



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

“SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE $^{67}\text{GALIO}$ -CITRATO
COMPARADO CON $^{99\text{m}}\text{TC}$ -MEBROFENINA REALIZADO EN
PACIENTES CON SOSPECHA DE HEPATOCARCINOMA
EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA NUCLEAR

PRESENTA

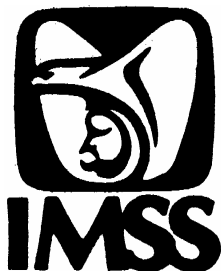
DRA. VERÓNICA MAY RODRÍGUEZ

ASESORES:

DRA. IMELDA BARRIOS VEGA

DRA. NAYELI ORTIZ OLVERA

Folio: R-2010-3601-79



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

I. TÍTULO

Sensibilidad y especificidad de citrato de ^{67}Ga comparado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenina realizado en pacientes con sospecha de Hepatocarcinoma celular.

II.- AUTOR:

Verónica May Rodríguez¹

Residente de 3º año de Medicina Nuclear. Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESORES:

Dra. Imelda Barrios-Vega²

Medico adscrito al servicio de medicina nuclear. Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Nayeli Ortiz Olvera²

Gastroenteróloga. Maestría en investigación clínica. Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

MÉXICO, D.F

2011

Asesor

Dra. Imelda Barrios Vega

Asesor de tesis especialista en Medicina Nuclear. Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Firma

Asesor

Dra. Nayeli Ortiz Olvera

Asesor de tesis especialista en Gastroenterología. Maestría en Investigación Clínica. Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Firma

Dra. Villanueva Pérez Rosa María.

Jefe del servicio de Medicina Nuclear, Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Firma

Dra. Menez Díaz Diana G.

Jefe de la división de educación en salud CMN Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Firma

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, por haberme concedido salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad que me dio la oportunidad de vivir y entre ello me dio lo más importante, a mi Familia.

Así mismo, expreso mi gratitud en especial a la:

Dra. Imelda Barrios Vega: Medico Nuclear adscrita al Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Que con su solidez de conocimientos, su experiencia, exhaustividad y su capacidad de trabajo inagotable ha hecho posible concluir este proyecto de manera exitosa, compartiendo sus conocimientos conmigo; e inspirar en mi, admiración y respeto.

Dra. Nayeli Ortiz Olvera: Gastroenteróloga. Maestría en investigación clínica.

Hospital UMAE Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Por su apoyo valioso para la realización de esta tesis y contribución con el envío de los pacientes.

Dra. Patricia Reyes Jacobo: Medico Nuclear adscrita al Hospital de Oncología. CMN Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Por brindarme su apoyo, tiempo e información para el logro de mis objetivos.

Al Hospital de especialidades CMN Siglo XXI y a todos los pacientes que colaboraron, sin ellos no lo hubiera logrado.

Manifiesto mi agradecimiento a los que de alguna manera colaboraron conmigo. Son muchas las personas importantes, a las que me gustaría agradecer; su amistad, apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en el corazón. Sin importar en donde estén o si alguna vez llegan a leer estas dedicatorias quiero darles las gracias porque de alguna manera forman parte de lo que ahora soy, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

“Todo lo puedo en Cristo que me fortalece” Fil 4:13

MEXICO, D.F. 2011

DEDICATORIAS

A la memoria de mi padre (1931 - 1982⁺), A pesar de que no está conmigo el lugar que ocupa en mí corazón, consigue que no apague nunca su llama, que desde hace muchos años me alumbra y alimenta en mi caminar.

A mi madre; aunque lejos, has estado a mi lado. Que me enseñó que si tenía que hacer algo, debía tomarme mi tiempo y hacerlo bien. Por todo tu esfuerzo y apoyo incondicional en todo momento y a cada paso de mi vida, desde el día cero de mi existencia hasta hoy. Gracias de corazón.

A mis hermanos y amigos con amor y gratitud, a pesar de la distancia siempre están conmigo.

TÍTULO DEL PROYECTO

**Sensibilidad y especificidad de citrato de ^{67}Ga citrato comparado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -
Mebrofenina realizado en pacientes con sospecha de Hepatocarcinoma celular.**

ÍNDICE

	Pág.
I. Resumen.....	1
II. Introducción.....	4
III. Planteamiento del problema.....	12
IV. Hipótesis.....	12
V. Objetivos.....	13
VI. Descripción de variables.....	15
VII. Material y métodos.....	17
VIII. Resultados.....	21
IX. Discusión.....	33
X. Conclusión.....	37
XI. Bibliografía.....	38
XII. Anexos.....	41

RESUMEN

Sensibilidad y especificidad de $^{67}\text{Galio}$ -citrato comparado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenina realizado en pacientes con sospecha de Hepatocarcinoma celular.

Antecedentes:

El carcinoma hepatocelular (CHC) derivado de los hepatocitos; a nivel mundial constituye un problema importante para los sistemas de salud; debido a su alta morbilidad e incidencia progresiva¹⁻². Ocupa la 5ta causa a nivel mundial y representa el 85% de las neoplasias primarias del hígado¹⁻². En México, de acuerdo a los datos publicados en el compendio de mortalidad / morbilidad por registro histopatológico, en el año del 2001, se registraron el 8% de muertes por cáncer con tasa de 4 defunciones por 100,000 habitantes, con discreta superioridad en la población femenina sobre la masculina. Represento solo el 0.7% del total de casos de cáncer, la diferencia entre sexo no es significativa.

Guarda relación con factores ambientales, dietéticos y de hábitos, debido a esto su incidencia y distribución varía entre sexos y en regiones geográficas, los factores de riesgo más importante: Cirrosis, alcohol, virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), enfermedades metabólicas, tratamientos hormonales, tabaquismo, de modo que el consumo de alcohol y VHC frecuentemente coexisten en el mismo individuo ya sea solas o ambas tienen un efecto sinérgico sobre la progresión de la cirrosis y desarrollo de esta neoplasia

La detección temprana y/o caracterización del CHC es fundamental para lograr un tratamiento efectivo y prolongar la supervivencia. Sin embargo es difícil el diagnóstico de CHC por lo que generalmente se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la sensibilidad y especificidad del $^{67}\text{Galio}$ y Tc-99m-Mebrofenina para el diagnóstico de carcinoma Hepatocelular.

Material y métodos: Este es un estudio prospectivo, trasversal, observacional, descriptivo. En el período comprendido entre marzo a Octubre del 2010. En el estudio se incluyeron 20 pacientes con sospecha de carcinoma hepatocelular, 7 (35.0 %) varones y 13 (65.0 %) mujeres, con una mediana de edad de 63 años (46 -84 años) y una relación de 2 a 1 aproximadamente, la cirrosis está presente en todos los casos de este estudio, 11 pacientes con virus de la hepatitis C, 4 pacientes con cirrosis alcohólica, 5 pacientes con virus de la hepatitis B, se estandarizaron los protocolos de adquisición con ambos radiotrazadores, utilizando dosis de 5-10mCi para la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenin y 3mCi con $^{67}\text{Galio}$.

