

Trabajo Fin de Grado

Título:

***Revisión sistemática: Terapia vanguardista
para el tratamiento del osteosarcoma en
jóvenes***

Alumno: José Antonio de la Fuente Sánchez

Director: Raquel Jiménez Cortés

Madrid, mayo de 2024

Índice

1.	Resumen.....	4
2.	Abstract.	5
3.	Presentación.....	6
4.	Estado de la cuestión.....	7
4.1	Fundamentación, antecedentes, estado actual del tema.	7
4.1.1	Introducción.	7
4.1.2	El osteosarcoma como enfermedad.....	8
4.1.3	Definiciones y conceptos básicos.	8
4.1.4	Diagnóstico.	12
4.1.5	Epidemiología.....	13
4.1.6	Tratamiento convencional.	15
4.1.7	Tratamiento con inmunoterapia.....	15
4.1.8	Papel de la Enfermería en el tratamiento oncológico.	16
4.2	Justificación.	18
5.	Objetivos e hipótesis.	19
5.1	Objetivo general.	19
5.2	Objetivos específicos.	19
5.3	Hipótesis.....	19
6.	Pregunta de revisión.....	20
7.	Criterios metodológicos.	21
7.1	Criterios de inclusión.....	21
7.2	Criterios de exclusión.	21
8.	Metodología.	22
8.1	Estrategia de búsqueda.	22
8.2	Selección de estudios.	23
8.3	Evaluación crítica.	24
8.4	Extracción de datos.	24
8.5	Síntesis de resultados.	24

9. Limitaciones del estudio.....	26
10. Cronograma.....	27
11. Bibliografía.....	28
ANEXOS.....	31
Anexo 1:.....	32
Anexo 2:.....	33
Anexo 3:.....	34
Anexo 4:.....	35

1. Resumen.

El **osteosarcoma** es una enfermedad que se puede catalogar como “rara”, la cual tiene menor incidencia frente a otros tumores como es la leucemia o el de pulmón. Sin embargo, en los últimos años esta patología ha sufrido un aumento considerable en los casos frente años anteriores. Esta enfermedad suele afectar en mayor medida a la población joven, cuyo pronóstico por desgracia no suele ser muy esperanzador.

Al ser una enfermedad poco conocida y con múltiples subtipos, resulta complicado hacer frente a la misma. En estos casos las terapias suelen ir dirigidas al modelo convencional de **quimioterapia** y **cirugía**. Sin embargo, se está comenzando a estudiar nuevas alternativas a este modelo de tratamiento, como es el caso de la **inmunoterapia**, que podría dar resultados esperanzadores en el futuro.

Este trabajo fin de grado es una revisión sistemática cuyo **propósito** es dar a conocer el osteosarcoma en pacientes jóvenes, así como analizar nuevas líneas de tratamiento que se están desarrollando en los últimos años.

Por lo tanto, en esta revisión sistemática se van a buscar artículos que reflejen la efectividad de la Inmunoterapia frente al tratamiento convencional. Esta nueva terapia podría dar en el futuro **mejores resultados** y podría ser una herramienta importante para hacer frente a una patología como es el osteosarcoma que en los últimos años se ha detectado un importante incremento de los casos en pacientes jóvenes.

Palabras clave: sarcoma, osteosarcoma, inmunoterapia, epidemiología.

2. Abstract.

Osteosarcoma is a disease that can be classified as "rare", which has a lower incidence than other tumours such as leukaemia or lung cancer. However, in recent years this pathology has seen a considerable increase in cases compared to previous years. This disease tends to affect young people to a greater extent, whose prognosis is unfortunately not very hopeful.

As it is a little known disease with multiple subtypes, it is difficult to deal with. In these cases, therapies are usually directed towards the conventional model of **chemotherapy** and **surgery**. However, new alternatives to this treatment model are beginning to be studied, such as **immunotherapy**, which could provide promising results in the future.

This final degree thesis is a systematic review whose **purpose** is to raise awareness of osteosarcoma in young patients, as well as to analyse new lines of treatment that have been developed in recent years.

Therefore, in this systematic review we are going to look for articles that reflect the effectiveness of immunotherapy compared to conventional treatment. This new therapy could give **better results** in the future and could be an important tool for dealing with a pathology such as osteosarcoma, which in recent years has seen a significant increase in cases in young patients.

Keywords: sarcoma, osteosarcoma, immunotherapy, epidemiology.

3. Presentación.

El osteosarcoma es un tipo de sarcoma que en estos últimos años ha crecido en gran medida el número de casos. Se trata de una patología relativamente nueva, de la que apenas se tiene información. Al ser una patología poco conocida, hace que no haya un tratamiento eficaz frente a ella. En estos casos se suele recurrir a la quimioterapia y a la cirugía para extirpar la masa. Sin embargo, a no ser que el osteosarcoma sea detectado en un estadio primario y esté bien diferenciado sin afectación en otros tejidos u órganos del cuerpo, resulta complicado tener un buen pronóstico para el paciente, ya que además de no tener un tratamiento específico, se trata de un tumor que suele ser bastante agresivo.

Este tipo de sarcoma puede darse en pacientes de todas las edades, pero es en los jóvenes, principalmente adolescentes, donde más afecta esta patología. El diagnóstico de este tipo de enfermedades hace que los pacientes entren en una etapa de su vida muy complicada. Este problema se intensifica aún más cuando se trata de pacientes jóvenes ya que es una etapa en la que están experimentando nuevas experiencias y tras el diagnóstico de la enfermedad hace que su vida y la de sus familiares y amigos más cercanos cambie por completo.

Durante mis años de carrera, he podido hacer un rotatorio de prácticas en una planta de oncología en pacientes adolescentes, donde he podido apreciar de primera mano el incremento tanto del osteosarcoma como otros tipos de sarcoma. Es por ello que un motivo por el que he querido realizar esta revisión sistemática ha sido esa rotación donde pude experimentar el papel de la enfermería en esos servicios.

Por último, me gustaría agradecer a una serie de personas muy importantes en mi vida, que me han apoyado en estos cuatro años para conseguir el título de Enfermería. Durante estos años, he hecho buenas amistades en la carrera que han estado siempre apoyándome tanto en las buenas como en las malas situaciones.

Me gustaría agradecer también todo el apoyo que he recibido de mis familiares más cercanos, en gran parte a mis padres, que han facilitado estudiar en esta Universidad, siempre han estado preocupados por mí y me han ayudado en todo lo posible. Sin ellos, no hubiera sido posible graduarme en esta bonita carrera.

Para finalizar, me gustaría hacer una mención especial a una persona muy importante en mi vida, mi hermana. Es una persona que me ha servido de ejemplo en mi vida y siempre ha buscado lo mejor para mí. Por desgracia, hace poco tiempo falleció a causa de una enfermedad. Durante el proceso de su enfermedad me ha servido para vivir desde dentro esta difícil situación y la importancia que tiene la enfermería en estas situaciones. Es por ello, que ella ha sido la motivación principal para la realización de este trabajo.

4.Estado de la cuestión.

4.1 Fundamentación, antecedentes, estado actual del tema.

4.1.1 Introducción.

A la hora de elaborar el estado de la cuestión se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos. A través de los artículos seleccionados de estas bases se ha desarrollado el estado de la cuestión de este trabajo de fin de grado. Estos artículos han servido para conocer en profundidad esta patología, el osteosarcoma, así como el crecimiento que ha experimentado en los últimos años, las características de la patología, diferentes tipos, tratamientos y demás datos relevantes.

