y 2 son los más observados en la mayoría de los pacientes con metástasis (43%) <sup>30</sup>.

En este estudio, en el 58% de los casos se logró preservar la extremidad. Un estudio por Muñoz y cols menciona que solamente en el 15% de los casos se recurrió a la amputación <sup>31</sup>, Eleutério también expone que al comparar pacientes infantiles con osteosarcoma con pacientes adultos con osteosarcoma diagnosticado, la tasa de preservación de la extremidad mediante reconstrucción o autoinjerto fue 70% más elevada en los pacientes pediátricos comparado con los pacientes adultos<sup>32</sup>.

Por último, con respecto a la pérdida de extremidades, un estudio realizado por Tirado y cols llevado a cabo en 17 pacientes, menciona que 8 pacientes fueron tratados con una endoprótesis, 4 pacientes se trataron mediante injerto y/u osteosíntesis y solo 5 pacientes fueron amputados <sup>33</sup>. En Colombia, un estudio realizado por Martínez Beltrán, menciona que el 75% de los pacientes con osteosarcoma menores de 18 años fue llevado a salvamento de la extremidad <sup>34</sup>.

Es innegable que la mortalidad en este tipo de neoplasias es elevada, y si bien la literatura internacional reporta una supervivencia esperada cercana al 70% a cinco años, la encontrada en nuestra experiencia fue de 65.8% a 6.8 años, similar a lo reportado a nivel mundial.

Otros estudios han demostrado que la supervivencia de los pacientes con osteosarcoma que no tienen enfermedad metastásica es aproximadamente entre un 60 y 70%, pero en los pacientes con enfermedad metastásica, esta supervivencia se puede reducir hasta 10-30% <sup>35</sup>.

A diferencia de lo reportado internacionalmente los pacientes con metástasis tuvieron un porcentaje de supervivencia a 3.9 años de 38.5%, en los pacientes sin metástasis al diagnóstico se reportó 8.7 años del 85.2% a diferencia de lo reportado en el mundo, sin embargo encontramos que las metástasis son el factor pronóstico más importante con una diferencia estadística significativa  $p < 0.0001$ , lo cual coincide con los reportes internacionales.

Un estudio de Limache Ontiveros de Liberato en 2015, tuvo como objetivo determinar si existía alguna asociación entre el tipo histológico y la supervivencia en pacientes con osteosarcoma. Encontrando que el tipo histológico sí tiene

significancia estadística e influencia en la supervivencia de la enfermedad. Reportando la mayor supervivencia para el tipo osteoblástico con el 60%, y la menor para el telangiectásico con el 50%, datos similares a los encontrados en nuestro estudio reportando una supervivencia del 65.3% en el subtipo osteoblástico y de solo 4.50% a 6.8 años en el subtipo telangiectásico; sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos en cuanto a la supervivencia ( $P>0.05$ ).

De todos los factores pronósticos el grado de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante o clasificación de Huvos es reconocido por todos los autores como el factor pronóstico independiente más importante.<sup>39</sup> La supervivencia a los 5 años de los pacientes con una “buena” respuesta o Huvos 3 y 4 es más alta que en los que tienen una “mala” respuesta o Huvos 1 y 2, (71% a 80% frente a 45% a 60%, respectivamente) datos equivalentes a la experiencia en el presente estudio donde en los grado 3 y 4 de Huvos, la supervivencia fue de 84.2% a 7.9 y 9.3 años, comparado con los grados 1 y 2 de Huvos donde la supervivencia fue de 43.8% y 65.2% respectivamente, resultando estadísticamente significativo con una  $p = 0.01$ , valores similares a los de la literatura.

La quimioterapia múltiple o poliquimioterapia ha permitido que la supervivencia a 5 años incremente desde un 16% hasta un 70% en la actualidad. Se considera que la supervivencia ha logrado mejorar con el uso de tres fármacos en comparación con dos, aunque estudios mencionan que cuatro fármacos no hacen diferencia significativa alguna<sup>38</sup>. En el Hospital de Pediatría se utiliza quimioterapia neoadyuvante basada en dos fármacos por 4 cursos: cisplatino y epirrubicina a dosis altas y quimioterapia adyuvante por 8 cursos con ciclofosfamida y etopósido, con lo cual se ha logrado una mejoría en la supervivencia.

