

11229



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA
MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"UTILIDAD DEL ÁCIDO DIMERCAPTO SUCCÍNICO
PENTAVALENTE (^{99m}Tc - DMSA V) EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD
ÓSEA METASTÁSICA."**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA NUCLEAR

PRESENTA:

DRA. NAYELLI ORTEGA LÓPEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. ALFREDO MÁRQUEZ HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F.

2005

0347949



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UTILIDAD DEL ÁCIDO DIMERCAPTO SUCCÍNICO PENTAVALENTE
(^{99m}Tc- DMSA V) EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD
ÓSEA METASTÁSICA.**



DR. JESÚS ARENAS OSUNA

Jefe de Educación e Investigación Médicas

DR. NAYELLI ORTEGA LÓPEZ

Alumno



DR. EMIDIO GARCIA NICACIO

Titular del curso

**2005-3501-034
No. Definitivo de protocolo**

DEDICATORIA.

A MI FAMILIA:

Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer una vida de lucha, sacrificio y esfuerzo constantes, sólo deseo que comprendan que el logro mío es suyo, que mi esfuerzo es inspirado en ustedes.

Con amor a mi futuro sobrino.

Con admiración, cariño y respeto.

Nayelli.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres Ma. Soledad y Artemio, por su amor, paciencia y comprensión en mi trabajo, y que sin ellos no sería lo que soy.

A mi hermano Artemio, por ser una inspiración en mi camino y darme su apoyo en todo este tiempo.

A Jesús, gracias por brindarme tu apoyo en todo momento.

A mi asesor Dr. Alfredo Márquez a quien tengo que agradecer que me halla brindado sus conocimientos y su experiencia; por la confianza que siempre depositó en mí para la realización de este trabajo.

A los médicos de base, técnicos y químicos del servicio a quienes tengo que agradecer que hayan compartido conmigo su experiencia y su amor a la profesión.

A mis compañeros de residencia, en especial a Rodolfo y Miguel, así como al Dr. José Manuel Álvarez por su cooperación para este trabajo.

Al Dr. Pablo Antonio Pichardo Romero y todo el personal médico, técnico y químico del Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional, Siglo XXI, pues fueron un pilar importante en el desarrollo de este trabajo.

A mis pacientes, quienes son el mejor libro que puede tener un médico.

ÍNDICE

	PÁGINA
I. RESUMEN	2
II. ANTECEDENTES	4
INTRODUCCIÓN	4
FISIOPATOLOGÍA	4
INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD ÓSEA METASTÁSICA	6
UTILIDAD DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA METASTÁSICA	8
III. OBJETIVOS	10
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	10
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSIÓN	20
VII. CONCLUSIONES	22
VIII. CASOS CLÍNICOS	23
IX. BIBLIOGRAFÍA	30
X. ANEXOS	36

UTILIDAD DEL ÁCIDO DIMERCAPTO SUCCÍNICO PENTAVALENTE (^{99m}Tc - DMSA V) EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA METASTÁSICA.

RESUMEN:

OBJETIVOS.- Determinar la utilidad del gammagrama corporal con ^{99m}Tc -DMSA V en el diagnóstico de lesiones óseas secundarias a metástasis.

MATERIALES Y MÉTODOS.- Se estudiaron 19 pacientes con gammagrama óseo ^{99m}Tc -HDP; 3 con diagnóstico de rastreo óseo normal, 5 con estudio equivoco y 11 positivos para metástasis óseas. Posteriormente (72 horas después), se adquirió un segundo rastreo con el marcador tumoral ^{99m}Tc -DMSA V, (3 y 24 horas postadministración i.v.). De los estudios realizados con ^{99m}Tc -HDP y ^{99m}Tc -DMSA V se trazaron áreas de interés sobre las lesiones óseas vs. tejido contralateral aparentemente sano, para determinar índices de captación. El análisis estadístico se realizó con las pruebas siguientes: t de Student, chi cuadrada, ANOVA de Kruskal-Wallis, U de Mann Whitney y razón de momios.

RESULTADOS.- Se analizó un total de 273 lesiones en el gammagrama óseo y 184 lesiones en el rastreo con el marcador tumoral (t de Student n.s); con un índice de captación para el ^{99m}Tc -DMSA V en la región lesión ósea/tejido sano de 3.3 (+/- 0.521) y para la región de tejido sano/sano de 1.01 (+/- 0.01), U de Mann Whitney $p < 0.01$. Se obtuvo una sensibilidad del 92% y especificidad del 97%.

CONCLUSIÓN.- Los resultados sugieren que el gammagrama con ^{99m}Tc -DMSA V puede ser una herramienta útil para el diagnóstico de lesiones óseas metastásicas cuando existe un gammagrama con ^{99m}Tc -HDP equivoco o anormal. Además, esta aproximación permite evidenciar otras lesiones en el cuerpo a nivel óseo y en tejidos blandos.

PALABRAS CLAVE: Gammagrama óseo, ^{99m}Tc -HDP, ^{99m}Tc -DMSA V, metástasis óseas.

USEFULNESS OF ^{99m}Tc -(V)- DMSA (DIMERCAPTOSUCCINIC ACID) SCINTIGRAPHY IN THE DIAGNOSTIC OF BONE METASTASES.

ABSTRACT:

OBJECTIVE.- The aim of this study was to determine the utility of ^{99m}Tc -(V)-DMSA whole body planar scan in the diagnostic of skeletal metastases.

MATERIALS Y METHODS.- Nineteen patients were studied, having a recent ^{99m}Tc -HDP bone scan reporting different pathologies (3 normal scans, 5 equivocal scans and 11 with disseminated bone metastases). 72 hours later, a whole body planar scan was obtained at 3 and 24 hours after the i.v. administration of ^{99m}Tc -(V)-DMSA. Counts per pixel were determined in regions of interest drawn over metastases sites and in normal tissue, and were correlated with the bone scan. Statistical analysis was carried out by using the Kruskal-Wallis analysis of variance followed by Mann Whitney U test. Other comparisons were done with Momios, chi square and Student t tests.

RESULTS.- 273 lesions were studied in the whole body bone scan and 184 lesions in the ^{99m}Tc -(V)-DMSA scintigraphy (Student t test n.s.). The tumor to normal tissue ratios were 3.3 (+/- 0.521) and the soft to normal tissue ratios were 1.01 (+/- 0.01), Mann Whitney $p < 0.01$. The study sensitivity was 92% and overall specificity was 97%

CONCLUSIONS.- ^{99m}Tc -(V)-DMSA scintigraphy is an usefull choice in the diagnostic of bone metastases when the whole body planar bone scan (^{99m}Tc -HDP) is equivocal or abnormal. It also points out other lesions such as in bone and in soft tissue.

KEYWORDS: Scintigraphy, bone, ^{99m}Tc -HDP, ^{99m}Tc -(V)-DMSA, bone metastases.

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

Los recientes avances en los métodos de evaluación y diagnóstico, así como los progresos en el tratamiento de pacientes con tumores malignos han repercutido en una mejoría en su expectativa de vida. Sin embargo, hay que señalar un aumento paralelo de las metástasis óseas, con todas sus manifestaciones clínicas.

Se estima que en EEUU se diagnostican 1,2 millones de nuevos casos de cáncer por año. Entre el 50 y el 65%, es decir, entre 600.000 y 780.000, presentarán metástasis en el esqueleto⁽¹⁾. Actualmente, en España, el número de nuevos casos de cáncer es de 162.000 por año.

FISIOPATOLOGÍA

Las metástasis óseas se desarrollan a partir de émbolos de células malignas que, procedentes del tumor primario y favorecidas por el crecimiento y la necrosis tumoral, acceden a través de los vasos linfáticos y sanguíneos al tejido óseo. Otras vías menos frecuentes son la extensión directa desde el tumor primario (carcinoma nasofaríngeo hacia base de cráneo) o desde una localización secundaria (extensión vertebral desde adenopatías retroperitoneales). El número de émbolos tumorales en circulación se correlaciona con el tiempo de evolución y el tamaño del tumor original, aunque no es pronóstico de una incidencia segura de metástasis a distancia⁽²⁾.

Debido a peculiaridades en su anatomía vascular y hemodinámica, las células tumorales en circulación son filtradas principalmente por tres órganos: el pulmón, el hígado y la médula ósea⁽³⁾.

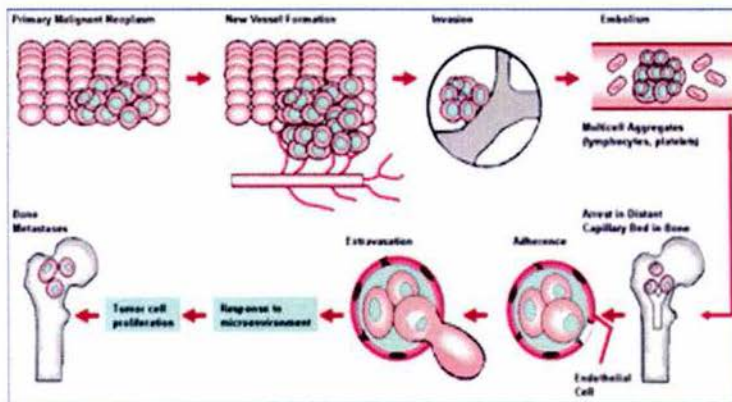


Figura 1. Varios pasos involucrados en la migración celular del tumor primario hacia el hueso. Cada uno de ellos involucra interacciones específicas entre las células tumorales y las células huésped; representando sitios específicos para potenciales tratamientos.