Las bases de datos que se han utilizado para la elaboración del estado de la cuestión son: **PubMed, Scielo, Dialnet y Google Scholar.**

A la hora de buscar la información en estas bases de datos, se han introducido términos de búsqueda en base a “MeSH” y DeCS, que se reflejan en la tabla 1:

Términos DeCS y MeCS		
Término	Término Mecs	Término DeCS
Sarcoma	Sarcoma	Sarcoma
Epidemiología	Clinical Epidemiology	Epidemiología Clínica
Adolescente	Adolescent	Adolescente
Osteosarcoma	Osteosarcoma	Osteosarcoma
Osteosarcoma	Osteosarcoma Juxtacortical	Osteosarcoma Yuxtacortical
Factores de Riesgo	Risk Factors	Factores de Riesgo
Inmunoterapia	Immunotherapy	Inmunoterapia
Quimioterapia	Chemotherapy Adjuvant	Quimioterapia Adyuvante
Radioterapia	Radiotherapy Adjuvant	Radioterapia Adyuvante
Cirugía	Surgery	Cirugía General
Síntomas	Cancer Symptoms	Síntomas Cancerígenos

Tabla 1: Términos DeCS y MeCS. Elaboración propia.

Tras finalizar la búsqueda bibliográfica se obtuvieron 30 artículos de donde se extrajo la información para el estado de la revisión.

A continuación, se explicará más a fondo las características y datos de esta enfermedad que tanto está afectando a los jóvenes en los últimos años.

4.1.2 El osteosarcoma como enfermedad.

El sarcoma se trata de un tipo de tumor que, aunque no es tan frecuente como otros tipos de cáncer como el de mama, de pulmón, de páncreas, o de próstata; se trata de uno de los tumores con peor tasa de supervivencia. Dentro del amplio grupo de los sarcomas, el osteosarcoma es un subtipo muy frecuente en niños y adultos jóvenes (1).

Se trata de una patología que, por desgracia, no se conoce en profundidad. Por lo que en muchas ocasiones es muy complicado obtener un diagnóstico precoz de la misma. Este tipo de tumor tiene muchas mutaciones (algunas no conocidas) que dificultan aún más la labor diagnóstica.

La gran variedad que hay de esta patología hace que sea complicado dar con el tratamiento idóneo. Cabe destacar que no hay un tratamiento específico para la enfermedad, por lo que tiene un peor pronóstico frente a otros tipos de tumor como el de mama (2).

La ejecución de ensayos clínicos donde intervengan pacientes con rangos de edad jóvenes (un gran porcentaje menor a los 18 años), resulta clave para intentar recabar toda la información posible sobre este tipo de patologías de las que actualmente no hay apenas información. Es por ello, que estos ensayos clínicos deben respetar los aspectos éticos de cada paciente, además de emplear el consentimiento informado en cada prueba, en la que el paciente intervenga(1)

4.1.3 Definiciones y conceptos básicos.

Los **sarcomas** pueden afectar a los tejidos blandos o al tejido óseo de las personas. Histológicamente existen más de un centenar de sarcomas conocidos, aunque se piensa que puede haber una mayor cantidad de variantes aún por descubrir (2). Además, el hecho de que haya una gran variedad de subtipos diferentes hace aún más complicado dar con un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado. (3)

Se desconocen las **causas** por las que se podría desarrollar esta patología. Sin embargo, factores ambientales como la exposición a la radiación, a químicos, alguna infección vírica, enfermedades como la diabetes, la obesidad o la edad pueden incrementar las posibilidades de desarrollar este tumor.

El **factor hereditario** tanto en este como en otro tipo de tumores también podría tener una repercusión a la hora de desarrollarlo (4).

Centrándonos en el **osteosarcoma**, se trata de uno de los sarcomas con mayor incidencia entre la población joven. Además, es un tipo de sarcoma que suele desarrollar metástasis en otras zonas del cuerpo (5). La matriz ósea es una de las zonas del cuerpo que tiene unas condiciones idóneas para el desarrollo de esta patología (6).

El **hueso** tiene tres partes principales: el hueso compacto, el esponjoso y la médula ósea. Esta última se compone de médula amarilla y médula roja. En la médula roja se encuentran las células madre sanguíneas entre otras. Algunas de estas células son cancerosas y son las responsables del desarrollo de un tumor primario. Además, la matriz ósea es una zona muy fértil donde pueden desarrollarse más tumores, y gracias a su buena vascularización aumenta la probabilidad de producirse una metástasis en cualquier zona del cuerpo (6).

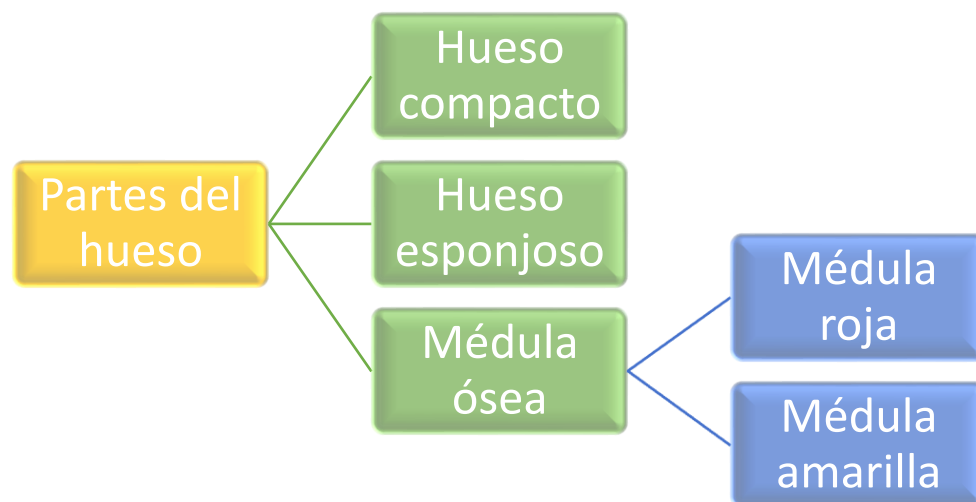


Figura 1: Partes del Hueso. Elaborado propia basado en (7).

Como se aprecia en la figura 1 el hueso es una de las partes del cuerpo con mejor circulación sanguínea. Es en la médula donde se desarrollan varios componentes sanguíneos, como los eritrocitos (Glóbulos rojos), plaquetas, y leucocitos (Glóbulos blancos). Este tumor puede desarrollarse en cualquier zona ósea. Sin embargo, suele ser la tibia proximal y el fémur distal, las zonas óseas donde se suelen desarrollar estas masas tumorales (8).

En pacientes infantiles y adolescentes, debido a que están en una etapa de crecimiento y desarrollo celular estas hay una mayor probabilidad de que se desarrolle esta patología, por eso es muy importante vigilar posibles **síntomas** más comunes que aparecen en la “Figura 2”:



Figura 2: Síntomas más frecuentes de la aparición del osteosarcoma. Elaboración propia basado en (9,10).

Generalmente los síntomas que aparecen en la figura 2 son los más frecuentes:

- El dolor local a la palpación de la zona.
- La hinchazón/ inflamación junto al enrojecimiento.
- Se produce una limitación del movimiento en la zona afectada ya que el tumor impide una libre movilidad.
- Hay una mayor facilidad de producirse una fractura ósea.
- Síntomas como la fiebre y la pérdida de peso suelen ser menos frecuentes.

Es en los huesos largos donde más se suelen producir estas patologías como los ya mencionados anteriormente, fémur y tibia (11); por el simple hecho de que hay una mayor vascularización que en otros huesos y un ambiente más favorable para que se produzca un mejor crecimiento celular canceroso.

Los osteosarcomas se suelen desarrollar mayoritariamente en el interior de la matriz ósea. Sin embargo, en algunas ocasiones puede desarrollarse en el exterior del hueso, diferenciando el “osteosarcoma perióstico” (peor pronóstico), y el “osteosarcoma parosteal” (mejor pronóstico) (12). Estos subtipos tienen en general un mejor pronóstico que el osteosarcoma común, y al igual que este suelen desarrollarse en huesos largos por las razones anteriormente mencionadas.