Resultados: Es de resaltar que el mejor rendimiento diagnóstico se obtuvo con la gammagrafía con ^{67}Ga en el cual se obtuvo una sensibilidad de 83.3%, especificidad de 92.8%, valor predictivo positivo de 83.33%, valor predictivo negativo de 92.86%; muy superior a los resultados con la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenin Cabe mencionar que los resultados histopatológicos no se realizaron en el total de los pacientes lo cual pudiera permitir corroborar y aumentar mi especificidad diagnóstica con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenin

Discusión: Los resultados demuestran que el gammagrama hepático con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenin en términos generales, no fue una herramienta diagnóstica apropiada en el diagnóstico específico de CHC, por que se observa captación de este en otras lesiones sólidas. La relevancia de estos resultados estriba en el hecho de que este estudio de imagen pone de relevancia las características de captación con respecto a la correlación comparativa con los reportes histológicos el cual depende de la diferenciación tumoral en relación a la capacidad disminuida de las células tumorales de formar bilis en comparación con el parénquima hepático normal. El estudio con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenina puede mostrar distintos patrones de captación, secundarios también probablemente a la cuantía distinta de los hepatocitos normales que existen en su interior, por lo que se observo desde una captación por este radiotrazador en la fase tardía hasta una ausencia por parte del mismo, o retraso en la captación sin excreción del mismo; esta variabilidad indica la causa de falsos positivos y negativos que se tuvo en este estudio. Por otra parte, con el radiotrazador ^{67}Ga se obtuvo valores de especificidad de 83.3%, valores de sensibilidad de un 92.8%, así mismo como un valor predictivo positivo y negativo de 83 y 92% respectivamente. Mostrando ser de gran utilidad en la evaluación de lesiones malignas hepáticas, con el cual obtuvimos resultados muy superiores comparados con el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenin. Con respecto al ^{67}Ga los carcinomas hepatocelulares tienen gran avidéz (^{16,17,18,19,22,29}) por este radionúclido el cual puede caracterizar al CHC., diferenciando enfermedad maligna primaria y/o metastásica, de un adenoma, de un hemangioma, de una hiperplasia nodular focal, de los nódulos de regeneración cuando coexiste la cirrosis hepática, siendo sensible y específico para esta patología (^{19,20, 22,29}).

Conclusión: En este estudio se pudo demostrar que la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenina hace evidente, patrones variables de captación desde lesiones no captantes hasta hipercaptantes tanto en la fase temprana como tardía en hígado cirrótico; sin embargo, estas no siempre corresponden a una lesión maligna, aunque la demostración de defecto de captación por gammagrafía es un dato que va a favor de la naturaleza maligna de la lesión facilitando su diagnóstico. Por otro lado el ^{67}Ga demostró ser superior en todos los aspectos en aquellas indicaciones correctas, al hacer un comparativo con los resultados de patología en los pacientes que contaban con este; se pudo obtener una buena correlación con la gammagrafía con ^{67}Ga , la importancia de la caracterización del carcinoma hepatocelular de otras lesiones ocupantes de espacio en hígado, radica en las dificultades que presenta la realización de una biopsia diagnóstica.

La técnica gammagrafías con ^{67}Ga puede ser utilizada en cualquier servicio de medicina nuclear, permite con total fiabilidad demostrar lesiones sobre un hígado cirrótico en el curso de la hepatocarcinogénesis.

1.Datos del alumno (Autor)	1.Datos del alumno
Apellido paterno Apellido Materno Nombre Teléfono Universidad Facultad Carrera: No. De cuenta	May Rodríguez Verónica 01-999-1-31-13-61 Mérida Yucatán. Universidad Nacional Autónoma De México. Facultad De Medicina. Medicina Nuclear 508222412
2.Datos del Asesor	2. Datos Del Asesor (es).
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s)	Barrios Vega Imelda Ortiz Olvera Nayeli.
3. Datos de la tesis	3.Datos de la tesis
Título: No. de páginas: Año:	Sensibilidad y especificidad de citrato de ⁶⁷ Galio comparado con ^{99m} Tc-Mebrofenina realizado en pacientes con sospecha de Hepatocarcinoma celular. 43 2011

INTRODUCCIÓN

El carcinoma Hepatocelular (CHC) a nivel mundial constituye un problema importante para los sistemas de salud debido a su alta morbilidad, mortalidad e incidencia ascendente, ocupa la 5ta causa a nivel mundial y representa el 85% de las neoplasias primarias del hígado⁽¹⁻²⁾.

En México, de acuerdo a los datos publicados en el compendio de mortalidad / morbilidad por registro histopatológico, en el año del 2001, se registraron el 8% de muertes por cáncer con tasa de 4 defunciones por 100,000 habitantes, con discreta superioridad en la población femenina sobre la masculina. Represento solo el 0.7% del total de casos de cáncer, la diferencia entre sexo no es significativa y se observa un incremento en los extremos de la vida, con reducción entre los 10 y 34 años de edad.

Guarda relación con factores ambientales, dietéticos y de hábitos, debido a esto su incidencia y distribución varía entre sexos y en regiones geográficas, los factores de riesgo más importante: Cirrosis, alcohol, virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), enfermedades metabólicas, tratamientos hormonales, tabaquismo, de modo que el consumo de alcohol y VHC frecuentemente coexisten en el mismo individuo ya sea solas o ambas tienen un efecto sinérgico sobre la progresión de la cirrosis y desarrollo de esta neoplasia ⁽¹⁻⁵⁾.

El hígado es un órgano particularmente expuesto al desarrollo de patología tumoral, especialmente maligna, a esa frecuencia contribuyen especialmente el carcinoma Hepatocelular. La incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis varía mucho de unas estadísticas a otras y parece depender en parte del tipo de cirrosis.

La sintomatología en estadios iniciales frecuentemente es asintomático e indoloro, en etapas avanzadas de la enfermedad, el dolor abdominal en cuadrante superior derecho, pérdida de peso, saciedad precoz e ictericia son los síntomas que presentan⁶

El tratamiento médico sigue siendo un tema crítico, depende de la etapa del tumor y la clase funcional del hígado, el trasplante y la resección quirúrgica es el tratamiento curativo principal y la terapia de ablación parcial utilizados en las primeras etapas,

desafortunadamente el 20% de los pacientes pueden beneficiarse de esto debido a que la mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad ⁽⁷⁻⁸⁾.

Esto señala la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno
Se han instaurado programas de detección en muchos países ⁽⁷⁻¹²⁾.

La más utilizada es la determinación sérica de Alfafetoproteína (AFP) y la realización de ultrasonido de hígado cada 6 meses. Se les realiza a los pacientes con cirrosis con lo cual se ha incrementado la detección de tumores candidatos a tratamientos potencialmente curativo o con impacto positivo en la sobrevida ⁽⁷⁾.