Por otra parte, factores quimiotácticos segregados por el propio tejido huésped, favorecen una "apetencia selectiva" de las células tumorales por determinados órganos. Esto explica el que algunos tumores como el carcinoma de próstata o mama tengan una especial "atracción" por el tejido óseo. Este conjunto de factores anatómicos y bioquímicos proporciona un "microambiente" adecuado para la colonización y desarrollo de las células tumorales.

Una vez en el hueso, su destrucción se produce por un doble mecanismo: el crecimiento del tumor y la activación de los osteoclastos. Las células tumorales aportan poco de forma directa en la reabsorción ósea, sin embargo, producen factores que estimulan el reclutamiento y la activación de los osteoclastos. Algunos de los factores involucrados en la reabsorción ósea mediada por los tumores son: interleukinas 1 y 6, colágeno tipo I, TGF- β (Transforming Growth Factor- β), TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) y osteocalcina ^(4,5,6).

Recientemente se ha descrito otra vía importante en la osteoclastogénesis: la vía RANKL/RANK/osteoprotegerina ⁽⁷⁾. RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b-Ligand), la producen los osteoblastos y los osteoclastos expresan RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b). RANKL estimula la diferenciación y activación de los osteoclastos. La osteoprotegerina es una sustancia que compite con RANK para su receptor RANKL y modula su efecto, disminuyendo la osteolisis y favoreciendo la formación ósea. Por el contrario la ausencia de osteoprotegerina aumenta la reabsorción ósea. Esta vía tendrá importante repercusión clínica, todavía en desarrollo, en el tratamiento de las metástasis óseas.

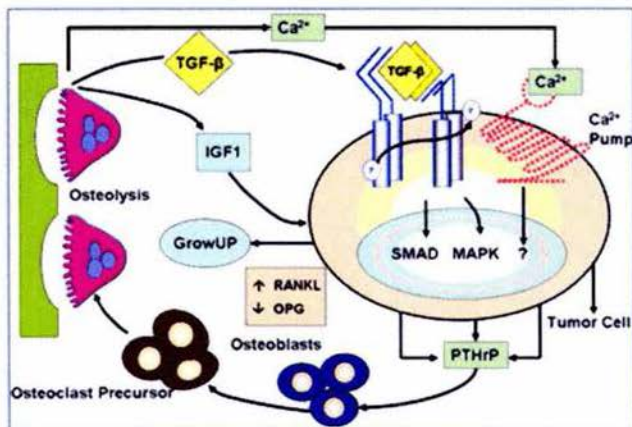


Figura 2. Metástasis óseas osteolíticas.

Otra sustancia importante en la fisiopatología de las metástasis óseas es la PTHrP (Parathyroid Hormone-Related Peptide). La PTHrP actúa sobre los receptores de la hormona paratiroidea (PTH) y estimula la reabsorción ósea, además de favorecer la reabsorción renal del calcio. Esta sustancia interviene en la hipercalcemia tumoral ⁽⁸⁾ y en la formación y mantenimiento de las metástasis óseas ⁽⁹⁾.

A diferencia de lo que sucede en el remodelado óseo normal, la reabsorción ósea que se produce en la enfermedad metastásica se acompaña de una formación de hueso compensatoria insuficiente, lo que deriva en una osteólisis progresiva con deterioro de las capacidades mecánicas del hueso y en último término fractura patológica.

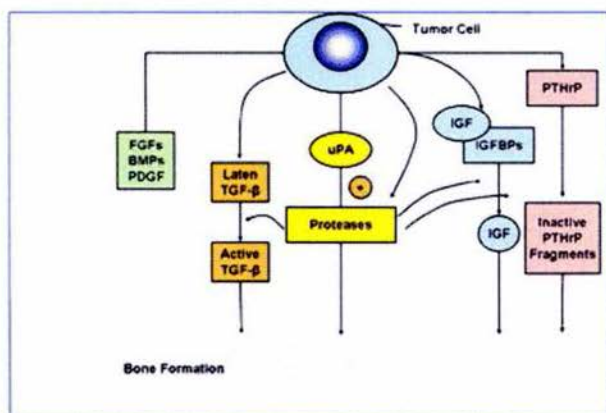


Figura 3. Metástasis óseas osteoblásticas.

INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD ÓSEA METASTÁSICA

La incidencia de las metástasis óseas es mayor en unos tumores en comparación con otros, como se muestra a continuación en la siguiente tabla.

TABLA 1. INCIDENCIA DE METÁSTASIS ÓSEAS A NIVEL MUNDIAL

Incidencia de Metástasis Óseas	
Neoplasia	Incidencia de Metástasis Óseas (%)
Mieloma Múltiple	70-95
Renal	20-25
Melanoma	14-45
Vejiga	40
Tiroideo	60
Pulmón	30-40
Mama	65-75
Próstata	65-75

Los tumores que con mayor frecuencia presentan metástasis a nivel óseo son el cáncer de próstata, mama, linfomas, pulmón, renal y tiroides.

El predominio de presentación de éstas en más del 85% es en el esqueleto axial, gracias a la vía de diseminación hematológica, pues la presencia de plexos venosos paravertebrales que, a través del flujo retrógrado, permiten la comunicación a nivel de cráneo (10%), cuello, parrilla costal (28%) y la columna vertebral (39%). Las metástasis en el esqueleto apendicular son menos frecuentes presentándose en solo un 10%; ya que requieren de la vía arterial y la comunicación entre las arterias nutricias del hueso con las arterias periostales.

A medida que avanza la edad de las personas, predomina la médula ósea roja en el esqueleto axial, lo cual explica por qué gran parte de las metástasis se inician en la médula ósea y se extienden más tarde al hueso cortical. ⁽¹⁰⁾

Huesos más susceptibles a metástasis

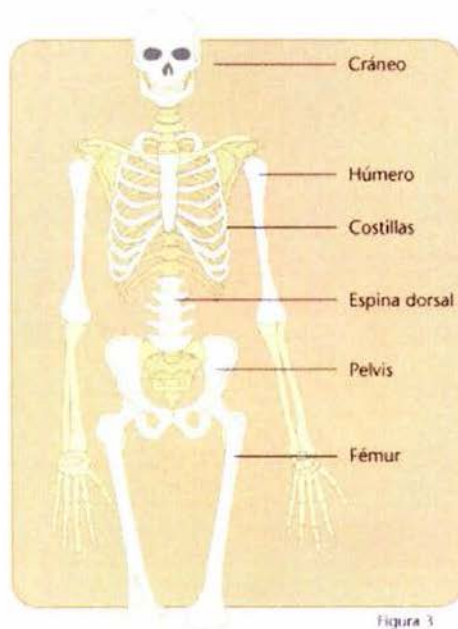


Figura 3. Localización más frecuente de las metástasis óseas.

UTILIDAD DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA METASTÁSICA

Una de las principales indicaciones de la gammagrafía ósea convencional realizada con derivados de difosfonatos como es el ^{99m}Tc -HDP (hidroxi-metilen difosfonato); es la búsqueda de metástasis debido a su alta sensibilidad (95%) para la detección de lesiones osteoblásticas en comparación con los estudios de radiología convencional, ya que ésta requiere de una pérdida del 30 al 50% de calcio para resultar positiva, en tanto que la gammagrafía no requiere más de un 5%, lo cual permite un adelanto en la detección de metástasis en un promedio de 4 a 6 meses, con un rango de 2 a 12 meses.

Sin embargo, la radiología convencional tiene una mayor sensibilidad en la detección de lesiones de tipo osteolítico, pues la gammagrafía tiende a detectar principalmente el componente osteoblástico. La gammagrafía ósea cuenta con una tasa de falsos negativos de solo 2 a 3% de los casos, comparada con la radiología cuyo porcentaje de falsos negativos puede alcanzar hasta el 50%.⁽¹¹⁾

Típicamente, el patrón gammagráfico de las metástasis óseas con ^{99m}Tc -HDP es la presencia de múltiples focos de actividad osteoblástica incrementada con una distribución irregular de predominio en el esqueleto axial. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada se debe tener en consideración la presencia de lesiones a nivel de la columna vertebral o de las extremidades ya que con frecuencia, la pérdida de la densidad ósea traen como consecuencia una mayor incidencia de patologías traumáticas y procesos degenerativos *per sé*. Esto hace que la gammagrafía ósea convencional pierda especificidad en cuanto al diagnóstico de lesiones metastásicas.

Otro patrón a mencionar es el denominado *superscan* que se define como actividad osteoblástica globalmente aumentada de carácter difuso en el esqueleto axial, la cual respeta cráneo y prácticamente no se visualizan las siluetas renales y vejiga. Esto se debe a la afectación ósea masiva y difusa, atrapando prácticamente todo el radiofármaco en el esqueleto, por lo que su eliminación por orina es mínima. Sin embargo, este patrón se puede presentar en pacientes con enfermedades metabólicas como es el hiperparatiroidismo, la enfermedad de Paget y la osteopatía pulmonar hipertrófica, entre otras.

Por último, las metástasis pueden presentarse como focos únicos de captación aumentada. De hecho, la invasión metastásica aparece como una lesión focal única hipercaptante (o caliente) en más o menos el 10% de los pacientes con cáncer, la cual en un 50% corresponde a metástasis; el 25% a traumatismo, en 10% a infección y en 5% a artritis u osteoartritis. Este tipo de lesión tiene un 60% de probabilidad de ser metastásica cuando se encuentra en esqueleto axial pero esa probabilidad disminuye a un 25% cuando está cerca de una articulación o de la unión osteocondral.⁽¹²⁾

Otra de las indicaciones de la gammagrafía ósea es el seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes que están recibiendo quimioterapia y/o radioterapia, evaluando la regresión, progresión o bien estatismo de las lesiones. Sin embargo, cuando se realiza un rastreo óseo dentro de las primeras 8 semanas del tratamiento, la lesión metastásica presenta un incremento en la actividad osteoblástica alrededor de ella, secundario a la regeneración del hueso, el cual dura un promedio de 2 a 3 meses, observando un patrón en la gammagrafía de "signo de la flama" si se realiza en este tiempo, dando la falsa idea de observar progresión de la lesión cuando en realidad puede ocurrir lo contrario.