Sin embargo, existen estudios en los que se muestra la aparición de esta variante en huesos delgados como la mandíbula, hueso temporal, cúbito o una costilla. A continuación, explicaré brevemente cinco casos en los que se desarrollaron estos tumores:

- En este primer caso se trataba de una paciente joven que había desarrollado un osteosarcoma parostal en el cúbito. La paciente acudió tras varios meses padeciendo dos de los síntomas mencionados en la figura 2, dolor y limitación del movimiento en el antebrazo. Además, se descubrió que se había desarrollado una enfermedad metastásica en el lóbulo superior del pulmón derecho. Finalmente, el tratamiento fue el convencional que consistió en tres ciclos de quimioterapia (cisplatino+doxorrubicina), y el tratamiento quirúrgico (resección intercalar de parte del cúbito con injerto posterior del peroné, además del empleo de la toracoscopia para resolver la metástasis en el lóbulo pulmonar). El tratamiento fue efectivo y la paciente no mostró signos de recaída (13).
- En este segundo caso, se trata de un paciente adulto joven que acudió con una masa tumoral en la parte izquierda de la cara, además de la presencia de pus, pérdida de los dientes de la zona, signos de inflamación y dolor. Tras la realización de las pruebas diagnósticas, se determinó que se trataba de un osteosarcoma parostal mandibular, del que posteriormente se había desarrollado una enfermedad metastásica. Se piensa que este paciente podría haber desarrollado esta patología debido a la radiación a la que estuvo sometido en un tratamiento que siguió años atrás. Con radiación se podría haber formado alguna deformidad genética que le produjera este osteosarcoma (14).
- En este tercer caso, la paciente era una adulta joven que acudió a recibir atención médica debido a un fuerte dolor e hinchazón en la zona posterolateral del tórax. Además, familiares suyos habían tenido cáncer. En la exploración física se podía palpar una masa dura y dolorosa al tacto. Tras una radiografía y una tomografía computarizada se pudo determinar el tamaño de la masa, y se descartó la presencia de metástasis. Posteriormente, se realizó una biopsia, donde se determinó que se trataba de un osteosarcoma parostal. El tratamiento a seguir fue la cirugía, donde se extirparon parte de tres costillas y se reconstruyó con fibras de colágeno y una prótesis de plata para conservar la estabilidad de la caja torácica. El tratamiento fue efectivo y la paciente se recuperó (15).
- En este cuarto caso, el paciente era un adolescente que presentaba una masa en el cráneo, concretamente en el hueso temporal derecho. Las pruebas diagnósticas que se utilizaron para determinar la masa fueron la resonancia magnética, la tomografía computarizada y una biopsia. El tratamiento a seguir fue la cirugía para extirpar la

masa tumoral y el tejido afectado, y una vez recuperado de la cirugía se comenzó con la quimioterapia. Al detectarse en un estadio primario, el paciente pudo recuperarse favorablemente, además de no presentar signos de metástasis (16).

- En este quinto caso, se trata de un paciente adulto joven que fue derivada a una clínica por una masa en la tibia derecha. La paciente no mostraba síntomas de dolor a la palpación, ni inflamación ni enrojecimiento de la zona. Tras la realización de pruebas diagnósticas se determinó que se trataba de un osteosarcoma parostal en la tibia, además de una metástasis en el tejido adiposo de la zona, que no suele ser una zona frecuente a la hora de desarrollar una metástasis. El problema se resolvió mediante la resección de la zona, además de la implantación de una prótesis de rodilla y tibia. Tras el tratamiento no hubo una recaída por parte de la paciente y fue efectivo (17).

A diferencia de los tres primeros casos, tanto en el cuarto como en el quinto, los pacientes no mostraban los síntomas anteriormente mencionados, lo que puede ser un inconveniente a la hora de detectar el sarcoma a tiempo y tener un abordaje más sencillo y un mejor pronóstico.

Actualmente, el uso de las **ciencias ómicas** en el ámbito del diagnóstico, así como en el tratamiento de los osteosarcomas está a la vanguardia. Mediante esta ciencia se pretende estudiar posibles genes que se vean alterados y den lugar al desarrollo de este tipo de sarcomas entre otros. (10)

Además, una vez descubierto la molécula originaria de esta patología se podrían desarrollar tratamientos que permitan solucionar dicha enfermedad. Cabe recalcar que actualmente queda mucho camino por recorrer en este campo, es por ello que la investigación es muy necesaria para poder tener un mejor abordaje y mejor pronóstico en una enfermedad en la que se han incrementado los casos estos últimos años (10).

4.1.4 Diagnóstico.

En cuanto al diagnóstico, una detección temprana de la patología, es fundamental para tener una mayor probabilidad de obtener mejores resultados. Sin embargo, debido al tipo de tumor es complicado detectar precozmente el sarcoma. Casos como el mencionado anteriormente, en el que el paciente no presenta unos síntomas de sospecha, hace que no acuda al centro sanitario y le puedan realizar unas pruebas diagnósticas. Además, en muchas de estas pruebas, no se detecta con claridad el tumor en un estadio primario.

Actualmente, se están realizando las siguientes pruebas diagnósticas a la hora de detectar una posible masa tumoral y metástasis a otras zonas del cuerpo, que se muestra en la figura

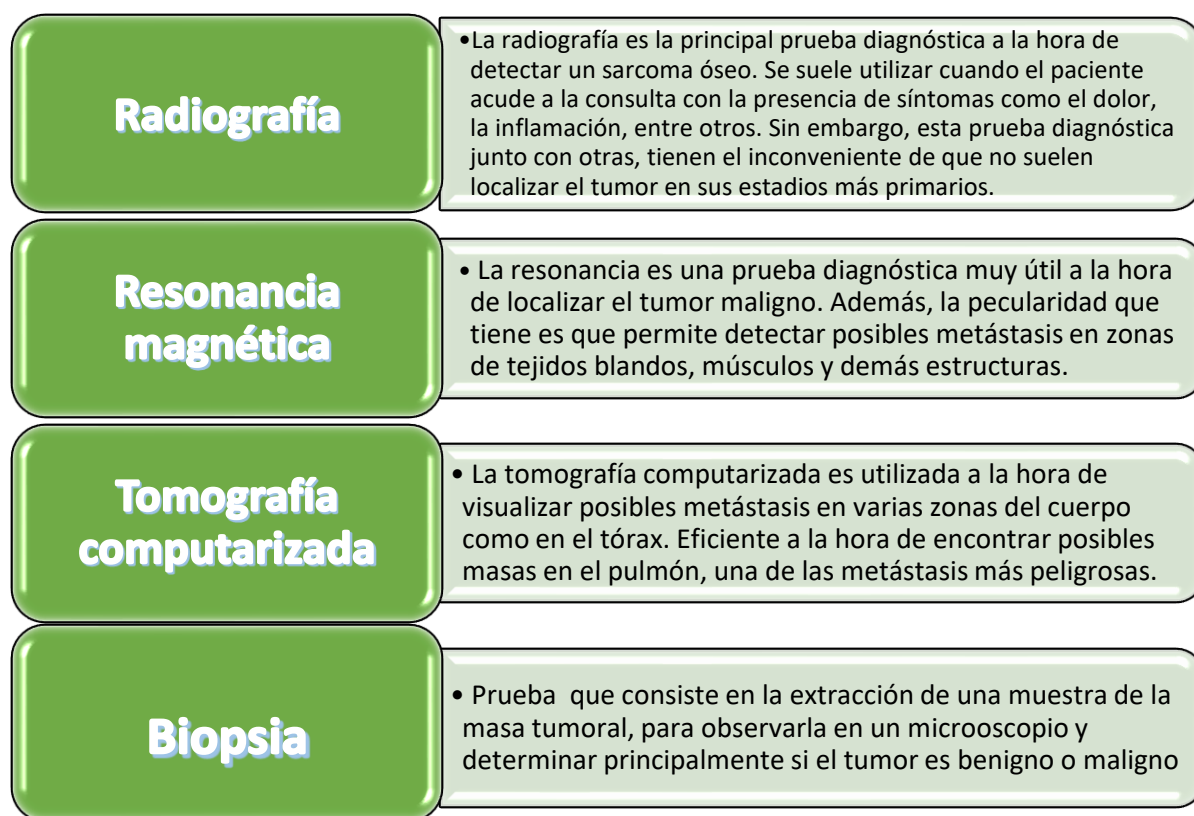


Figura 3: Pruebas diagnósticas para la detección del osteosarcoma. Elaboración propia basado en (18).