La Alfafetoproteína (AFP) es un marcador tumoral utilizado para el diagnóstico y vigilancia del Hepatocarcinoma, tiene una sensibilidad de 30-60% y una especificidad del 70-90% en el mejor de los casos y un valor predictivo positivo del 9-30% ⁽¹⁻³⁻⁷⁾.

La AFP sérica no debe ser utilizada de forma aislada, ya que no es un buen marcador: en más de un 20 % de los casos no se eleva, y más del 60% de los tumores de menos de 4 cm presentan niveles de AFP normales, si además tenemos en cuenta que pacientes cirróticos pueden presentar niveles elevados de AFP sobre todo en las etiologías virales, no es adecuada para diagnóstico precoz, aunque en determinados casos puede ayudar o apoyar al mismo ⁽⁷⁾.

Este marcador raramente se encuentra elevado en tumores pequeños.

Por lo que siguen realizándose diversos estudios, evaluando la utilidad de otros métodos y diversos marcadores, por la necesidad del diagnóstico temprano de la neoplasia ^(3,7).

La Ecografía es poco sensible para el diagnóstico de CHC en el hígado cirrótico y no debe ser utilizado para lesiones focales en este contexto. Con una Sensibilidad de 60%-80% según diferentes estudios ^(7,8,12,13)

A pesar que la resonancia magnética (RM) es más sensible que la tomografía computarizada (TAC) multicorte para el diagnóstico de nódulos de regeneración pero no es así para nódulos displásicos, teniendo una tasa baja para falsos positivos. Aproximadamente el 10-30% de los nódulos <2cm representan CHC, vistos en la fase arterial de la TAC o RM por lo que se recomienda vigilancia del crecimiento de las lesiones, la distinción morfológica puede ser difícil (^{12,13}).

Pueden encontrarse un segundo tumor primario o tumor metastásico, siendo esto más probable en los de mayor a 2cm, la distinción entre ambos tiene importante repercusión clínica ya que influye en la elección y los resultados de tratamiento (^{11,12,13}). Cada uno de los autores justifica en base a sus análisis la utilización de los métodos antes mencionados (^{1,2,3,7,8,12,13}).

La detección temprana del CHC es fundamental para lograr un tratamiento efectivo y prolongar la supervivencia. Sin embargo es difícil el diagnóstico de CHC en estadios iniciales, por lo que generalmente el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando la mayoría de los pacientes no son susceptibles de tratamiento curativo en especial en presencia de cirrosis siendo el pronóstico malo a corto plazo. Es indispensable tener herramientas diagnósticas y complementarias necesarias para poder identificar en estadios iniciales la neoplasia e incidir en la morbi-mortalidad (^{1,2,7,8,13}).

La medicina nuclear se propone para la valoración de lesiones ocupantes de espacio en hígado, no tipificadas mediante técnicas de imagen convencional y técnica de SPECT, las técnicas convencionales gammagrafías siguen teniendo un papel muy importante en la caracterización de lesiones malignas. La gammagrafía con Mebrofenina marcado con ^{99m}Tc pone de manifiesto signos característicos de carcinoma Hepatocelular, los hepatocitos malignos son hipofuncionantes, en algunos casos es difícil distinguir células de un CHC, bien diferenciado de los hepatocitos con cambios reactivos de una cirrosis subyacente en estos casos la gammagrafía podría ser una forma no invasiva de diagnóstico en sospecha de carcinoma hepatocelular(^{14,15,17}).

Los radiofármacos análogos del IDA (^{99m}Tc-Mebrofenina), siguen los mismos mecanismos de captación, transporte y excreción que la bilirrubina. Tras su inyección

intravenosa, el ^{99m}Tc -Mebrofenina se une estrechamente a las proteínas plasmáticas, lo que reduce su eliminación renal (^{14,15,17,23})

El radiofármaco es introducido en el interior del hepatocito por un mecanismo de aclaramiento anionico, mediado por un transportador de alta capacidad (¹⁷).

Tras la captación Hepatocelular, el marcador alcanza los canalículos biliares mediante un sistema de transporte activo de membrana (^{14,15,17}). Son eliminados en su forma radioquímica original, sin ser conjugados ni sufrir un metabolismo importante. Al emplear las mismas vías que la bilirrubina, los análogos del IDA ^{99m}Tc -Mebrofenina están sometidos a mecanismos de inhibición competitiva en los casos de hiperbilirrubinemia. Sin embargo con los radiofármacos actuales; ^{99m}Tc -Mebrofenina se obtienen imágenes diagnosticas con niveles de bilirrubina de 20-30 Mg/dl, debido a que su captación es más eficiente (^{14,15,17})

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la utilización de tres radiofármacos derivados del IDA. El primer fármaco derivado fue la lidofenina (^{99m}Tc -HIDA) actualmente en desuso, el segundo Disofenina (^{99m}Tc -DISIDA; Hepatolite; Du-Pont-Merck) y el tercero la Mebrofenina (^{99m}Tc -BRIDA; Choletec; E.R. Squibb).

Los radiofármacos análogos del IDA ^{99m}Tc se encuentran disponibles en forma de KIT.

El marcaje implica añadir pertecnetato sódico al vial de la reacción (complejo ^{99m}Tc -Mebrofenina). Se obtiene a partir de un equipo reactivo compuesto de Mebrofenina y cloruro estañoso liofilizado (una sal de Sn^{2+}). Puede contener conservantes antimicrobianos. Con la adición del ^{99m}Tc - pertecnetato, el Tc (IV) formado, forma un quelato muy estable durante al menos 6 horas tras su preparación (fig. 1)¹⁷.

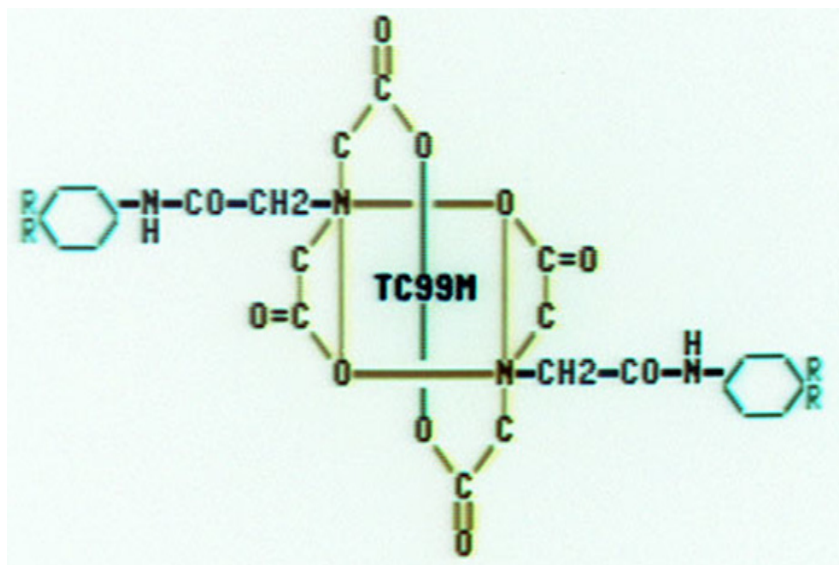


Fig. 1) Estructura química de los radiofármacos derivados del IDA marcados con ^{99m}Tc . La fuente de radiactividad se localiza en el centro (^{99m}Tc) uniendo dos moléculas ligando, el Iminodiacetato y la acetanilida (IDA), responsable de la actividad biológica.