En resumen, existen algunos patrones gammagráficos que por sus características sugieren con alta probabilidad metástasis óseas, mientras que en otros casos, como en las lesiones únicas o la presencia de lesiones únicamente en la columna vertebral, los hallazgos son más inespecíficos disminuyendo la especificidad en el diagnóstico y en este caso es necesaria la correlación radiológica o la realización de gammagramas utilizando marcadores tumorales para confirmar el diagnóstico.

Esto último ha traído como resultado la utilización de diversos radiofármacos que se localizan en procesos tumorales con el fin de optimizar la especificidad del rastreo óseo y con ello, apoyar al diagnóstico clínico.

Entre los que se más se han utilizado están el cloruro de Talio ^{201}Tl y con mayor auge: los isonitritos como es el caso del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Metoxi-isobutil-isonitrilo), debido a su alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, existe dificultad para valorar la captación en tumores localizados en la región de la pelvis y la columna dorsolumbar debido a la gran actividad presente en el área gastrointestinal con ambos radiofármacos, debido a la vía de eliminación intestinal. Así mismo, la gran captación cardiaca por ambos puede dificultar la valoración de ciertos tumores intratorácicos. ^(13,14)

Por otra parte, existe otro marcador tumoral: el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DMSA V ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido dimercaptosuccínico pentavalente) ^(15,16), el cual se ha visto que participa en procesos metabólicos de células en división y en el proceso de maduración de osteocitos. Aunque el mecanismo de captación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DMSA V aún no se encuentra totalmente esclarecido, estudios de Hirano et al, sugieren que está relacionado con la similitud de éste con las moléculas de ion fosfato (Pi). ^(17,18,19)

Gracias a sus características físicas, este radiofármaco puede ser de gran utilidad en la valoración de lesiones metastásicas a nivel óseo ^(20,21), y en comparación con los arriba mencionados, no presenta eliminación por vía intestinal, lo que permitiría una mejor visualización de las lesiones a nivel de pelvis, columna y tórax. Por otro lado, la dosis de radiación absorbida a cuerpo es todavía menor que el ^{201}Tl y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI. ^(22,23)

A pesar de que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI se considera altamente específico es importante encontrar nuevos marcadores tumorales que mejoren el diagnóstico clínico, proporcionen menor radiación al paciente y sean de fácil adquisición. ⁽²⁴⁾

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo fue determinar la utilidad del gammagrama corporal con ^{99m}Tc - DMSA V, para el diagnóstico de lesiones óseas secundarias a metástasis en comparación con el gammagrama óseo realizado con derivados de difosfonatos como es el ^{99m}Tc -HDP, en pacientes del hospital de Especialidades del CMN La Raza, así como estimar la sensibilidad y la especificidad de la gammagrafía con dicho marcador tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades UMAE "Dr. Antonio Fraga Mouret", del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, región norte, con pacientes referidos al servicio para realización de gammagrama óseo.

Se diseñó un estudio observacional, analítico, transversal y ciego, bajo los siguientes criterios de inclusión: pacientes afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), mayores de 18 años, de cualquier sexo, con consentimiento previo a participar en el estudio, se formaron tres grupos de estudio: 1) individuos sanos, 2) pacientes con diagnóstico de afección al sistema osteoarticular (de tipo inflamatorio, traumático o infeccioso en el momento del estudio), los cuales se consideraron como falsos positivos y 3) pacientes con diagnóstico de enfermedad ósea metastásica.

Se excluyeron a pacientes embarazadas, pacientes con cáncer en mal estado general (Karnofsky menor a 50) y todos los pacientes que tuvieron lesiones únicas en el rastreo óseo que no se pudieron correlacionar por tomografía axial computarizada.

Los rastreos se llevaron a cabo en una gammacámara marca E-CAM (Siemens Medical Systems, Inc. Nuclear Medicine Group, Hoffman Status, IL, United States of America) con dos detectores, equipada con colimadores para baja energía, huecos paralelos, todos los propósitos (LEAP) a un ángulo de 180° , en proyección anterior y posterior, a una velocidad de 12 cm/min, matriz de 256 x 1024, con una ventana de energía de 140 keV.

- **Realización del gammagrama óseo con ^{99m}Tc -HDP.**

A cada paciente se le realizó un primer rastreo de cuerpo entero a las 3 horas posteriores de inyectar por vía intravenosa en la región ante cubital del antebrazo o bien, en la región palmar de la mano; una dosis de 740 MBq (20 mCi) de ^{99m}Tc - HDP (metileno difosfonato), bajo estricta hidratación de por lo menos un litro de agua; para una adecuada biodistribución del radiofármaco. El estudio se adquirió previa micción y retiro de objetos metálicos, así como de prótesis mamaria en caso necesario. La velocidad a la que se adquirió el rastreo fue de 12cm/min en proyección anterior y posterior, tomando imágenes estáticas regionales según fuera el caso.

- **Realización del gammagrama con ^{99m}Tc -DMSA V.**

Posteriormente, se adquirió el rastreo con el marcador tumoral, por lo menos dentro de las siguientes 72 hrs. de haber realizado el rastreo óseo convencional; con una dosis de 1110 MBq (30 mCi), administrada intravenosamente.

El estudio se llevó a cabo a las 3 y 24 horas postinyección. La velocidad del rastreo fue de 12 cm/min en proyección anterior y posterior, bajo las mismas condiciones que el gammagrama óseo; correlacionando las imágenes estáticas del rastreo óseo si se realizaron para ese paciente.

- **Correlación de las lesiones en ambos estudios.**

Se analizaron conjuntamente los rastreos con ^{99m}Tc -HDP y ambos estudios con ^{99m}Tc -DMSA V, con el fin de determinar la capacidad del segundo estudio para concentrarse en las lesiones óseas observadas en el gammagrama óseo.

Las lesiones óseas para ambos estudios se definieron como los sitios de captación anormalmente incrementada en relación con el tejido contralateral sano; o bien, con el resto de las estructuras óseas.

Posteriormente, se realizó un conteo total de las lesiones a nivel corporal, así como por localización en el hueso.

- **Cálculo de los índices de captación.**

De los rastreos obtenidos se trazaron áreas de interés para determinar los índices de captación de: tejido sano vs. tejido sano (en individuos sanos) y de lesión vs. tejido sano (en pacientes con afección al sistema óseo). Así mismo, se determinó la sensibilidad y especificidad del estudio con el marcador tumoral. A todos los pacientes se les realizó un estudio de imagenología complementaria: Radiología convencional, Serie Ósea Metastásica y/o Tomografía Axial Computarizada (TAC); con el objeto de correlacionar la información obtenida en los gammagramas y obtener un diagnóstico más certero; especialmente para los casos de los gammagramas óseos equívocos.

En las lesiones en que no se pudo determinar su etiología por TAC, se agregó la toma de biopsia de hueso sobre el área en cuestión para confirmación del diagnóstico.

- **Análisis de datos:**

Los resultados obtenidos del conteo de las lesiones se analizaron por medio de la prueba de t de Student, mientras que para la determinación de los índices de captación se aplicaron pruebas no paramétricas; Kruskal-Wallis para evaluar la varianza entre los grupos, seguida de pruebas post-hoc como la prueba de U de Mann-Whitney y prueba de Dunn's. Otros cálculos se realizaron con la prueba de chi cuadrada.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 25 pacientes y de acuerdo con los criterios de inclusión se analizaron 19; de los cuales, 13 correspondieron al sexo femenino (68%) y 6 al sexo masculino (32%); con una edad promedio de 51.6 años (SD +/- 16.7 años). Gráficos 1 y 2.

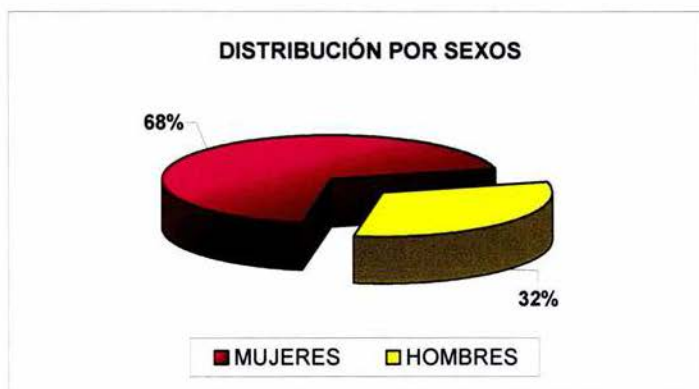


Gráfico 1. Distribución de los pacientes por sexos.

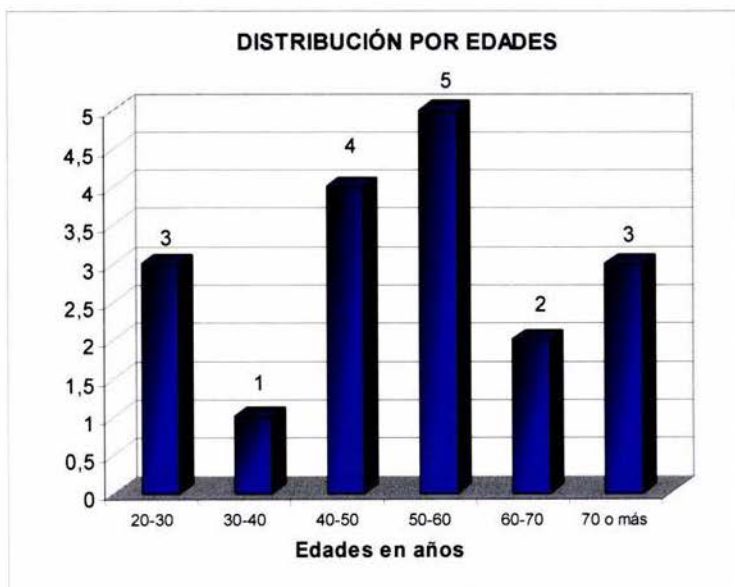


Gráfico 2. Distribución de pacientes por edades.