4.1.5 Epidemiología.

Como norma general los sarcomas aparecen mayormente en pacientes en edad adulta. Sin embargo, sarcomas como el sinovial, el de Edwing o el osteosarcoma se desarrollan con más facilidad en pacientes infantiles y jóvenes (2).

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en España el grupo comprendido entre 15 y 19 años es el que mayor tasa de mortalidad tiene frente a otros periodos como la infancia o la edad de adulto joven. Estos datos se pueden ver reflejados en la Figura 4.

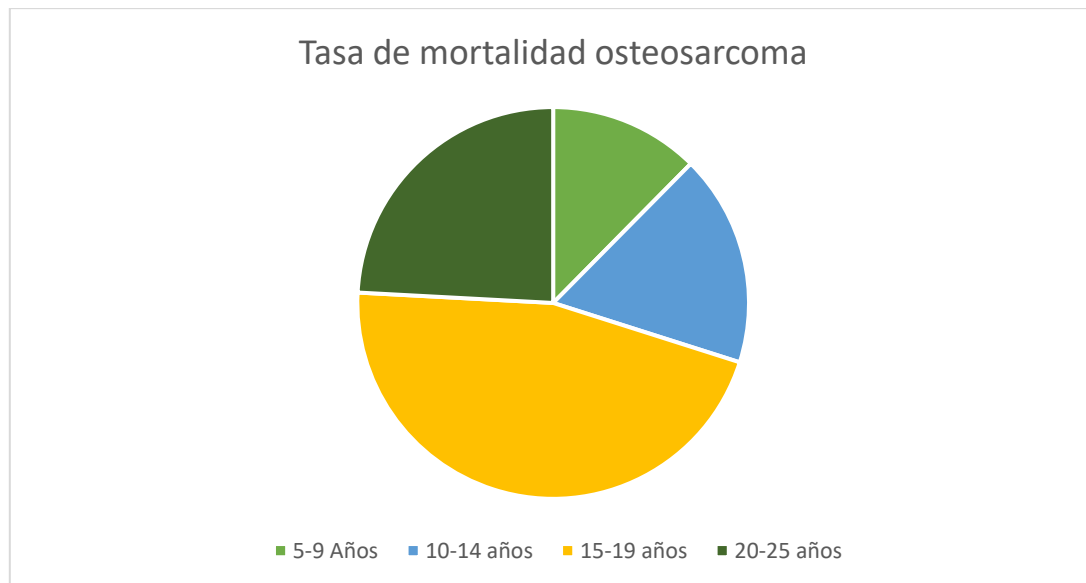


Figura 4: Tasa de mortalidad pacientes con osteosarcoma. Elaboración propia basado en (19).

En Japón, se hizo un estudio de pacientes con algún tipo de sarcoma, entre ellos el osteosarcoma. En el estudio, se clasificó a los pacientes por sexo y por edad (infantil, adulto joven, adulto, anciano). Los resultados reflejaron que los pacientes en edad infantil y adulto joven el tipo de sarcoma que más predominaba era el osteosarcoma, mientras que en adultos y ancianos el sarcoma más frecuente era el condrosarcoma. Por lo que, a mayor edad, la incidencia del osteosarcoma decrece y aumenta la del condrosarcoma (20).

En un estudio, se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo donde se escogieron a siete pacientes en edad infantil-adolescente con tumores óseos primarios. El 71,5% de los pacientes eran del sexo masculino frente al 28,5% del sexo femenino. El tumor con más incidencia fue el osteosarcoma clásico con un 71,4%, y el segundo, el osteosarcoma parostal con un 14,2 %. El síntoma más común fue el dolor. Cabe destacar que la metástasis más común fue en el pulmón con el 71,4% de los casos, seguida de la metástasis ósea con un 14,2% de los casos. El principal origen del tumor fue el extremo distal del fémur. La supervivencia no muestra buenos valores, ya que el 14,3 % de los pacientes sobrevivieron hasta 5 años (21).

Por lo que se trata de un tipo de sarcoma, del que el pronóstico no es muy favorable. Además, en muchas ocasiones puede desarrollarse metástasis en otras zonas del cuerpo, que empeoran aún más el pronóstico (22).

En otro estudio que se realizó en Corea, se pretendía analizar que grupos de población eran los más afectados con osteosarcoma. en los resultados se muestra que el grupo más afectado era el comprendido entre los 15 y los 39 años. La edad media de los casos era de 21 años, y

el género más afectado era el masculino con el 55,89% de los casos. Además, la zona del osteosarcoma donde aparecía con más frecuencia era en las extremidades, tanto en las superiores, como en las inferiores (23).

4.1.6 Tratamiento convencional.

Actualmente, las principales terapias para esta patología son, la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia (9). Debido a la falta de estudios y a la gran variedad de subtipos del osteosarcoma, hace difícil la elección de nuevas líneas de tratamiento para esta patología. a pesar, de los esfuerzos terapéuticos, el pronóstico no suele ser favorable en muchas ocasiones, y es que en torno al 20 % de los pacientes pueden llegar a tener una mayor supervivencia (24). En la Figura 5 se definen los tratamientos más utilizados.

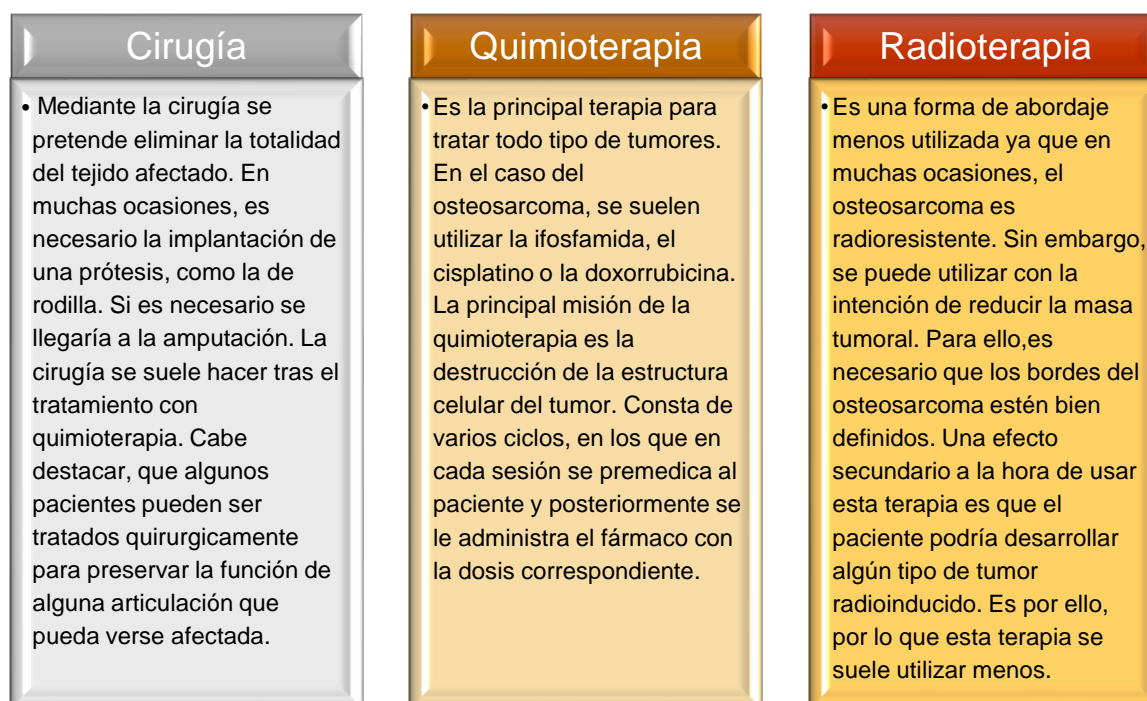


Figura 5: Formas de tratamiento convencional. Elaboración propia basado en (9), (25,26).