El proceso de marcación a partir de juegos de reactivos involucra reacciones químicas, cuyo objetivo es obtener un compuesto diferente del material de partida, por lo que la preparación de radiofármacos no puede considerarse una simple reconstitución. Por lo que se debe contar con un estricto control de los radiofármacos preparados a partir de juegos de reactivos y eluidos de generador deben ser 1) Pureza radioquímica del radiofármacos, 2) pH, 3) Control de dosis recomendada para el paciente. Los riesgos asociados a un radiofármaco cuya pureza radioquímica no cumpla los requisitos establecidos son los siguientes a) Dosis de radiación innecesaria a órganos no blancos b) Imágenes de mala calidad c) Eventual error diagnóstico ^{14,23}.

Lo que siempre debe tenerse en cuenta son los riesgos asociados al fraccionamiento de KIT, el cual no se recomienda sin embargo es una técnica altamente utilizado, algunos de los riesgos asociados son los siguientes 1) alteración de las condiciones de atmósfera inerte o vacío de los juegos de reactivos. 2) degradación durante su almacenamiento 3) Interacción de la solución fraccionada con el frasco y/o tapón, y el más importante 4) Marcado con bajo rendimiento (por ejemplo si el Kit estaba previsto para un marcaje con una actividad de 100mCi y se hace un fraccionamiento excesivo del Kit) uso de excesivos niveles de radioactividad en relación a la masa de reactivos presentes, 5) Contaminación microbiológica.

El galio 67 (^{67}Ga), ampliamente utilizado en medicina nuclear oncológica como radiofármaco para las técnicas de imagen en tumores. Con una vida media física de 78.3 horas. Decae por captura electrónica a ^{67}Zn ; emite rayos gama en un rango de 93-880 Kev, 93 Kev con una abundancia del 37-40%, 184 Kev con una abundancia del 20-24%, 296 Kev con una abundancia del 17-22%, 388 Kev con abundancia del 5-7% (17,20,23.)

- ❖ Propiedades químicas: El galio 67 (^{67}Ga) es un elemento del grupo III de la tabla periódica,
- ❖ Producto del ciclotrón: $^{68}\text{Zn} (p, 2n) ^{67}\text{Ga}$
- ❖ Complejo ^{67}Ga -Citrato: Adicionando citrato de sodio y elevando el pH (Hidróxido de sodio).
- ❖ Pureza radioquímica: Papel Whatman N°1 (Piridina, etanol y agua, 1:2:4)
- ❖ Especies químicas: Citrato de Ga (Rf 0.9); Impurezas de Ga (Rf 0.6), Hidróxido de Ga (RF 0.0).

El complejo ^{67}Ga -Citrato III, forma un quelato con el citrato (fig. 3) que impide su precipitación en forma de óxido. Así mismo, posee unas características químicas análogas al Fe (III), por lo que, una vez en contacto con las proteínas plasmáticas, se une fuertemente a la transferrina y a la lactoferrina. La captación celular se relaciona principalmente con el metabolismo de la transferrina, que lo transporta por el torrente sanguíneo, y en menor medida libre en forma de galato **Ga (OH) $_4^-$** . El galio unido a la transferrina atraviesa el endotelio capilar y es captado por el receptor de transferrina (glicoproteína de membrana) de la superficie celular. Su depósito depende de la presencia de receptores para esta proteína, siendo tan solo entre un 10 y 25% independiente de este receptor. Los receptores son incorporados a la célula por endocitosis, localizándose en los lisosomas. En el interior de la célula, el galio es transferido a la ferritina que tiene mayor afinidad que la transferrina y la lactoferrina, por lo que el galio queda retenido (17,23,26,27,29).

Los receptores de la transferrina están regulados por la necesidad de incorporar hierro para la síntesis de DNA. En tumores con una alta síntesis de DNA está sobre expresada y por tanto aumentada la captación de ^{67}Ga .

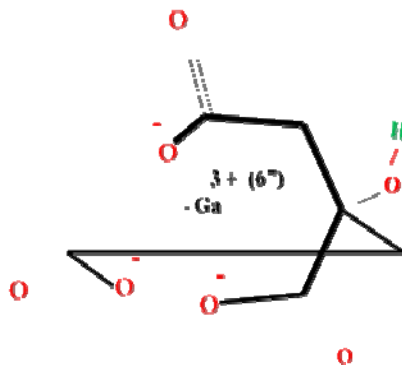


Fig. 2) Estructura química del ^{67}Ga -Citrato

El ^{67}Ga se suministra estéril y apirógena para uso intravenoso. Cada ml contiene 74 MBq (2 mCi) ^{67}Ga en la fecha de calibración, como un complejo formado por 9 ng de cloruro ^{67}Ga , 2 mg de citrato de sodio, 6.8 mg de cloruro de sodio, y 9 mg de alcohol bencílico / ml como conservante. El pH se ajusta entre 4.5 a 8 con ácido clorhídrico y / o solución de hidróxido de sodio.

Los viales están disponibles en las siguientes cantidades de radiactividad: (mCi 6.6, 8.8, 13.2, y 19.8) 244.2, 325.6, 488.4 y 732.6 MBq de citrato de galio Ga 67. Conservar a temperatura ambiente controlada de 20 °C - 25 °C (68 °F - 77 ° F).

Este radiofármaco está aprobado para su distribución a las personas autorizadas de conformidad con el Código de Reglamentos de Massachusetts 105 CMR 120.100 para los usos mencionados en 105 CMR 120.533 o bajo licencias equivalentes de los EE.UU. Comisión de Regulación Nuclear.

La biodistribución del ^{67}Ga incluye al hígado 5%, bazo 1%, médula ósea 5%, esqueleto 13%, riñones 2%, glándulas lacrimales, glándulas salivales, mamas, tejido linfático, nasofaringe, genitales Masculinos, intestino (colon).

El aclaramiento corporal total es lento, con una semivida biológica de aproximadamente 25 días; un 20% permanece en la sangre a las 24 horas y a los 7 días el 65% permanece retenido entre el plasma y el comportamiento extracelular. Al principio, su eliminación es renal ya que, a las 24 horas se elimina por esta vía entre un 10 y 15% y posteriormente la eliminación es predominantemente hepato-biliar. Transcurridos 7 días de la administración, el 26% es eliminado por la orina y el 9% por heces (^{16,17,20,22,29}).