## **24. CONCLUSIONES**

Las características clínicas de los pacientes con osteosarcoma en nuestro centro son equiparables a los datos reportados a nivel mundial. Sin embargo, hemos observado una notable disparidad en el porcentaje de pacientes que presentan metástasis pulmonares macroscópicas al momento del diagnóstico, superando significativamente el promedio mundial y ejerciendo un fuerte impacto en la supervivencia de los pacientes.

La supervivencia en pacientes de menores de 18 años con osteosarcoma en el Hospital de Pediatría Centro médico Nacional Siglo XXI. de 2015 a 2020 fue de 65.6% a 6.8 años, este dato concuerda con las cifras epidemiológicas reportadas en otros estudios.

La presencia de metástasis al momento del diagnóstico es el factor pronóstico más importante impactando de forma negativa en la supervivencia.

La respuesta de Huvos es el factor pronóstico independiente con un impacto importante en la supervivencia de acuerdo a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

## 25. ANEXOS

### HOJA/FORMATO RECOLECCIÓN DE DATOS

---

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

---

##### FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre (siglas): \_\_\_\_\_ . NSS \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ ciudad/estado

Lugar de residencia \_\_\_\_\_ ciudad/estado

---

##### CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

Edad actual: \_\_\_ días \_\_\_ años \_\_\_ meses. Sexo: masculino \_\_\_ femenino \_\_\_

Edad al momento del Diagnóstico \_\_\_ Fecha de diagnóstico de Osteosarcoma  
\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Fecha de inicio de tratamiento \_\_\_\_\_

Manifestación clínica al diagnóstico: Dolor \_\_\_ Aumento de volumen: \_\_\_ Limitación al  
movimiento: \_\_\_ Fractura patológica: \_\_\_ fiebre: \_\_\_ Pérdida de peso: \_\_\_

Edad al fallecimiento \_\_\_\_\_

---

##### CARACTERÍSTICAS DEL OSTEOSARCOMA

##### VARIABLE HISTOLÓGICA

Osteoblástico	
Condrolástico	
Fibroblástico	
Telangiectásico	
Condrolástico	
Células Pequeñas	

##### SITIO ANATÓMICO

Fémur Distal \_\_\_ Tibia Proximal \_\_\_ Húmero Proximal \_\_\_ Peroné Proximal \_\_\_ Fémur Proximal \_\_\_

otro \_\_\_ cuál? \_\_\_\_\_

**METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO**

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**CLASIFICACIÓN DE HUVOS**

Grado I (50%) \_\_\_\_\_ Grado II (51-89%) \_\_\_\_\_ Grado III (90-99%) \_\_\_\_\_ Grado IV (100%) \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE OSTEOSARCOMA**

Preservación de la extremidad \_\_\_\_\_

**SUPERVIVENCIA**

1 año del diagnóstico vivo \_\_\_\_\_ muerto \_\_\_\_\_

5 años del diagnóstico vivo \_\_\_\_\_ muerto \_\_\_\_\_

## 26. BIBLIOGRAFÍA

1. Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, [www.gob.mx/salud](http://www.gob.mx/salud)
2. Rodríguez H, Tecualt R, Amaya R, Atencio A, Méndez A, González R. Comportamiento epidemiológico del osteosarcoma en la población mexicana entre 2005 y 2014. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2016; 81,3
3. Sánchez L, Rascon O, Ruiz A, Rodríguez E, Santos M. Caracterización epidemiológica y radiológica del osteosarcoma. *GAMO*. 2015; 14(4):196-203
4. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de Osteosarcoma
5. Cepeda M, Sosa A, Mora. Osteosarcoma telangiectásico en un lactante. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017; 74(1): 60-64
6. Palomo M, Peña H, Juárez L, Lezama P, Cortes R, Zapata M. Resultados del tratamiento de niños con Osteosarcoma en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *GAMO* 2012; 11: 306-313
7. Sánchez L, Rascon O, Ruiz A, Rodríguez E, Santos M. Caracterización epidemiológica y radiológica del osteosarcoma. *GAMO*. 2015; 14(4):196-203
8. Durfee R, Mohammed M, Luu H. Review of Osteosarcoma and Current Management. *Rheumatol Ther* (2016) 3:221–243
9. Vartevan A, May C, Barnes C. Pediatric bone imaging: Differentiating benign lesions from malignant. *Applied Radiolog* 2018: 7-15
10. López J, Rioscovian A, Ponce A, Aguilar B, Cortes L, Siordia G, Sepulveda A. Factores pronósticos y sobrevida en niños con sarcoma osteogénico. Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. *GAMO* 2012; 11: 300-311
11. Martínez J. Osteosarcoma. Logros de la quimioterapia adyuvante. ¿Después de 25 años... hay algo nuevo...? *GAMO* 2012; 11: 293-295
12. Gómez R, Silva N, Gutiérrez M, Tavares G. Osteosarcoma metastásico al diagnóstico: características clínicas y pronóstico. *GAMO* 2012; 11: 296-299