El número total de pacientes que se estudiaron por grupo fue de: 3 individuos sanos; 5 pacientes con afección ósea diferente de cáncer (2 pacientes con osteomielitis, 1 paciente con calcificación de la bursa del hombro derecho post-traumática, 1 paciente con fractura de rótula izquierda y 1 paciente con antecedente de contusión en el hemitórax derecho reciente) y 11 pacientes con antecedente de cáncer (9 pacientes con carcinoma mamario y un paciente con carcinoma prostático y un paciente con mieloma múltiple). Ver Gráfico 3.

GRUPOS DE ESTUDIO

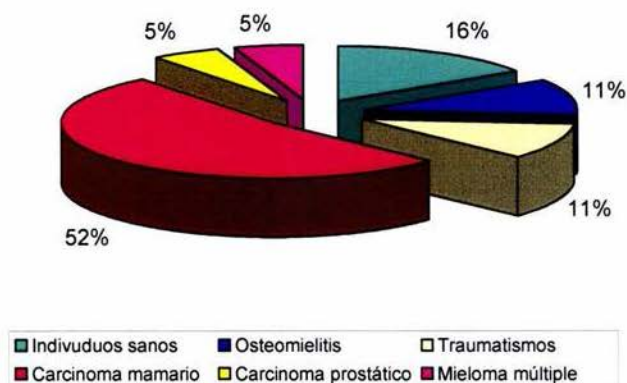
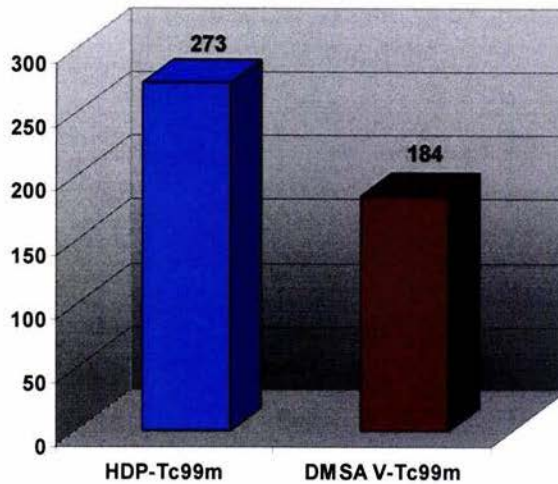


Gráfico 3. Grupos de estudio.

Así mismo, se evaluaron las lesiones por sitio de afección para ambos estudios, con un total de 273 lesiones en el estudio con $^{99m}\text{Tc-HDP}$ y de 184 lesiones con $^{99m}\text{Tc-DMSA V}$. Ver Gráfico 4.

NÚMERO DE LESIONES POR TIPO DE ESTUDIO



t de Student = 0,644 p = 0,555 n.s.

Gráfico 4. Número de lesiones por tipo de estudio.

NÚMERO DE LESIONES POR REGIONES

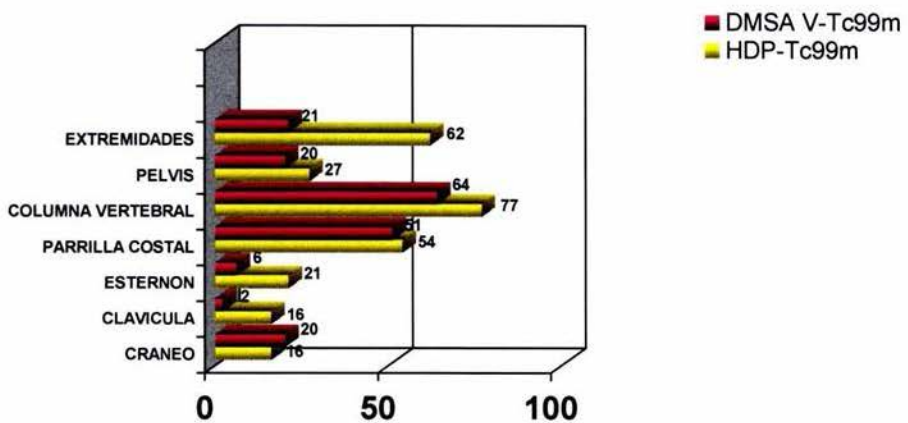
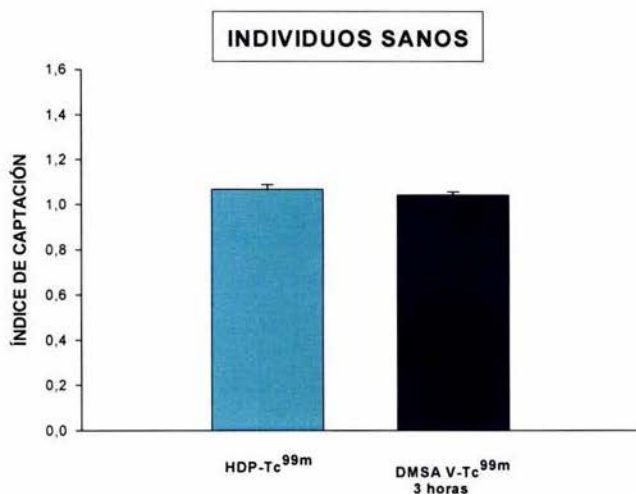


Gráfico 5. Número de lesiones óseas por regiones.

TABLA 2. RESULTADOS

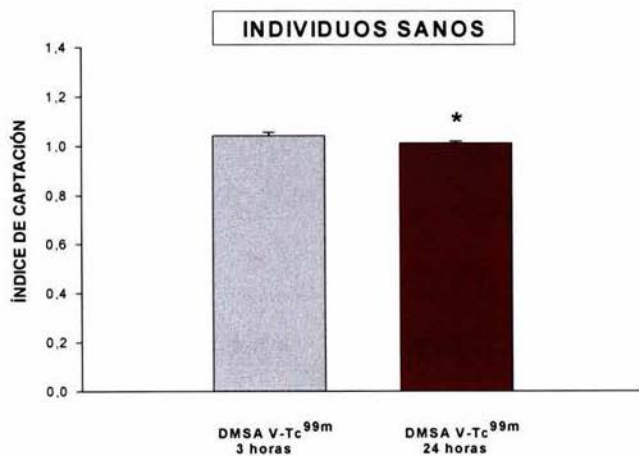
PACIENTE	DIAGNÓSTICO	NO. LESIONES ^{99m} Tc- HDP	NO. LESIONES ^{99m} Tc- DMSA V
1	Individuo sano.	0	0
2	Individuo sano.	0	0
3	Individuo sano.	0	0
4	Osteomielitis periprotésica.	16	16
5	Osteomielitis en órbita izq.	12	4
6	Postquirúrgico. Fractura de rótula izquierda.	14	3
7	Calcificación de la bursa del hombro derecho.	14	2
8	Contusión en hemitórax derecho.	17	1
9	Ca. de mama derecha.	19	12
10	Ca. de mama derecha.	8	4
11	Ca. de mama derecha.	10	9
12	Ca. de mama izquierda ductal infiltrante mucinoso.	24	16
13	Ca. de mama izquierdo ductal infiltrante.	12	1
14	Ca de mama izq. ductal infiltrante.	5	1
15	Ca. Próstata.	6	2
16	Ca. de mama izq. Ductal infiltr. (con recidiva en mama derecha de 7x7 cm)	19	19
17	Ca mama.	31	30
18	Ca. mama.	49	56
19	Mieloma múltiple.	17	8
TOTAL		273	184

En la gráfica 6 se muestra la comparación de los índices de captación obtenidos en el rastreo con ^{99m}Tc -HDP con el ^{99m}Tc -DMSA V, adquiridos a las 3 horas; en individuos sanos. Como lo demuestra el análisis estadístico, no hubo diferencias entre ambos grupos.



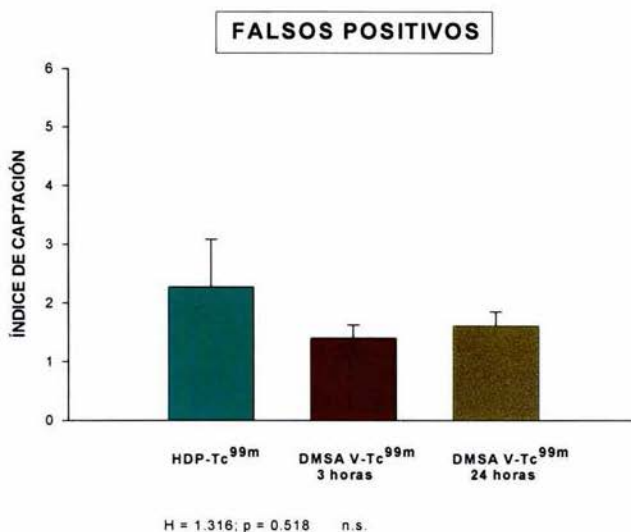
Prueba de Mann-Whitney; n.s.