4.1.7 Tratamiento con inmunoterapia.

En los últimos años, el tratamiento con inmunoterapia es uno de los tratamientos más novedosos que se está intentando implementar en pacientes diagnosticados de osteosarcoma.

La inmunoterapia consiste principalmente en estimular el sistema inmune del cuerpo humano para hacer frente a la patología, en este caso el osteosarcoma, es decir serían las propias defensas del organismo las encargadas de eliminar las células promotoras del tumor. (27)

El tratamiento comenzaría con una biopsia del tejido óseo afectado, con la que poder analizar la estructura molecular del tumor. El uso de pruebas como esta podría ser útil para llegar a comprender la heterogeneidad entre diferentes osteosarcomas y así lograr una mejora en los resultados de los pacientes (28).

A raíz de los resultados, se desarrollaría una vacuna con unos anticuerpos determinados, creados en base al código genético de la muestra. A continuación, se le implantaría al paciente con la intención de que sea su propio sistema inmune el encargado de desarrollar defensas frente a la patología (27).

Con este tratamiento se podría realizar un abordaje más específico de la enfermedad y no afectar al resto del cuerpo durante el tratamiento. Uno de los principales inconvenientes de la quimioterapia, es que durante el transcurso del tratamiento se ven afectadas otras zonas del cuerpo y órganos vitales como el riñón o el hígado. Es una nueva forma terapéutica que se debe estudiar en profundidad en los próximos años, ya que actualmente no hay mucha información sobre este tema.

4.1.8 Papel de la Enfermería en el tratamiento oncológico.

La enfermería desempeña un papel fundamental en las plantas de oncología. Se trata de servicios con mucha carga emocional donde es difícil gestionar las emociones debido al tipo de los pacientes.

Es necesario tener un trato estrecho tanto con los pacientes como con los familiares, y acompañarlos en una etapa complicada de sus vidas. En estas situaciones, los pacientes suelen mostrar un bajo estado de ánimo.

Por otra parte, los padres están sometidos constantemente a emociones intensas. Durante el transcurso de la enfermedad de sus hijos, podrían llegar a tener problemas de ansiedad y depresión (29). Por esta razón, es importante mantener una buena relación no sólo con el paciente, sino también con sus padres o los familiares más cercanos, donde haya una buena comunicación y un apoyo total hacia ellos, en esta etapa tan problemática.

Además de seguir el tratamiento médico, sería recomendable implementar otras dinámicas que mejoren la autoestima de las personas. En la figura 6 se pueden apreciar dos terapias que pueden mejorar el estado anímico de los pacientes.

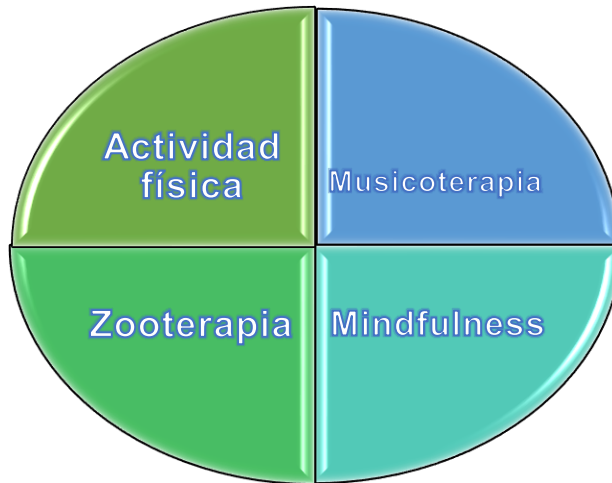


Figura 6: Terapias para mejorar el estado de ánimo. Elaboración propia basado en (30).

- La **actividad física** es necesaria no solo para tener una buena condición física, también genera endorfinas que mejoran el estado de ánimo.
- La **zooterapia** es una actividad muy positiva para pacientes en edad infantil y adolescente. Entran en contacto con animales y pueden establecer un fuerte vínculo con ellos.
- **Mindfulness** es una técnica novedosa que se ha ido desarrollando en los últimos años, mediante la cual te ayuda a controlar las emociones, mediante técnicas de relajación. Muy efectiva para evitar/controlar la depresión y la ansiedad.
- La **musicoterapia** es muy efectiva durante los periodos en los que el paciente se encuentra ingresado recibiendo el tratamiento. Ayuda a tener una mejor relajación.

4.2 Justificación.

Este documento se centra en dar a conocer una patología que a pesar de tener mucha menor incidencia que otras, en los últimos años se han incrementado los casos. El osteosarcoma es una enfermedad que afecta principalmente en etapas como la infancia y la adolescencia.

Se trata de un tipo de sarcoma del que hoy en día no hay suficiente información sobre dicha enfermedad por lo que lamentablemente suele tener mal pronóstico. El principal tratamiento que se está utilizando actualmente es el uso de la quimioterapia junto con la cirugía. Es un tipo de abordaje que suele tener resultados positivos en otros tipos de tumor. Sin embargo, en el osteosarcoma la mayoría de las ocasiones no es efectivo.

La búsqueda bibliográfica que se ha realizado para esta revisión ha sido complicada, y es que se trata de una enfermedad aparentemente “nueva”, que en los últimos años ha ido creciendo en cuanto a casos y tipología. Se ha descubierto que dicha afección se ha ido diversificando en nuevas variedades que suponen todo un reto a la hora de determinar que tratamiento es efectivo.

Es de suma importancia para la salud pública la investigación de estas patologías que están emergiendo últimamente. Por este motivo, la investigación debe estar bien respaldada a través de la financiación y apoyo de los organismos públicos.

El papel de la Enfermería en este ámbito es muy necesario. Son los profesionales que más tiempo pasan a pie de cama con el paciente, conociendo las necesidades del paciente, cómo responde al tratamiento, o qué manifestaciones clínicas tiene, entre otras. Es por lo que, a la hora de la investigación, su participación es crucial para descubrir nuevas terapias.

Es por ello que, el objetivo de esta revisión es la comparación del tratamiento convencional con la inmunoterapia para comprobar si hay mejores resultados y así considerar el empleo de este abordaje para dicha patología. Es necesaria la investigación y la colaboración entre el equipo sanitario para buscar soluciones que resuelvan este problema.

5.Objetivos e hipótesis.

5.1 Objetivo general.

El objetivo general de esta revisión sistemática será examinar la calidad y la cantidad de los artículos que hay publicados actualmente en distintas bases de datos, con el objetivo de comparar diferentes terapias para el tratamiento de osteosarcomas en adolescentes.

5.2 Objetivos específicos.

Dentro de los objetivos específicos de esta revisión se encuentran:

- Exponer los beneficios que tiene el empleo de la inmunoterapia frente a esta patología.
- Identificar las limitaciones que tiene actualmente la inmunoterapia.
- Analizar los efectos secundarios que pueden aparecer en los pacientes con el uso de ambas terapias.
- Determinar los aspectos importantes asociados a la inmunoterapia.
- Mostrar los puntos débiles que tiene el tratamiento convencional.