13. Lázaro de Armas et al, Osteosarcoma: Etiología, diagnóstico y tratamiento (2018) Revista Clínica HSJD
14. Children's Oncology Group; Grant sponsor: National Cancer Institute of the National Institutes of Health. Assessing the Prognostic Significance of Histologic Response in Osteosarcoma: A Comparison of Outcomes on CCG-782 and INT0133—A Report From the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee 2016; 8
15. Nestor Daniel Guarnizo Bustamante. Osteosarcoma, desde una mirada actualizada por ortopedia y radiología. Scientific & Education Medical Journal / Vol. 3, N°1, 2021
16. Lorena Salvo Aguilera. Factores pronósticos de supervivencia de pacientes con osteosarcoma. Rev Chil Ortop Traumatol. 2016;57(1):3---8
17. Ramos Vargas GE, Barrera del Ángel E. Los Tumores Óseos, Enemigos en la Etapa Infantil. Rev Daena (International J Good Conscienc. 2020;15(2):1–10.
18. Hernández González EA, Avila Díaz D, Mitjans Hernández D. Comportamiento clínico epidemiológico de la neoplasia en edades pediátricas. Enfoque Multidiscip paciente oncológico. 2021;
19. Rivas-Berny C, Mendez-Dominguez N, Alejos-Gomez R. Prevalence in Mexico of giant cell tumor, osteosarcoma and chondrosarcoma (2013-2017). Acta Ortop Mex. 2020;34(3):183–8.
20. Acuña Navas M, Leis Chanto A. Variables determinantes del diagnóstico temprano de cáncer infantil en Costa Rica, en pacientes menores de 15 años atendidos en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2020. Universidad de Costa Rica; 2022.
21. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI, Barr RD, Greenberg ML, et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. Pediatr Blood Cancer. 2008;51(4):468–74.
22. Verma N, Bhattacharya S. Time to Diagnosis and Treatment of Childhood Cancer. Indian J Pediatr. 2020;87(8):641–3.
23. Cordoba MA, Godoy N, Castaño A, Ribeiro KB, Moreno F, de Vries E.