En la gráfica 7 se muestran los índices de captación obtenidos entre los rastreos de ^{99m}Tc -DMSA V adquiridos a las 3 y 24 horas respectivamente, en individuos sanos. La prueba de U de Mann Whitney encontró diferencias entre ambos grupos, siendo mayor el índice de captación en el grupo de 24 horas.

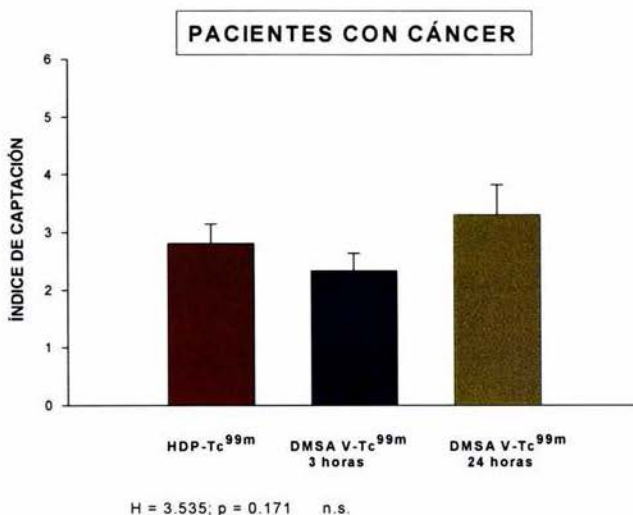


* $p < 0.05$. Prueba de Mann-Whitney

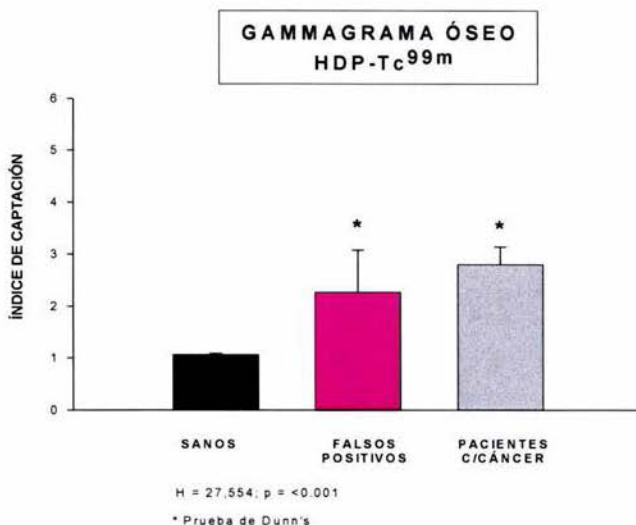
En la figura 8 se pueden comparar los índices de captación entre el gammagrama óseo y el rastreo corporal con el marcador tumoral de 3 y 24 horas, en pacientes con alteraciones óseas no debidas a cáncer; sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.



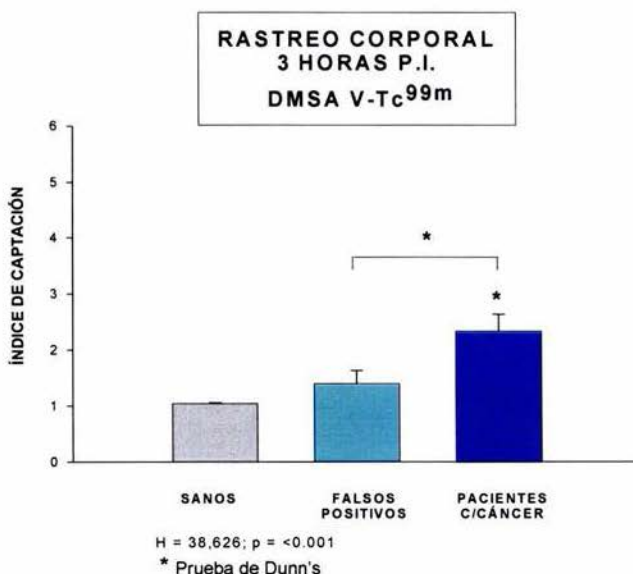
En la figura 9 se observa que en ninguno de los grupos estudiados existen diferencias estadísticas en los índices de captación, ya que la prueba de Kruskal-Wallis así lo demuestra.



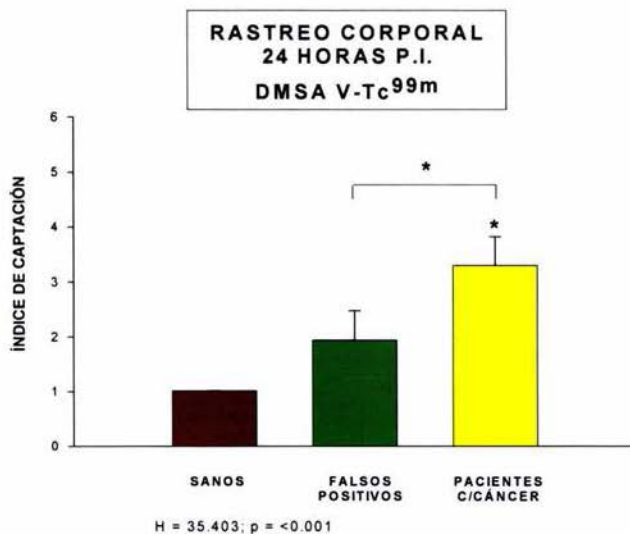
En la gráfica 10 se muestra la relación entre los índices de captación del gammagrama adquirido con ^{99m}Tc -HDP en los tres grupos estudiados. Tanto los falsos positivos como los pacientes con cáncer mostraron altos índices de captación del radiofármaco en comparación con el grupo de individuos sanos.



El gráfico 11 muestra los índices de captación de ^{99m}Tc -DMSA V, a las 3 horas, en los tres grupos de estudio. La prueba post-hoc de Dunn's mostró diferencias estadísticas entre el grupo control y el de pacientes con cáncer. Este grupo a la vez fue diferente respecto al grupo de falsos positivos.



En la figura 12 se muestran los índices de captación de ^{99m}Tc -DMSA V a las 24 horas de postinyección, para los tres grupos de estudio. Se obtuvieron diferencias estadísticas entre el grupo de pacientes con cáncer y el control. Igual que en el caso anterior, también hubo diferencias entre el grupo con lesiones tumorales y los pacientes con cáncer.



DISCUSIÓN

Una de las principales causas de morbimortalidad en la población mundial es debida a patologías tumorales, siendo la población femenina la mayormente afectada. El cáncer de mama ocupa el segundo lugar de incidencia, especialmente en la raza blanca. Por otra parte, la tasa de detección aumenta cada año gracias a la implementación de la autodetección y el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos de imagenología.

Acorde con la literatura revisada ^(2,5,12,19), el mayor número de pacientes que llegan al servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", del Centro Médico Nacional, La Raza del IMSS; para solicitar un gammagrama óseo con el fin de diagnosticar metástasis óseas, lo abarca el sexo femenino con antecedente de carcinoma mamario.

En este estudio, de los 25 pacientes que se incluyeron en el protocolo, se excluyeron 6 pacientes que no reunieron los criterios de inclusión. La mayor proporción de los pacientes fueron mujeres con cáncer de mama.

Los resultados derivados del gammagrama con ^{99m}Tc-HDP mostraron una sensibilidad del 95%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo del 60%, valor predictivo negativo del 99%, con una exactitud de 92% y prevalencia de 3.16.

El rastreo corporal con ^{99m}Tc-DMSA V mostró una sensibilidad del 92%, especificidad del 97%, valor predictivo positivo del 58%, valor predictivo negativo del 99%, exactitud 97% y prevalencia 3.26.

Al analizar los índices de captación entre los dos tipos de estudio, no se obtuvieron diferencias significativas al comparar el grupo de falsos positivos con el de lesiones tumorales para el ^{99m}Tc-HDP; a diferencia del gammagrama con ^{99m}Tc-DMSA V, que sí presentó diferencias estadísticamente significativas tanto en el rastreo de 3 como en el rastreo a las 24 horas. Es importante mencionar que esta diferencia fue más marcada en este último grupo de estudio. Estos hallazgos correlacionan con estudios realizados por otros autores como Yuksel D y cols, Lam A, y cols. ^(20,21) y apoyan la idea de que esta estrategia pudiera representar un diagnóstico diferencial entre las dos entidades patológicas.

Cabe mencionar que el gammagrama con ^{99m}Tc-DMSA V de tres pacientes con metástasis francas reportadas en el gammagrama óseo, permitió visualizar otras lesiones a nivel óseo así como en tejidos blandos, específicamente en mama (casos reportados como recidivas tumorales). En este sentido, Kashyap y cols. han evaluado la utilidad del gammagrama con ^{99m}Tc-DMSA V para la detección y valoración de la respuesta terapéutica del cáncer primario de mama.

Estos autores reportaron que existe una correlación entre los resultados obtenidos con ^{99m}Tc -DMSA V y los resultados provenientes de la gammagrafía mamaria con ^{99m}Tc -MIBI. Es importante señalar que para este último se han encontrado sensibilidades de 87 a 91 % y especificidades de 81 a 93 % en la evaluación de tumores palpables ^(14,19,22,24).

Estas evidencias permiten considerar al gammagrama con el ^{99m}Tc -DMSA V como una prueba diagnóstica útil para la valoración de metástasis óseas en casos de rastreos óseos equívocos.