5.3 Hipótesis.

La hipótesis de la que se parte en esta revisión sistemática es la de demostrar la eficacia de la Inmunoterapia. Se espera que con esta novedosa terapia se obtengan mejores resultados a la hora de tratar a pacientes, centrándonos en adolescentes, frente al tratamiento convencional que se suele usar en estos casos.

6. Pregunta de revisión.

Es muy importante elaborar una buena pregunta de revisión para desarrollar un buen estudio. Es la base que nos permite partir desde un punto general e ir desarrollando aspectos en base al objetivo del estudio. Hay muchos modelos que se pueden utilizar a la hora de elaborar la pregunta en cuestión, en este trabajo me he decantado por el modelo “PICO” + “T” para formular la pregunta de revisión:

- “P”: Pacientes jóvenes con osteosarcoma.
- “I”: Uso de la Inmunoterapia como tratamiento principal.
- “C”: Uso del tratamiento convencional (Cirugía y Quimioterapia).
- “O”: Aumento del porcentaje de recuperación total.
- “T” (Timing): Artículos de los últimos 5 años.

Una vez desglosados los siguientes elementos, la pregunta quedaría formulada de la siguiente forma: ***“¿El uso de la Inmunoterapia como tratamiento principal en pacientes jóvenes con la presencia de osteosarcoma, aumenta el porcentaje de recuperación total frente al uso de tratamiento convencional de Quimioterapia y Cirugía?”***

7. Criterios metodológicos.

7.1 Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión que se han tenido en cuenta a la hora de realizar la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos son:

- Artículos publicados con una antigüedad máxima de 5 años.
- Artículos donde se muestren casos de la patología estudiada, el osteosarcoma.
- Pacientes en un rango de edad comprendido entre la infancia (7-12 años) y la adolescencia (12-19 años) y jóvenes desde 20 a 25 años.
- Artículos con acceso gratuito, o acceso desde la biblioteca de la Universidad.
- Artículos donde se muestren avances en la inmunoterapia.
- Artículos donde se expongan casos de pacientes tratados con la inmunoterapia.
- Artículos donde se redacten casos de pacientes tratados con el tratamiento convencional.
- Artículos que se basen en estudios observacionales, experimentales, o revisiones sistemáticas.
- Artículos redactados en castellano y en inglés.

7.2 Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión que se han tenido en cuenta a la hora de descartar artículos en la búsqueda bibliográfica son:

- Artículos donde no se muestren datos sobre el pronóstico de los pacientes tratados con estos tratamientos.
- Artículos donde aparezcan los mismos datos que en otros artículos seleccionados anteriormente.
- Artículos donde los pacientes no padezcan la enfermedad estudiada, en este caso el osteosarcoma.

8. Metodología.

8.1 Estrategia de búsqueda.

Cabe destacar que al ser un tema vanguardista no hay una gran cantidad de artículos. Además, hay una mayor bibliografía en otros países con respecto a España, y es que en esos países es donde más ensayos clínicos se están desarrollando. Para la búsqueda de artículos se han utilizado dos bases de datos, PubMed y Google Scholar. Se ha realizado la búsqueda de los artículos más recientes, en este caso desde hace 5 años hasta la actualidad con la intención de localizar la información más reciente posible y obtener una visión clara de cómo se está desarrollando el manejo con esta nueva terapia, así como los puntos a mejorar.

A la hora de realizar la investigación por las distintas bases de datos, se establecieron varias ecuaciones de búsqueda con los términos “MeSH” y “DeCS”. Además, se ha empleado un operador booleano que ha ayudado a especificar la búsqueda en las diferentes bases de datos. El operador utilizado ha sido “AND”.

A continuación, en las siguientes tablas, 2 y 3, se muestran las ecuaciones de búsqueda empleadas, así como los resultados y el idioma.

Ecuación de búsqueda	Idioma: inglés/ español	Resultados
“Osteosarcoma” AND “Immunotherapy”	345/0	345
“Osteosarcoma” AND “Chemotherapy adjuvant”	23/0	23
“Osteosarcoma” AND “Surgery”	2432/8	2439

Tabla 2: Resultados búsqueda PubMed. Elaboración propia.

Ecuación de búsqueda	Idioma: inglés/ español	Resultados
“Osteosarcoma” AND “Immunotherapy”	7/1	8
“Osteosarcoma” AND “Chemotherapy adjuvant”	207/1	208
“Osteosarcoma” AND “Surgery”	9547/63	9610

Tabla 3: Resultados búsqueda Google Scholar. Elaboración propia.

8.2 Selección de estudios.

Tras la búsqueda bibliográfica realizada en las dos bases de datos seleccionadas, PubMed y Google Scholar se llevó a cabo una selección de artículos utilizando una serie de criterios que son, artículos de los últimos 5 años, con acceso gratuito, que estén redactados en inglés o en castellano, donde se muestre información de la patología, las líneas de tratamiento; descartando los artículos que estén repetidos, pacientes que no tengan un osteosarcoma y artículos donde no aparezcan datos sobre el pronóstico.

Finalmente se obtuvo un total de 12,049 artículos entre las dos bases de datos empleadas (2439 artículos de PubMed y 9610 artículos de Google Scholar), que pertenecían a revisiones sistemáticas, estudios observacionales y estudios experimentales, además de cumplir con el criterio del idioma, en este caso en castellano o inglés. De los cuales fueron seleccionados 4,345 artículos de acceso gratuito. Posteriormente, se realizó la lectura de los títulos, donde se escogieron un total de 847 artículos.

Una vez escogidos los títulos, el siguiente paso fue determinar mediante la lectura de los resúmenes, que artículos eran válidos para esta revisión y cuáles no lo eran. Para ello, se descartaron los artículos que estaban repetidos, y los que no mostraban información útil sobre el tema del estudio. Es por ello, que en un primer momento tras revisar los resúmenes se escogieron un total 345 artículos. Posteriormente el número se redujo a 30, tras eliminar los artículos que no eran útiles en la revisión. En la figura 7 del Anexo 3 hay un diagrama de flujo donde se muestra el proceso de síntesis de los artículos encontrados de cada base de datos, siguiendo los criterios mencionados.

8.3 Evaluación crítica.

Para llevar a cabo la evaluación crítica de los diferentes artículos se utilizó el modelo “*Critical Appraisal Skills Programme español*” (CASPe). Este modelo permite valorar y hacer un análisis de las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos utilizados para realizar la metodología de esta revisión. Estas plantillas facilitan realizar el análisis de los artículos, identificando sus fortalezas y debilidades de los mismos.

En los anexos 1 y 2 se pueden apreciar las plantillas utilizadas a la hora de analizar cada artículo. En ellas hay diferentes cuestiones que nos permiten evaluar la cantidad de información de cada artículo, así como su calidad. En la tabla 4 aparece la plantilla usada para analizar cada revisión sistemática y en la tabla 5 aparece la plantilla utilizada para analizar cada ensayo clínico.

Todos los artículos seleccionados han pasado esta plantilla previamente. Dentro de cada cuestión principal planteada, se encuentran una serie de preguntas que nos ayudan a responder la cuestión general. Además, cada pregunta tiene tres posibles respuestas claras y concisas que son: “Sí”, “No”, “No sé”.

8.4 Extracción de datos.

Para la correcta extracción de datos, los artículos una vez hayan superado los filtros y los diferentes criterios de inclusión y exclusión, serán recogidos en una tabla de elaboración propia (tabla 6), donde se expondrá de forma esquematizada. Esta tabla ha servido de modelo para realizar una correcta extracción de datos que permita un buen análisis, y se encuentra en el anexo 4.