El complejo $^{67}\text{Galio}$ –Citrato se disocia en sangre y el $^{67}\text{Galio}$ se une a proteínas plasmáticas, especialmente a la transferrina, aproximadamente un 80% de la dosis inyectada se une a las proteínas dependiendo de la presencia de grandes cantidades de citrato, del grado de saturación de las transferrina y de los iones metálicos que compiten por los sitios de unión de la transferrina.

El complejo $^{67}\text{Galio}$ –Citrato tiene gran afinidad por la lactoferrina, proteína que se ha encontrado aumentada especialmente en los linfomas. La captación del galio en procesos inflamatorios e infecciosos tiene lugar por la formación de complejos con la lactoferrina liberada por los leucocitos y los Sideróforos que producen las bacterias.

La localización del tumor por parte del $^{67}\text{Galio}$ se asocia a un aumento de la captación y de la ligadura de hierro en las células tumorales. Se requiere un aporte sanguíneo adecuado para la llegada del marcador y el aumento de la permeabilidad vascular desempeña una función en su acumulación (^{17,18,20,22,24}). La captación parece que reside predominantemente en la unión del $^{67}\text{Galio}$ a los receptores de transferrina en las membranas de las células tumorales. Una vez dentro de la célula, el radiofármaco se une a las proteínas intracelulares y se aloja en los lisosomas. El mecanismo de localización a su vez es influenciado por la vascularización, incremento de la permeabilidad de la membrana, proliferación celular rápida y disminución del pH.

La captación del $^{67}\text{Galio}$, es mediada a través de receptores específicos de la transferrina presentes en la membrana celular (CD71) ^{20,22,29}.

La gammagrafía hepática con $^{67}\text{Galio}$ puede ser de gran utilidad en la evaluación de lesiones ocupante de espacio. La mayoría de los Hepatocarcinoma tienen avidez por el galio, el $^{67}\text{Galio}$ que se ha utilizado para diferenciar un hepatoma de un nódulo de regeneración (^{17,20,22,26,27,29}).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada uno de los radiofármacos aplicados en nuestra población mexicana?

¿Es probable detectar el cáncer Hepatocelular mediante la gammagrafía?

HIPÓTESIS

El ^{99m}Tc -Mebrofenin es más sensible y específico que el $^{67}\text{Galio}$ en el diagnóstico de cáncer Hepatocelular

No existe diferencia entre el $^{67}\text{Galio}$ y ^{99m}Tc -Mebrofenin en el diagnóstico de cáncer Hepatocelular

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la sensibilidad y especificidad del ^{67}Ga y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenin para el diagnóstico de carcinoma Hepatocelular

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- 1.-Determinar la sensibilidad de los radiofármacos aplicados a pacientes con sospecha de carcinoma hepatocelular
- 2.-Determinar la Especificidad de ambos radiotrazadores aplicados a pacientes con sospecha de carcinoma hepatocelular
- 3.-Determinar el Valor Predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los radiofármacos aplicados en pacientes con sospecha de carcinoma hepatocelular
- 4.-Comparar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo negativo y el valor predictivo positivo de ^{67}Ga comparado con el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenina en pacientes mexicanos con sospecha de carcinoma hepatocelular.

JUSTIFICACION

El diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC) está basado en los criterios consensuados en la conferencia EALS (asociación europea para el estudio del hígado) de Barcelona: criterios Cito-histológicos y criterios no invasivos (limitados a los pacientes cirróticos) en estos se incluyen criterios radiológicos y criterios combinados. Sin embargo, hay técnicas de imágenes funcionales de medicina nuclear que no se tienen en cuenta pero sin lugar a dudas son altamente sensibles y específicas para el CHC con la finalidad de poder caracterizar lesiones sospechosas de malignidad, por lo tanto hay que confirmar la sensibilidad y especificidad de las técnicas gammagraficas, correlacionándolos con el estándar de oro. Es necesarios realizar más estudios; imprescindibles para el diagnóstico y/o diferenciar lesiones benignas de las, malignas, hay que ser prudente con los nuevos tratamientos que resultan muy costosos y con ellos obteniendo resultados no favorables y con efectos secundarios. Hay pocos estudios reportados en la literatura mundial relacionados con los factores de riesgo y las características clínicas utilizando radionúclidos. Llevando a una sobreestimación de la sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen de MN, para el diagnóstico de CHC en la literatura. En nuestro país no se ha llevado a cabo este tipo de estudios, es por ello interesante realizarlo en nuestra población.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

1.-Variable independiente

Patrón Gammagráfico de los radiofármacos en el cáncer hepatocelular.
Resultado con ^{99m}Tc -Mebrofenina: Positivo si se evidencia captación intensa en imágenes tardías, junto al aclaramiento del resto del parénquima sano adyacente y como negativo para carcinoma hepatocelular con captación igual al resto del parénquima hepático sin evidencia de zonas de incremento focal.

Con $^{67}\text{Galio}$ positivos para actividad tumoral en hígado si se evidencia captación focal intensa, y como negativos para actividad tumoral, si no se evidenciaba captación intensa del radionúclido.

2.-Variable dependiente

Resultado histopatológico.

3.-Variable de confusión

Patologías distintas a cáncer hepatocelular

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Categorías: Positivo, Negativo

Tamaño de la muestra

Se obtuvo de los casos consecutivos recolectados en los pacientes con sospecha de carcinoma hepatocelular que cumplieran los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.

Pacientes con sospecha de carcinoma hepatocelular y/o lesión ocupante de espacio (LOE) hepática.

Criterios de no inclusión

Rechazo del paciente a realizarse el estudio

< De 18 años.

Mujeres embarazadas

Pacientes con patología hepática distinta al cáncer hepatocelular.

Criterios de exclusión.

Pacientes que no se practiquen el estudio de gammagrafía hepática con $^{67}\text{Galio}$ y / o $^{99\text{m}}\text{Tc-Mebrofenina}$.

Pacientes en quienes no se cuente con el diagnóstico histológico definitivo, TAC, USG (Métodos diagnósticos comparativos)

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo, transversal, observacional, descriptivo. En el período comprendido entre marzo a Octubre del 2010. Fueron pacientes referidos al servicio de medicina nuclear al hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de sospecha de carcinoma hepatocelular y del HGZ 1ª-Venados. Instituto Mexicano del Seguro Social.

En el estudio se incluyeron 20 pacientes con sospecha de carcinoma hepatocelular, 7 (35.0 %) varones y 13 (65.0 %) mujeres, con una mediana de edad de 63 años (46 -84 años) y una relación de 2 a 1 aproximadamente, la cirrosis está presente en todos los casos de este estudio, 11 pacientes con virus de la hepatitis C, 4 pacientes con cirrosis alcohólica, 5 pacientes con virus de la hepatitis B,

Para la realización del estudio gammagrafico, el radiofármaco fue provisto por la radiofarmacia del servicio de medicina nuclear de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional siglo XXI.

Para marcar el Mebrofenin con ^{99m}Tc . Se forma por la simple adición de pertecnetato al vial. El cual se administró vía intravenosa.