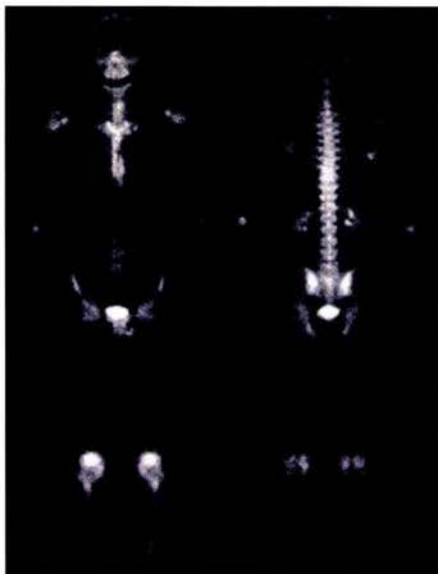
CONCLUSIONES

- 1.- Existe diferencia estadísticamente significativa en el gammagrama con ^{99m}Tc -HDP en el índice de captación a nivel de tejido sano contra las lesiones óseas; tanto en los casos falsos positivos como en la patología metastásica.
- 2.- Los índices de captación en el gammagrama realizado con ^{99m}Tc -DMSA V mostraron ser significativamente diferentes a los del rastreo óseo bajo las siguientes condiciones; en las patologías no tumorales vs. tejido sano, en tejido tumoral vs. sano y en el tejido patológico no tumoral vs. tejido tumoral.
- 3.- Ambos estudios cuentan con una alta sensibilidad (>90%), pero el ^{99m}Tc -DMSA V presentó mejor especificidad y valor predictivo negativo.
- 4.- En casos de rastreos equívocos, el estudio con el marcador tumoral puede ser una herramienta alternativa y/o complementaria al gammagrama óseo ya que incrementa la especificidad del rastreo óseo.
- 5.- Es importante señalar que hace falta incrementar el número de casos estudiados con el fin de disminuir la dispersión de los datos y de este modo definir con mayor precisión las diferencias estadísticas obtenidas.

CASO CLÍNICO No. 1

Masculino de 41 años, aparentemente sano, sin alteraciones a nivel osteoarticular. Se observa adecuada captación por ambos radiofármacos, sin zonas anormales de captación.

Rastreo con ^{99m}Tc -HDP (740 MBq, 3 hrs)



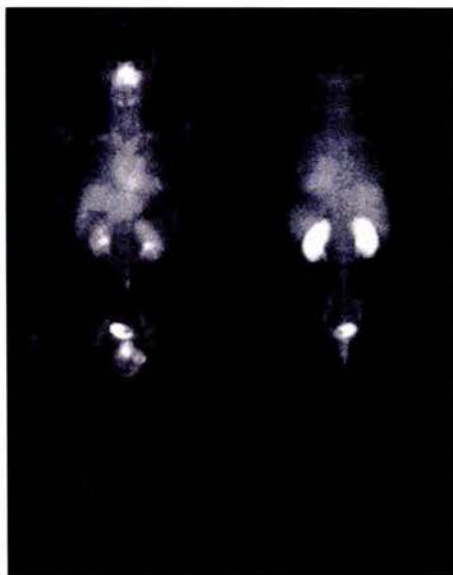
Se observa una adecuada biodistribución del radiofármaco con incremento normal de la concentración del ^{99m}Tc -HDP a nivel de las articulaciones acromioclaviculares, esternoclaviculares, codos y rodillas.

Con adecuada eliminación por vejiga. Existe cierta pieloclectasia de manera bilateral.

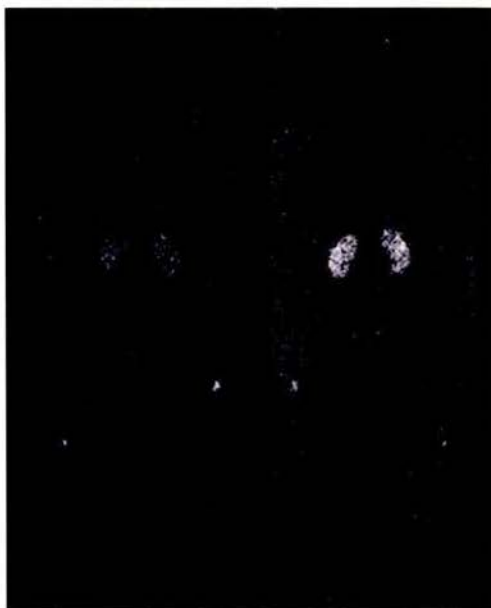
Rastreo con ^{99m}Tc -DMSA V (1110 MBq, 3 hrs)

Se observa incremento anormal de la concentración del ^{99m}Tc -DMSA V a nivel de la mucosa nasofaríngea (por inicio de cuadro gripal), con una adecuada biodistribución del radiofármaco en el resto del cuerpo; observando pool sanguíneo (grandes vasos y silueta cardíaca), hígado, siluetas renales y adecuada eliminación por vejiga.

Existe cierta pieloclectasia de manera bilateral.



Rastreo con ^{99m}Tc -DMSA V (24 hrs.)

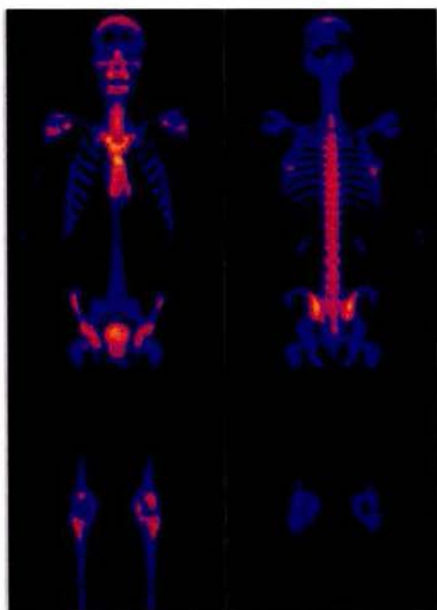


En el rastreo tardío, únicamente se visualizan las siluetas renales. Nótese que solo se aprecia un esbozo de la silueta corporal, sin zonas anormales de concentración.

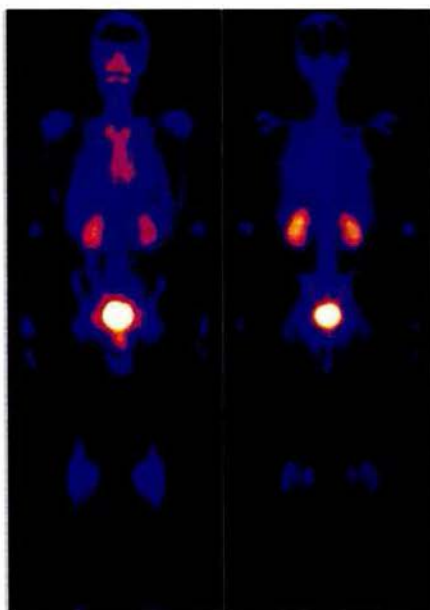
CASO CLÍNICO No. 2

Masculino de 25 años, sin antecedentes de patología osteoarticular. Aparentemente sano. Existe adecuada captación del radiofármaco en los dos estudios, sin presentar zonas anormales de captación.

Rastreo con ^{99m}Tc -HDP (740 MBq, 3 hrs)

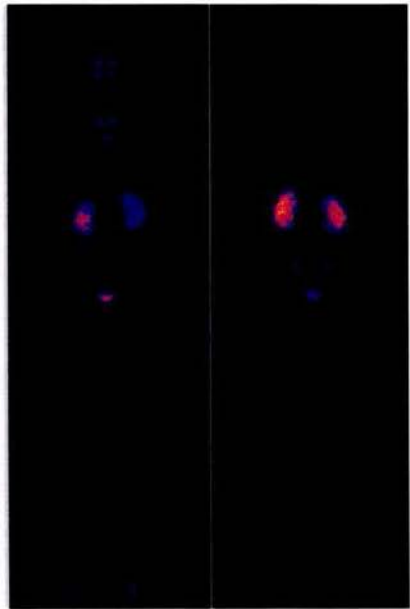


Rastreo con ^{99m}Tc -DMSA V (1110 MBq, 3 hrs)



Nótese que en este caso el gammagrama de 24 horas con ^{99m}Tc -DMSA V, aún se aprecia captación del radiotrazador por estructuras óseas, pero sin visualizar zonas anormales de focalización.

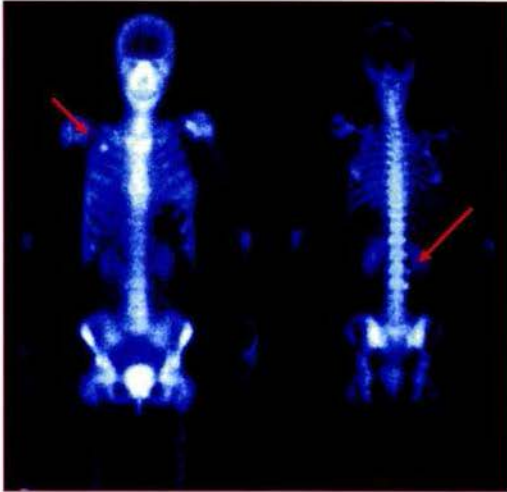
Se observan las siluetas renales de características morfológicas normales, con eliminación por vejiga.