Esta tabla se recogen datos como, la referencia, el idioma del artículo, el tipo de estudio, el año de publicación, los hallazgos encontrados en el documento, las limitaciones de cada estudio. En

8.5 Síntesis de resultados.

En cuanto a la síntesis de resultados se llevará a cabo este apartado en función de los objetivos determinados de la revisión sistemática siendo extraídos los siguientes datos relevantes:

1. Se obtendrá información del nivel de desarrollo actual de la inmunoterapia.

2. Se determinará en base a los datos obtenidos, qué línea de tratamiento es más efectiva actualmente, si el tratamiento convencional o la inmunoterapia.
3. Se determinarán los puntos a mejorar de la inmunoterapia.
4. Se analizarán los efectos secundarios que sufren los pacientes tanto con una línea de tratamiento, como de la otra.
5. Se expondrá el pronóstico de vida de los pacientes que sean tratados con inmunoterapia y pacientes que sean tratados con terapia convencional.

9. Limitaciones del estudio.

A la hora de elaborar esta revisión sistemática he encontrado algunas dificultades que me han impedido profundizar más sobre este campo. Y es que, al tratarse de un tema tan novedoso, los estudios publicados no son muy novedosos.

En cuanto a la nueva terapia que se compara en esta revisión sistemática, la inmunoterapia, también he encontrado dificultades para obtener una información precisa y que permita obtener unas conclusiones claras a la hora de llevar a cabo la comparación frente al tratamiento convencional.

Es una terapia de la que no se han realizado un gran número de ensayos clínicos por lo que dificulta en gran medida su comprensión y comparación de resultados obtenidos, para poder estudiar en profundidad las fortalezas y debilidades que tiene esta novedosa línea de tratamiento.

La inmunoterapia, al igual que otras líneas terapéuticas suelen requerir un tiempo de seguimiento que permita ver los resultados a largo plazo. Resulta complicado comparar los resultados de distintos estudios debido a que en la mayoría de los artículos se reflejan ensayos clínicos de corta duración dificultando así la obtención de conclusiones válidas para comprobar la efectividad del tratamiento.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de realizar esta revisión es que ha sido elaborada por un solo autor. Al haber solo un investigador, en el estudio podría presentar sesgos de selección de artículos.

Además, había varios artículos que no contaban con acceso gratuito, ya que para acceder a muchas revistas es necesario suscribirse a las mismas. Por lo que limitaba bastante el acceso a nueva información y ensayos para la elaboración de la revisión. Había varias bases de datos que carecían de artículos sobre este tema por lo que se ha tenido que basar la búsqueda en PubMed y Google Scholar.

Otro factor a tener en cuenta es que, a la hora de realizar la búsqueda de artículos, la mayoría de ellos están en inglés, mientras que en castellano hay muy poca cantidad. Se debe a que los estudios se han realizado principalmente en países donde el idioma principal es el inglés.

10. Cronograma.

<div>Fechas</div> <div>Etapas</div>	Oct 2023				Nov 2023				Dic 2023				Ene 2024				Feb 2024				Mar 2024			
	SEMANAS																							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
ETAPA 1: Búsqueda bibliográfica y redacción de resúmenes de los artículos																								
ETAPA 2: Realización del estado de la cuestión																								
ETAPA 3: Realización de la metodología																								
ETAPA 4: Entrega del borrador final																								

11. Bibliografía.

- (1) Davis LE, Janeway KA, Weiss AR, Chen YE, Scharschmidt TJ, Krailo M, et al. Clinical trial enrollment of adolescents and young adults with sarcoma. *Cancer* 2017 -09-15;123(18):3434.
- (2) À• lava Ed. PatologÀa Molecular de los sarcomas. *OncologÀa (Barcelona)* 2005;28(9):22-38.
- (3) Miwa S, Yamamoto N, Tsuchiya H. Sarcoma: Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics. *IJMS* 2023 -03-19;24(6).
- (4) Jiang Y, Wang J, Sun M, Zuo D, Wang H, Shen J, et al. Multi-omics analysis identifies osteosarcoma subtypes with distinct prognosis indicating stratified treatment. *Nat Commun* 2022 -11-23;13(1).
- (5) Cersosimo F, Lonardi S, Bernardini G, Telfer B, Mandelli GE, Santucci A, et al. Tumor-Associated Macrophages in Osteosarcoma: From Mechanisms to Therapy. *IJMS* 2020 -07-23;21(15).
- (6) Yang C, Tian Y, Zhao F, Chen Z, Su P, Li Y, et al. Bone Microenvironment and Osteosarcoma Metastasis. *IJMS* 2020 -09-23;21(19).
- (7) Terese Winslow. National Cancer Institute. 2014 - 05- 12.
- (8) Shoaib Z, Fan TM, Irudayaraj JMK. Osteosarcoma mechanobiology and therapeutic targets. *British J Pharmacology* 2021 -12-21;179(2):201.
- (9) Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Annals of Oncology* 2010 -10;21:vii320.
- (10) 1.Bonetti G, Donato K, K Dhuli, M Gadler, Benedetti S, Guerri G, et al. Omics sciences and precision medicine in sarcoma. *PubMed*. 2023 Nov 23.
- (11) 1.Aydogdu G, Bilgic B, Kiroglu K. Corresponding author. 2023. 77–83. Disponible en: https://ibdigital.uib.es/greenstone/sites/localsite/collect/medicinaBalear/index/assoc/AJHS_Med/icina_Ba/lear_202/3v38n5p0/77.dir/AJHS_Medicina_Balear_2023v38n5p077.pdf
- (12) García Laguarda VJ, Fernández Sabaté E, Sangüesa Nebot MJ, Soriano FC, Nava- Rro Conde P, Valverde C. Osteosarcoma perióístico. Caso clínico. 2009.
- (13) Ma C, Dy G, Maciel-Miranda, Martínez-Said, JI M, Chs C, et al. Osteosarcoma parostal desdiferenciado en diáfisis de cúbito metastásico a pulmón. 2018.

- (14) Gupta S, Parikh S, Goel S. Parosteal osteosarcoma of mandible. 2018;14(2):471.
- (15) Tozum H, Aydemir AN, Demiroglu M, Ozkan K, Ceyran AB, Kılıc B. A rare rib lesion due to parosteal osteosarcoma: a case report. J Med Case Reports 2019 -01-23;13(1).
- (16) Košec A, Šarić D, Čupić H, Ajduk J. Dedifferentiated Primary Parosteal Osteosarcoma of the Temporal Bone in a 19-Year-Old Patient: A Case Report. Int Adv Otol 2023 -10-02;19(5):431.
- (17) Li N, Li L, La Tegola L, Ding Y, Liu W, Niu X, et al. Parosteal osteosarcoma with focal fatty metaplasia: A case report. Radiology Case Reports 2018 -11-08;14(2):200.
- (18) Jason L, Ferguson, Do, Mba, y Sean P. Turner. Cancer de huesos: principios de diagnóstico y tratamiento. 2018.
- (19) 1.INE. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office) [Internet]. Www.ine.es. 2019. Disponible en: <https://www.ine.es/>
- (20) Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, Kawai A. Descriptive epidemiology and outcomes of bone sarcomas in adolescent and young adult patients in Japan. BMC Musculoskelet Disord 2018 -08-18;19(1).
- (21) Álvarez López Alejandro, Casanova Morote Carlos, Baesso Everson, García Lorenzo Yenina, Rodríguez Rodríguez Eugenio. Tumores óseos primarios y malignos en niños. Estudio de 10 años. AMC. 2002. 711-719. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552002000700004&lng=es.
- (22) Gong L, Sun X, Zhang M, Du J, Ding Y, Jin H, et al. The expression of hydrogen sulfide-producing enzymes in primary and lung metastatic osteosarcoma. 2022.
- (23) Lee JA, Lim J, Jin HY, Park M, Park HJ, Park JW, et al. Osteosarcoma in Adolescents and Young Adults. Cells 2021 -10-07;10(10).
- (24) Zhang X, Guan Z. PET/CT in the diagnosis and prognosis of osteosarcoma. Front Biosci (Landmark Ed). 2018;23(11):2157-2165.
- (25) Yamamoto N, Araki Y, Tsuchiya H. Joint-preservation surgery for bone sarcoma in adolescents and young adults. Int J Clin Oncol 2022 -03-26;28(1):12.