El $^{67}\text{Galio}$ (III) forma un quelato con el citrato que impide su precipitación en forma de óxido. El $^{67}\text{Galio}$ se suministra estéril y apirógena para uso intravenoso.

Adquisición de datos.

Para la adquisición de datos con el radiofármaco ^{99m}Tc -Mebrofenina, se me proporciono una dosis de 5-10mCi utilizando una cámara Sopa DSX de un solo cabezal y una cámara Siemens E-Cam equipada con un doble cabezal, ambas con un colimador de orificios paralelos, Ultra alta resolución de baja energía, con un fotopico centrado a 140 Kev y una ventana del 20%. Los protocolos de adquisición se estandarizaron para los dos radiofármacos utilizado, de tal manera que se obtuvieron imágenes estáticas en proyección anterior, posterior y lateral derecho. La gammagrafía con ^{99m}Tc -Mebrofenina, se realizo en 2 fases una adquisición de imágenes inmediatas y una tardía de 3-4 horas en cada de uno de los pacientes, en los pacientes que se les realizo técnica de tomografía por emisión de fotón único (SPECT), en cinco pacientes 25%, posterior a la administración endovenosa del radiofármaco, las imágenes adquiridas eran reconstruidas

iterativamente haciendo uso del algoritmo OSEM (ordered subset expectation maximization), y analizadas en una estación de trabajo SYNGO o MIRAGE, según la gammacámara utilizada, obteniéndose cortes transversales, coronales y sagitales. Con respecto al radiotrazador con $^{67}\text{Galio}$ se me proporcionaron dosis de 3mCi y se utilizaron las mismas gammacameras antes mencionadas pero con un colimador de mediana energía y un fotopico centrado a 93 Kev, 184Kev y 296 Kev. Sin embargo, debido a la captación hepatocitaria normal de este radiotrazador; será necesaria la adquisición de imágenes a las 96 horas y 8 días posterior al aplicación intravenosa del radionúclido, ya que la radioactividad de fondo temprana disminuye conforme transcurre los días y es menor en la imágenes tardías a medida que este es aclarado del plasma y subsecuentemente eliminado por vía intestinal principalmente aumentando la relación fondo-lesión permitiendo así caracterizar un carcinoma hepatocelular de otra patología en dicho órgano.

Evaluación de los datos.

Las imágenes gammagrafías fueron evaluadas por los encargados del estudio. Para el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenina, estos fueron analizados mediante análisis visuales cualitativos y catalogados como positivos para CHC cuando las imágenes obtenidas tardíamente (3 horas) mostraban incremento focal de la actividad de este, junto al aclaramiento del parénquima sano adyacente (cambio notable en la captación, opuesta en las imágenes en la primera parte del estudio comparada con las imágenes tardías). Negativo para CHC con captación igual al resto del parénquima hepático y distribución homogénea

Para el $^{67}\text{Galio}$ fueron interpretados como positivos para actividad tumoral en hígado si se evidencia captación focal intensa, y como negativos para actividad tumoral, si no se evidenciaba captación del radiofármaco con $^{67}\text{Galio}$

Los criterios que se siguieron para diagnosticar el carcinoma hepatocelular son los consensuados en la conferencia EALS (Asociación europea para el estudio del hígado) de Barcelona: criterios Cito-histológicos y criterios no invasivos (limitados a los pacientes cirróticos) en estos se incluyen criterios radiológicos y criterios combinados. Los resultados del estudio gammagrafico para la categorización con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenin y $^{67}\text{Galio}$ fueron comparados con los resultados de histopatología de este hospital, por lo consiguiente se catalogaron como resultados verdaderos positivos si las imágenes

gammagrafías eran positivas y los resultados por biopsia eran diagnosticados con evidencia de patología maligna para CHC; como falsos positivos si las imágenes gammagrafías eran positivas y por histopatología no evidenciaba proceso maligno. Como resultados verdaderos negativos si las imágenes gammagrafías eran negativas y no existía evidencia de patología maligna por biopsia; y como falsos negativos si las imágenes gammagrafías eran negativas y existía evidencia de patología tumoral por histopatología

Análisis estadístico.

Las variables cualitativas se manejan como porcentajes y se presentaron en gráficas y tablas. Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del estudio gammagrafíco con ^{99m}Tc -Mebrofenin y ^{67}Ga usando una tabla de 2 x 2. Estadística descriptiva para las características de la población.

Consideraciones éticas.

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la ley general de salud en materia de experimentación en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, Octubre de 1975, por la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, Octubre de 1983 y por la 41ª Asamblea Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989.

De acuerdo a la ley general de salud en el título quinto de investigación para la salud en los artículos 96 y 97, que definen la investigación para la salud y contribuciones de ésta así como el compromiso de cada entidad federativa para el apoyo de la investigación. Y los artículos 100, 101, 103, con los fundamentos de la investigación y el descubrimiento de nuevos recursos terapéuticos y diagnósticos, cuando exista posibilidad fundada para salvar la vida, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento del paciente

siempre que cuente con el consentimiento por escrito de este, de su representante legal o en su caso del familiar más cercano en vínculo.

Por tratarse de un estudio prospectivo se solicitó el consentimiento informado, firmado por todos los participantes, de acuerdo a las normas y guías éticas nacionales e internacionales de cada país para investigaciones que involucran a seres humanos, el resultado de los estudios fue remitido al expediente clínico del paciente.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 20 pacientes, a todos se les realizó gammagrafía hepatobiliar con ^{99m}Tc -Mebrofenin y gammagrafía hepática con ^{67}Ga en el servicio de medicina nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI llevado a cabo entre Marzo-octubre del 2010.

La indicación del estudio gammagrafíco fue sospecha de carcinoma hepatocelular y/o lesión ocupante de espacio (LOE) hepática. Por lo tanto se evaluaron 20 estudios gammagrafícos con ^{99m}Tc -Mebrofenin y con ^{67}Ga respectivamente, de esta manera fue posible comparar los resultados del gammagrama con ^{99m}Tc -Mebrofenin contra los resultados del gammagrama hepático con ^{67}Ga -citrato. Por lo consiguiente fue posible evaluar el desempeño de las pruebas diagnósticas con ambos radiotrazadores; para esto se requiere la verificación de sus resultados contra el estándar de oro (Histopatología), o el desenlace del paciente. En éste estudio se contó con aproximadamente un poco más de la mitad de los casos con el resultado de histopatología. Sin embargo, en menos de la mitad de los casos no se pudo contar con resultados de patología y se utilizaron otros criterios aceptados para definir el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (niveles de alfa-fetoproteína AFP, USG, TAC), los consensuados en la conferencia EALS (asociación europea para el estudio del hígado) de Barcelona: criterios Cito-histológicos y criterios no invasivos (limitados a los pacientes cirróticos) en estos se incluyen criterios radiológicos y criterios combinados.

De estos veinte pacientes, 7 (35.0%) hombres, y 13 (65.0%) mujeres (gráfico 1), con discreta superioridad en la población femenina sobre la masculina, la diferencia entre sexo no es significativa por ser una muestra pequeña, con una relación aproximada de 2 a 1 aproximadamente.