CASO CLÍNICO No. 3

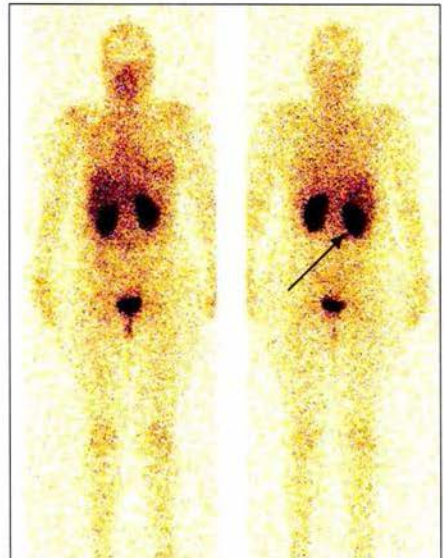
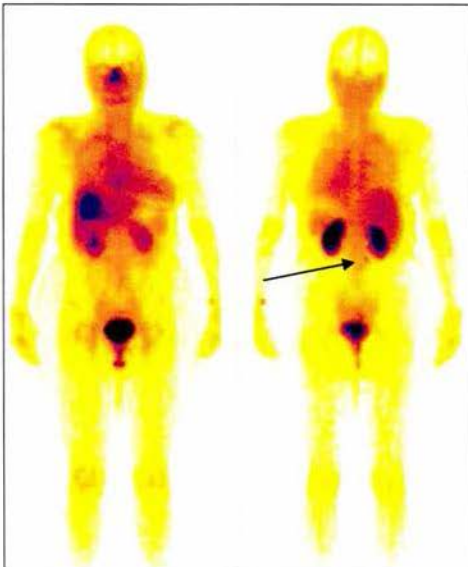
Femenino de 54 años con antecedente de haber sufrido contusión en hemitórax derecho y patología degenerativa en columna lumbar.

Rastreo con $^{99m}\text{Tc-HDP}$ (3 hrs.)



Se observan tres zonas de concentración anormal en el rastreo óseo con $^{99m}\text{Tc-HDP}$: en el 2º arco costal derecho en su segmento anterior y en los procesos transversos derechos de los cuerpos vertebrales de L2 Y L3.

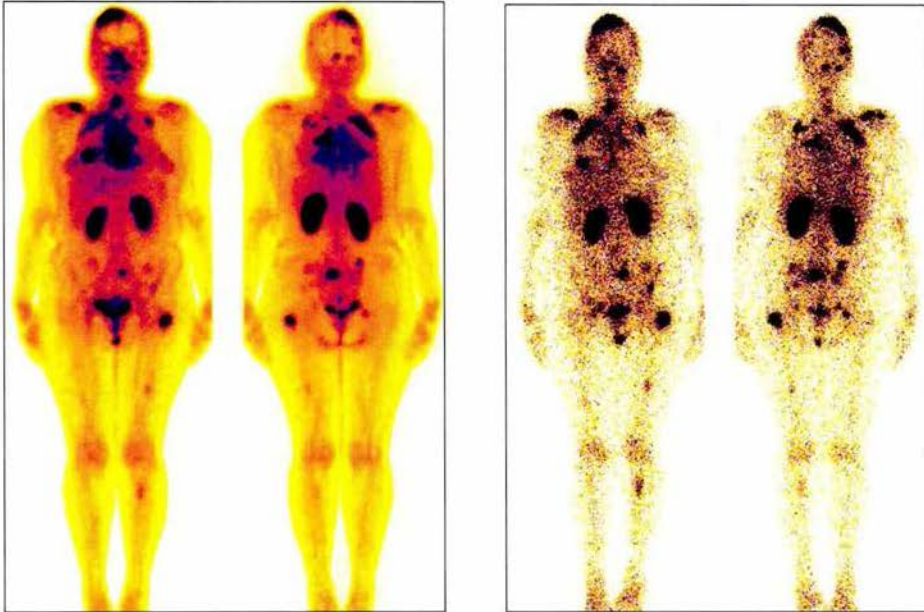
Rastreos corporales con $^{99m}\text{Tc-DMSA V}$ (3 y 24 hrs.)



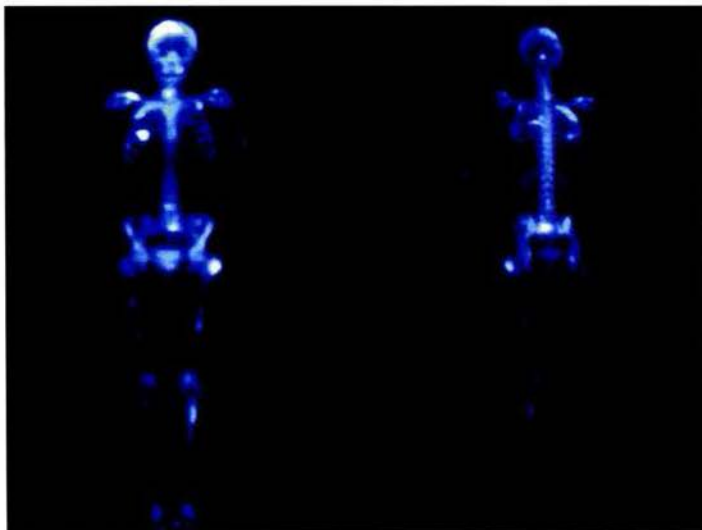
En ambos estudios con $^{99m}\text{Tc-DMSA V}$ se aprecia únicamente una zona de captación anormal a nivel del cuerpo transversal derecho de L3, correspondiente con patología degenerativa; el resto de las zonas que se observan en el gammagrama óseo no se visualizan con el marcador tumoral.

CASO CLÍNICO No. 4

Femenino de 56 años, con antecedente de mastopatía fibroquística mamaria y bocio multinodular durante 14 años, presenta exostosis en cráneo en la región frontoparietal derecha. Se realiza gammagrama óseo evidenciando múltiples lesiones óseas, compatibles con probable carcinoma mamario, corroborándose el diagnóstico mediante biopsia de hueso a nivel frontal.



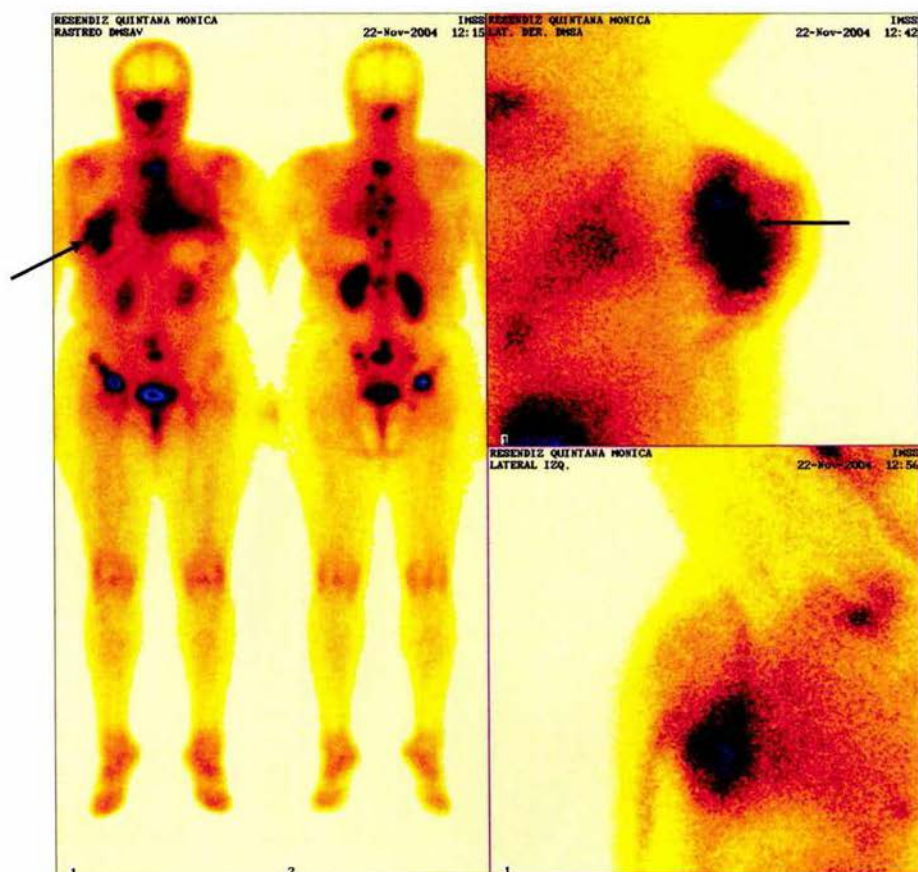
Los rastreos con el marcador tumoral muestran múltiples lesiones en todo el sistema esquelético, correlacionándolas con el gammagrama óseo.



CASO CLÍNICO No. 5

Femenino de 39 años con antecedentes de Carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda, manejada con mastectomía radical en el año 2004, iniciando quimioterapia adyuvante. Presenta múltiples metástasis óseas registradas tanto en el gammagrama óseo como en la serie ósea metastásica.

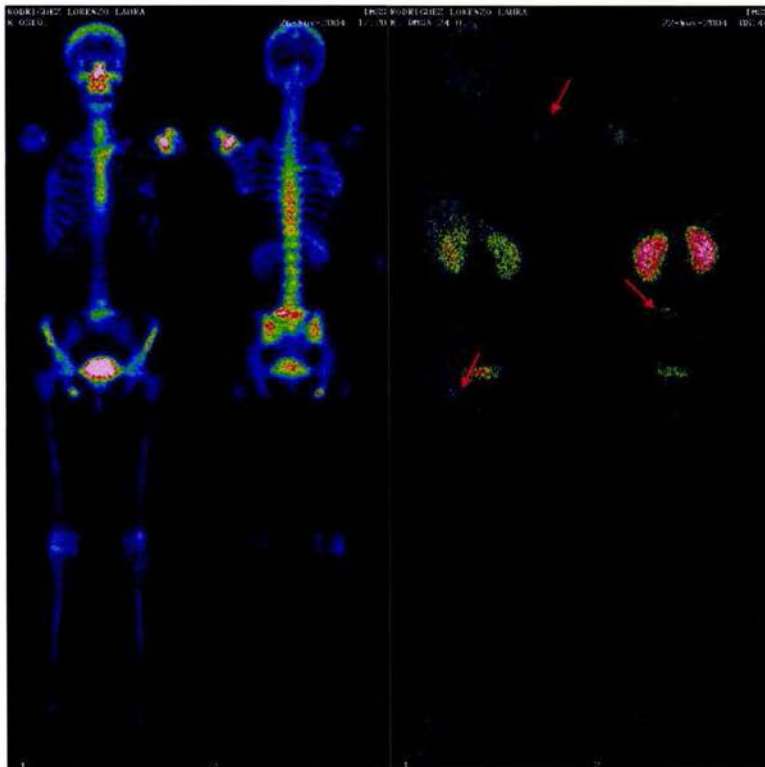
Al realizar el rastreo con el ^{99m}Tc -DMSA V, se observa correlación con el estudio previo, encontrando una zona de concentración anormal en los tejidos blandos de la mama derecha, corroborando el diagnóstico posteriormente con la presencia de recidiva tumoral de tamaño de 7 x 7 cm.