- (26) Tomás-Amérigo JÁ, Salvador-Coloma C, Floría-García LM, Carmen Baquero-Ruiz De La Hermosa M. Osteosarcoma mandibular radioinducido Radiation-induced jaw osteosarcoma. 2017.
- (27) Supra R, K Agrawal D. Immunotherapeutic Strategies in the Management of Osteosarcoma. J Ortho Sports Med 2023 -02-06;05(01).
- (28) Smrke A, Anderson PM, Gulia A, Gennatas S, Huang PH, Jones RL. Future Directions in the Treatment of Osteosarcoma. Cells 2021 -01-15;10(1).
- (29) Vaarwerk B, Limperg PF, Naafs-Wilstra MC, Merks JHM, Grootenhuis MA. Getting control during follow-up visits: the views and experiences of parents on tumor surveillance after their children have completed therapy for rhabdomyosarcoma or Ewing sarcoma. Support Care Cancer 2019 -02-12;27(10):3841.
- (30) Liu H, Gao X, Hou Y. Effects of mindfulness-based stress reduction combined with music therapy on pain, anxiety, and sleep quality in patients with osteosarcoma. Braz. J. Psychiatry 2019 -12;41(6):540.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja valoración crítica revisión según el modelo CASPe.

¿La revisión respondió a la pregunta planteada?			
¿La pregunta de investigación es clara?	SÍ	NO	NO SÉ
¿La pregunta de investigación es importante para la práctica clínica?	SÍ	NO	NO SÉ
¿La búsqueda incluyó todas las evidencias relevantes?			
¿Se utilizaron estrategias de búsqueda adecuadas?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se describieron los criterios de inclusión y exclusión?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se realizaron búsquedas en diferentes bases de datos?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se evaluó la calidad de los estudios incluidos en la revisión?			
¿Se utilizaron criterios de calidad para evaluar los estudios?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se redactaron los métodos utilizados para evaluar la calidad de los estudios?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se tuvieron en cuenta las limitaciones del estudio?	SÍ	NO	NO SÉ

Tabla 4: Hoja valoración crítica revisión según el modelo CASPe. Elaboración propia.

Anexo 2: Hoja valoración crítica ensayo clínico según modelo CASPe.

¿El diseño del estudio es apropiado para responder a la pregunta de revisión?			
¿Se utiliza un diseño adecuado?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se describen los métodos utilizados, así como los criterios de inclusión y exclusión?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se han minimizado los sesgos en el diseño y la ejecución del estudio?			
¿Se describe el proceso de aleatorización y ocultación de la asignación?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se describen los posibles sesgos?	SÍ	NO	NO SÉ
¿La muestra del estudio es representativa y suficientemente grande?			
¿Se describe la población del estudio?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se justifica el tamaño de la muestra?	SÍ	NO	NO SÉ
¿Se describe cómo se ha realizado el proceso de selección de participantes y la tasa de participación?	SÍ	NO	NO SÉ

Tabla 5. Hoja valoración crítica ensayo clínico según modelo CASPe. Elaboración propia.

Anexo 3: Diagrama de flujo de búsqueda de artículos

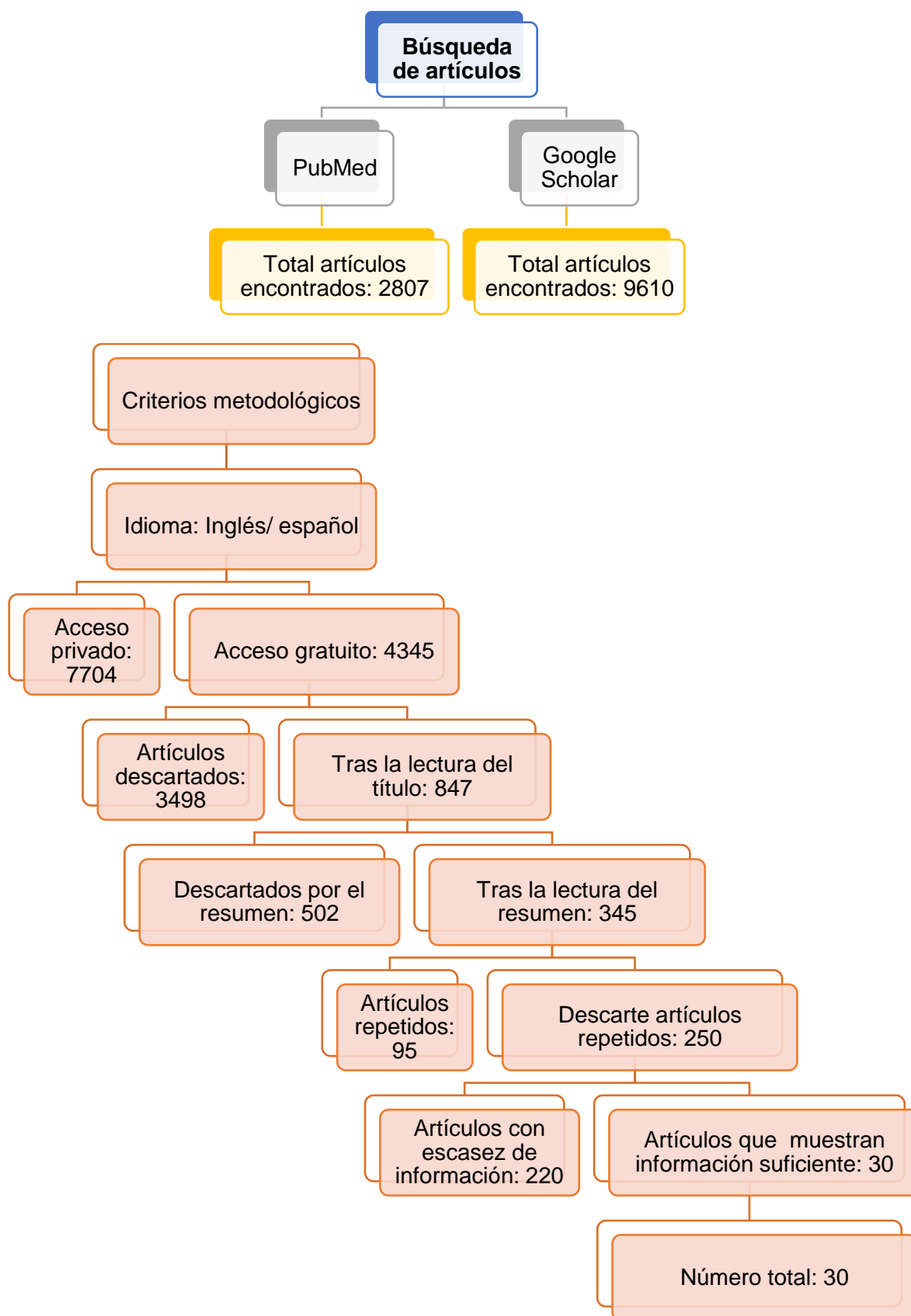


Figura 7: Diagrama de flujo de búsqueda de artículos. Elaboración propia.

Anexo 4: Tabla Extracción de datos.

Artículo	Referencia	Año	Idioma	Tipo de estudio	limitaciones	Hallazgos
“Nombre del artículo”	“Referencia bibliográfica”	“Año de publicación”	“Idioma del documento”	“Estudio observacional, revisión sistemática, etc.”	“Limitaciones que presente el estudio”	“Nuevos descubrimientos que se hayan observado en el estudio”

Tabla 6. Tabla extracción de datos. Elaboración propia.