- Childhood cancer in Latin America: from detection to palliative care and survivorship. *Cancer Epidemiol.* 2021;71:101837.
24. Njuguna F, Martijn H, Langat S, Musimbi J, Muliro H, Skiles J, et al. Factors influencing time to diagnosis and treatment among pediatric oncology patients in Kenya. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016;33(3):186–99.
  25. Botello Fuentes T, Rivera Saldívar G, Cervantes Díaz K. Osteosarcoma de alto grado de radio distal asociado con retinoblastoma y meningioma anaplásico: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Ortho-tips.* 2022;18(2):156–9.
  26. Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, McQuay L, Hunter S, Kellier-Steele N, et al. Assessing the incidence of osteosarcoma among teriparatide users based on Medicare Part D and US State Cancer Registry Data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet].* 2020 Dec 7;29(12):1616–26.
  27. Rojas Quijada C. Revisión narrativa: Osteosarcoma. ¿Qué progreso se ha conseguido en la última década? *Acta científica Estud* 14(2). 2021;37–45.
  28. Ibarra S, Elvir C, Aguilar J, Reyes J. Enfermedad metastásica pulmonar en niños con osteosarcoma. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Acta Pediátrica México [Internet].* 2004;25(2):67–73.
  29. Zabalo J. Integración De Microestructuras En Dispositivos Microfluídicos Para La Optimización De La Interacción Tratamientos-Monocapa Celular En Estudios Citotóxicos. 2017.
  30. Tesser-Gamba F, Petrilli AS, de Seixas Alves MT, Filho RJG, Juliano Y, Toledo SRC. MAPK7 and MAP2K4 as prognostic markers in osteosarcoma. *Hum Pathol [Internet].* 2012 Jul;43(7):994–1002.
  31. Muñoz A, Alfaro J, Pardo N, García-Miguel P, Quintero V, Gros L, et al. Long-term results of the spanish protocol SO-95 for the treatment of non-metastatic high-grade osteosarcoma of the extremities in children. *Clin Transl Oncol.* 2009;11(6):387–92.
  32. Eleutério SJP, Senerchia AA, Almeida MT, Costa CM Da, Lustosa D, Calheiros LM, et al. Osteosarcoma in patients younger than 12 years old without metastases have similar prognosis as adolescent and young adults.

- Pediatr Blood Cancer. 2015;62(7):1209–13.
33. Expósito Tirado JA, Márquez Vega C, Muro Guerra C, García De Paso Mora M, Rendón Fernández B, Ramírez Villar GL, et al. Calidad de vida y funcionalidad en pacientes pediátricos intervenidos de tumores óseos en miembros inferiores: Cirugía reconstructiva versus amputación. *Rehabilitacion*. 2011;45(4):313–9.
  34. Martínez Beltrán L, Eidelman DO, González Suárez NL. Caracterización de los niños con osteosarcoma no metastásico quienes recibieron tratamiento con mifamurtida en dos instituciones de Bogotá (Colombia) entre 2014 y 2017. *Univ Médica [Internet]*. 2019 Sep 30;60(4):1–8. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/25364>
  35. Lopez Elias F. Evaluación de las características de nódulos pulmonares por tomografía helicoidal multicorte y su correlación patológica en pacientes con osteosarcoma, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) 2007-2012. Instituto Nacional de Pediatría; 2013.
  36. Cortés-Rodríguez, R. Castañeda-Pichardo, G. Tercero-Quintanilla G. Guía de diagnóstico y tratamiento para pacientes pediátricos con osteosarcoma. *Investig Matern Infant [Internet]*. 2010;II(2):60–6
  37. Wang L, Gebhardt M, Rainusso N. Osteosarcoma: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and histology. *UpToDate*. 2019;
  38. Cabello Blanco J. Tumores benignos y malignos en la adolescencia. 2021;60–7.
  39. Limache Ontiveros de Liberato YT. Influencia del tipo histológico en la supervivencia de niños y adolescentes con osteosarcoma. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
  40. Miller BJ, Cram P, Lynch CF, Buckwalter JA. Risk factors for metastatic disease at presentation with osteosarcoma: an analysis of the SEER database. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Jul 3;95(13):e89.
  41. Farfalli GL, Albergo JI, Lobos PA, Smith DE, Streitenberger PD, Pallotta

Rodríguez MG, Aponte-Tinao LA. Metástasis pulmonares en osteosarcoma. Neoadyuvancia, tratamiento quirúrgico y supervivencia [Osteosarcoma lung metastases. Survival after chemotherapy and surgery]

42. The ESMO/European sarcoma Network Working Group. Clinical Practice Guidelines. Bone sarcomas: ESMO Clinical practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23
43. Tiwari A. Current Concepts in Surgical Treatment of Osteosarcoma. *J Clin Orthop Trauma*. 2012: 4-9.
44. Weisstein JS, Goldsby Re, O'donnell RJ. Oncologic Approaches to Pediatric Limb Preservation. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005: 544-554.
45. Leary SES, Wozniak AW Billups CA et al. Survival of Pediatric Patients After Relapsed Osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer*. 2013: 2645-2653
46. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A System for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980, 106-120
47. Altaf S, Enders F, Krailo M, et al. Response to High BMI at diagnosis is associated with inferior survival in patients with osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(5):951.