**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

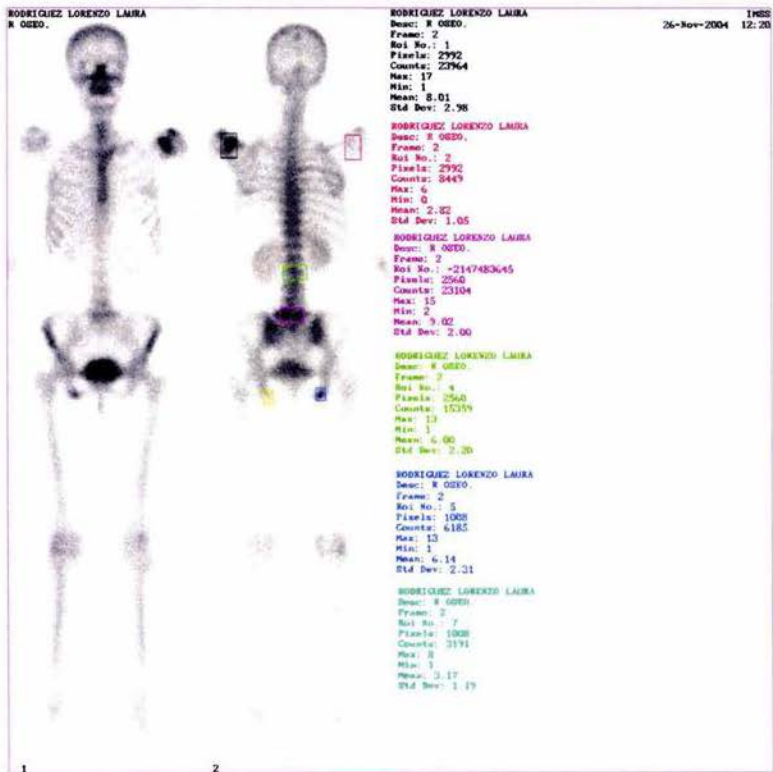
CASO CLÍNICO No. 6

Femenino de 52 años de edad, con diagnóstico de carcinoma lobulillar en mama derecha, EC IIIB. Manejada con tumorectomía en 1989. Recibe actualmente quimioterapia a base de Tamoxifeno y Zometa desde noviembre del 2003 además de radioterapia (última sesión en mayo 2004). El gammagrama óseo y la serie ósea metastásica son positivos para metástasis.



El gammagrama óseo (izquierda) presenta lesiones a nivel del ángulo superoexterno de la escápula izquierda, y tercio externo de la clavícula ipsilateral, así como en el cuerpo vertebral de L5e isquion derecho, mismas que correlacionan con el rastreo con el marcador tumoral (derecha) de 24 horas p.i.

Imágenes que demuestran la determinación de los índices de captación por medio de regiones de interés (ROI'S) de algunas lesiones metastásicas vs. Tejido aparentemente sano, para ambos estudios.



Correlación de ROIS para determinación de índices de captación en el estudio con ^{99m}Tc -DMSA V de 24 horas.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swanson K, Pritchard D, Sim F. 'Surgical treatment of metastatic disease of the fémur'. J Am Acad Orthop Surg 2000;8:56-65.
2. Habermann E, López R. 'Metastatic disease of bone and treatment of pathological fractures'. Orthop Clin North Am 1989;20:469-86.
3. Caceres E, Ruiz A, Del Pozo P, García A, Pomerol L. 'Diagnóstico y tratamiento de los tumores del raquis'. En: Actualizaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología 3. Barcelona, 2002, Edit. Masson SA; p.p. 215-32.
4. O'Keefe R, Terek R. 'Oncología musculoesquelética'. En: Orthopaedic Knowledge Update 6. Barcelona, 2000, Medical Trend SL; p.p. 23-51.
5. Brown H, Healey J. 'Metastatic cancer to the bone'. En: Cancer. Principles and practice of oncology. Philadelphia, Editores. Lippincott Williams.
6. Ranatharathorn V, Powers W, Temple H. 'Palliation of bone metastases'. En: Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia, 2004, Edit. Lippincott Williams and Wilkins; p.p. 2385-404.
7. Hortobagyi G. 'Novel approaches to the management of bone metastases'. Semin Oncol 2003; 30: 161-6.
8. Rankin W, Grill V, Martin T. 'Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia'. Cancer 1997;80:1564-71.
9. Guise T. 'Parathyroid hormone-related protein and bone metastases'. Cancer 1997; 80: 1572-80.
10. Lovera C, Guzmán G, Bautista J., et al. 'Gammagrafía ósea en el estudio de la patología ósea tumoral'. En: Medicina Nuclear aplicaciones clínicas. Barcelona, 2003, Masson; 6. p.p 341-47.
11. Pichardo P. y Romero M.A. 'Sistema óseo'. En: Medicina Nuclear en la clínica oncológica. México, 1999. McGraw-Hill Interamericana;15. p.p 229-49.
12. Charron M, Brown M. 'Primary and metastatic bone disease' En: Diagnostic Nuclear Medicine. Lippincott Williams and Wilkins. 4th edition, 2003;20:421-25.

13. Ernest K J, Ralph McCready, Jan S, et al. 'The mechanism of accumulation of tumor- localising radiopharmaceuticals'. Eur J Nucl Med 1998;25:227-305.
14. Pérez M J, Rodríguez L, Meroño E, et al. 'Aplicación del ^{99m}Tc-MIBI en oncología'. Rev. Esp Med Nuclear 1994;13:4-16.
15. Mojiminiyi O, Udelsman R, Soper N. Et al. 'Pentavalent Tc99m DMSA Scintigraphy- Prospective evaluation of its role in the managment of patients with medullary carcinoma of the thyroid'. Clin Nucl Med 1991;16:259-62.
16. Hirano T, Tomiyoshi K, Zhang Y, et al. 'Preparation and clinical evaluation of technetium-99m dimercaptosuccinic acid for tumor scintigraphy'. Eur J Nucl Med 1994;1:82-85.
17. Hirano T, Otake H, Yoshida I, et al. 'Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent technetium-99m-DMSA'. J Nucl Med 1995;36:202-07.
18. Arteaga de Murphy C. El Tecnecio en la Medicina Nuclear. Sociedad de Med. Nuclear. 1989:133- 37.
19. Kashyap R, Babear A, Sahai I, et al. 'Tc-99m(V) DMSA imaging. A new approach to studying metastases from breast carcinoma'. Clin Nucl Med 1992;17:119-122.
20. Yuksel D, Ilgan S, Arslan N, et al. 'The role of Tc-99m (V) DMSA scintigraphy inthe evaluation of superscan on bone scintigraphy'. Clin Nucl Med 2000;25:193-6.
21. Lam A, Kettle A, O'Doherty M, et al. 'Pentavalent ⁹⁹Tc^m-DMSA imaging in patients with bone metastases. Nucl Med Commun 1997;18:907-14.

22. Denoyer D, Perek N, Le Jeune N, et al. 'Evidence that $^{99m}\text{Tc}(\text{V})$ -DMSA uptake is mediated by NaPi cotransporter type III tumor cell lines'. *Eur J Nucl Mol. Imaging* 2004;31:77-84.
23. Basu S, Fair N, Awasare S, et al. ' $^{99}\text{Tc}(\text{m})(\text{V})$ DMSA scintigraphy in skeletal metastases and superscans arising from various malignancies: diagnosis, treatment monitoring and therapeutic implications'. *Br J Radiol.* 2004 Apr;77:347-61.
24. Seifert S, Syhre R, Spies H, Johannsen B. 'Novel tumortropic ester derivatives of $^{99m}\text{Tc}(\text{V})$ mesodimercapto succinic acid with low affinity for bone tissue'. *Nucl Med Commun.* 2003 Nov; 24:1175-83.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente _____
No. de afiliación _____ Clínica de Adscripción: _____
Edad _____ Sexo _____
Domicilio: _____
Teléfono (s): _____

Diagnóstico de envío: _____

Motivo por el cual se le solicita realizar el gammagrama óseo:

¿Ha tenido cirugías previas?: Sí, ¿cuáles?

¿Ha recibido quimioterapia y/o radioterapia?

Fecha de las últimas

- a) Quimioterapia: _____
b) Radioterapia: _____

¿Padece de algún problema a nivel de huesos o articulaciones, cuál (es)?

¿Ha sufrido algún golpe fuerte o fractura en el último año? ¿ en donde?

¿Ha padecido de infecciones a nivel de las articulaciones y/o huesos?

¿Recibió tratamiento, por cuánto tiempo?

¿Cuenta con estudios de imagenología (radiografías, tomografía, resonancia magnética)? ¿Cuáles?