En cuanto al rango por grupo de edad es muy amplio con una mediana de edad de 63 años (46 a 84 años), lo más frecuente según muestran las graficas es que los pacientes pertenezcan a la 5^a, 6^a, 7^a década de la vida, dos pacientes (10.0%) con edad comprendida de cuarenta y cinco a cuarenta y nueve años, cuatro (20.0%) con edad comprendida de cincuenta a cincuenta y nueve años, diez pacientes (50.0%) con una edad comprendida de sesenta años a sesenta y nueve; cuatro (20.0%) pacientes de setenta años a mas, (gráfico 2).

Gráfico 1. Genero.

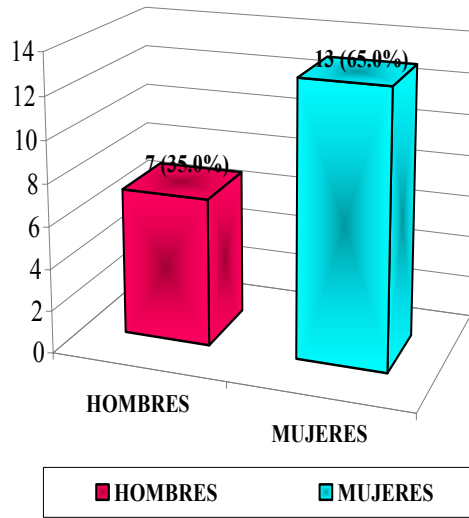
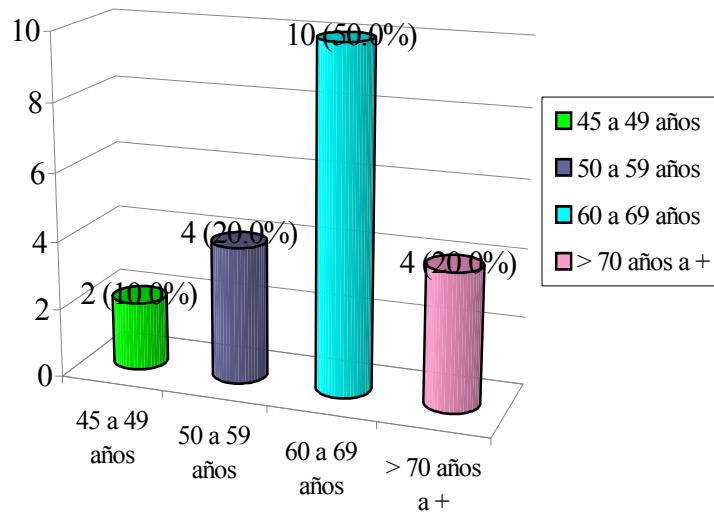
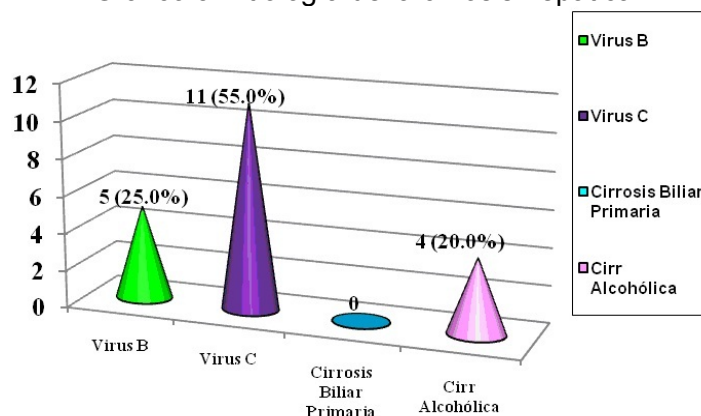


Gráfico 2. Grupos de Edad.



La cirrosis, está presente en todos los casos de este estudio. Se ha determinado la etiología de la causa de cirrosis hepática de estos pacientes, mediante la historia clínica y por análisis de laboratorios recabados en el expediente clínico, de los cuales once (55.0%) de los pacientes con virus de la hepatitis C (HVC), cinco (25.0%) pacientes con virus de la hepatitis B (VHB), cuatro (20.0%) pacientes con cirrosis alcohólica (gráfico 3)

Gráfico 3. Etiología de la cirrosis hepática



De los 20 estudios gammagraficos con ^{99m}Tc-Mebrofenin, quince (75.0%), fueron evaluados mediante la adquisición de imágenes planares y además en cinco (25.0%) con técnica de SPECT (gráfico 4). De estos pacientes con sospecha de HCC el estudio gammagrafico categorizo a dos (10.0%) como positivos y catorce (70.0%) como no concluyentes; cuatro (20.0%) fueron negativos (gráfico 5).

Gráfico 4. Técnicas de adquisición.

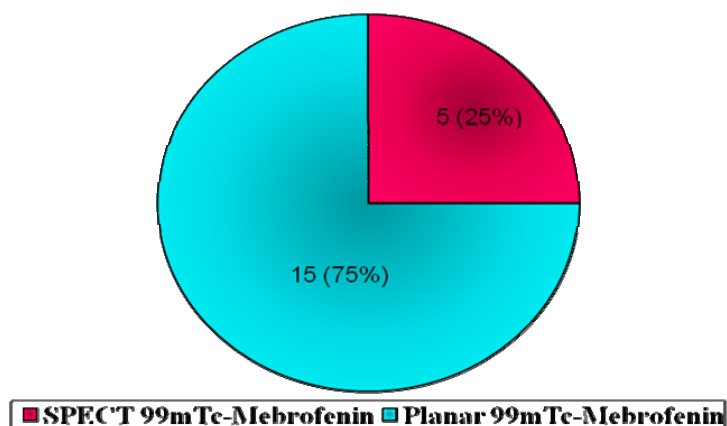
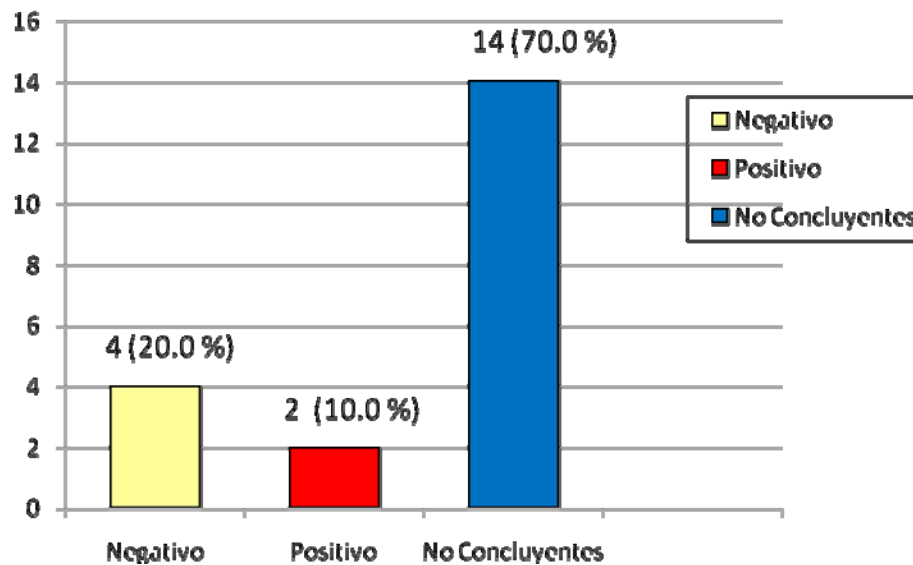


Gráfico 5. Resultado del estudio gammagrafico en el total de pacientes con ambas técnicas de adquisición con el radiotrazador ^{99m}Tc -Mebrofenin.



Quando se adquirieron imágenes planares en los 15 pacientes obtuvimos; 1 (7.0 %) paciente con resultado positivo y dos (13.0 %) pacientes resultaron negativos y doce con resultados no concluyentes (80.0%) (Gráfico 6); cuando la adquisición fue mediante SPECT en cinco pacientes, 1 (20.0 %) con resultado positivo y dos (40.0 %) pacientes con resultados negativos y dos (40.0 %) pacientes con resultados no concluyentes (gráfico 7).

Gráfico 6. Resultados de imágenes planares.

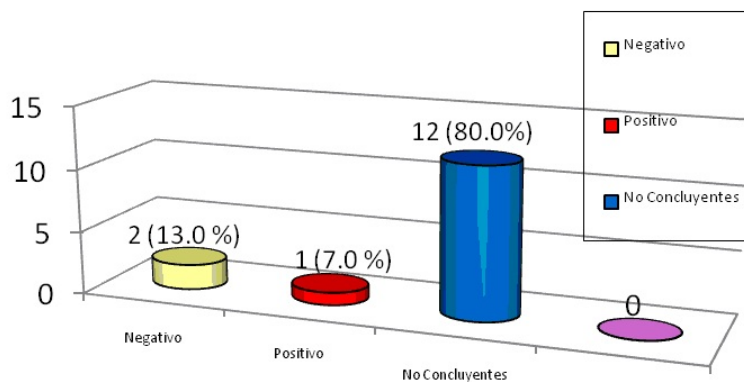
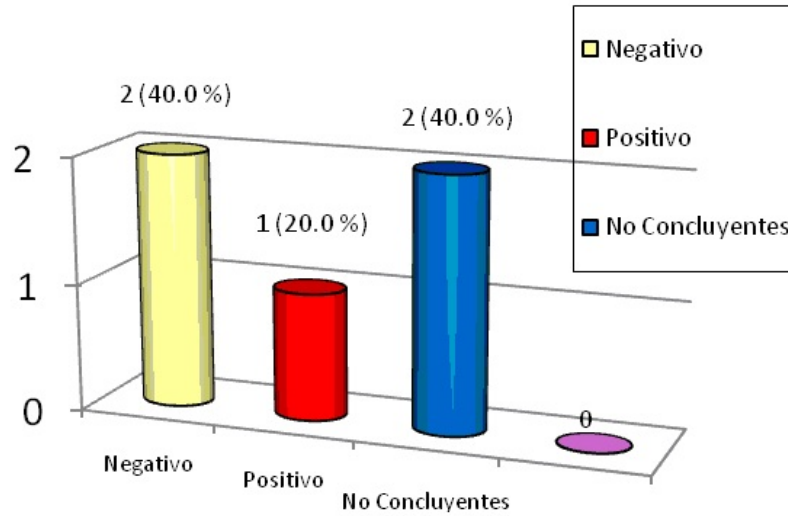
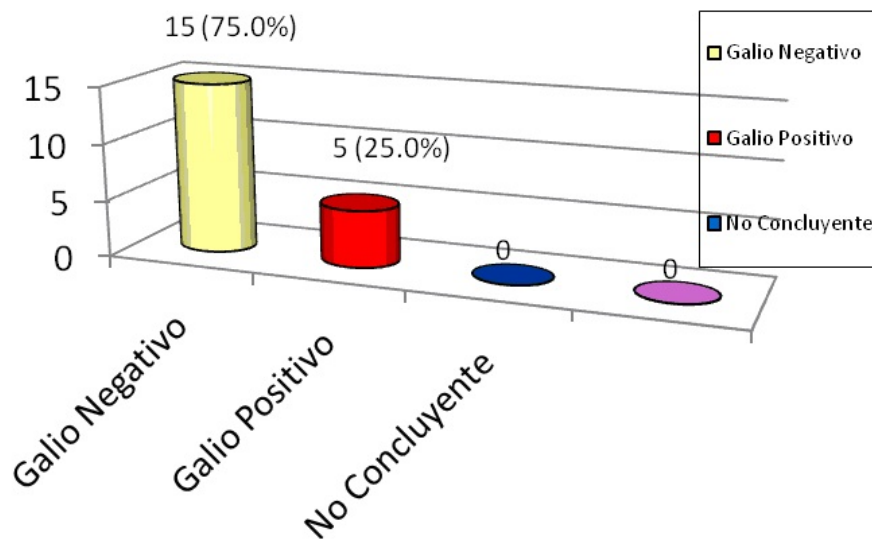


Gráfico 7. Resultados del SPECT.



Por otra parte cuando se utilizó el estudio gammagrafíco con $^{67}\text{Galio}$ caracterizó a cinco (25.0%) pacientes como positivo y quince (75.0%) pacientes como negativos, cero% con resultados no concluyentes (gráfico 8).

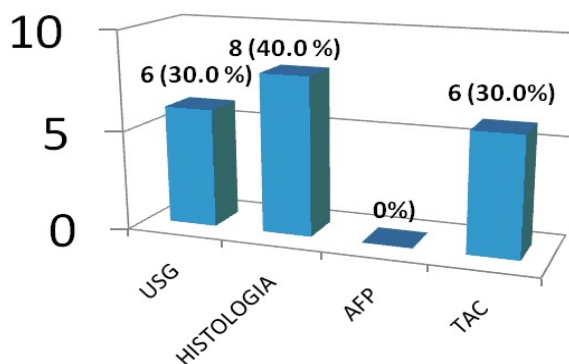
Gráfico. 8 Resultados del estudio gammagrafíco del total de pacientes con $^{67}\text{Galio}$.



Utilizando los criterios que se siguieron para diagnosticar el carcinoma hepatocelular, los consensuados en la conferencia EALS (asociación europea para el estudio del hígado) de Barcelona: criterios Cito-histológicos y criterios no invasivos (limitados a los pacientes cirróticos) en estos se incluyen criterios radiológicos y criterios combinados. Se registraron los resultados de histopatología y/o otro método diagnóstico utilizado para los pacientes con sospecha de CHC, De esta forma fue posible comparar los resultados de la gammagrafía hepática de ambos radiotrazadores, en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

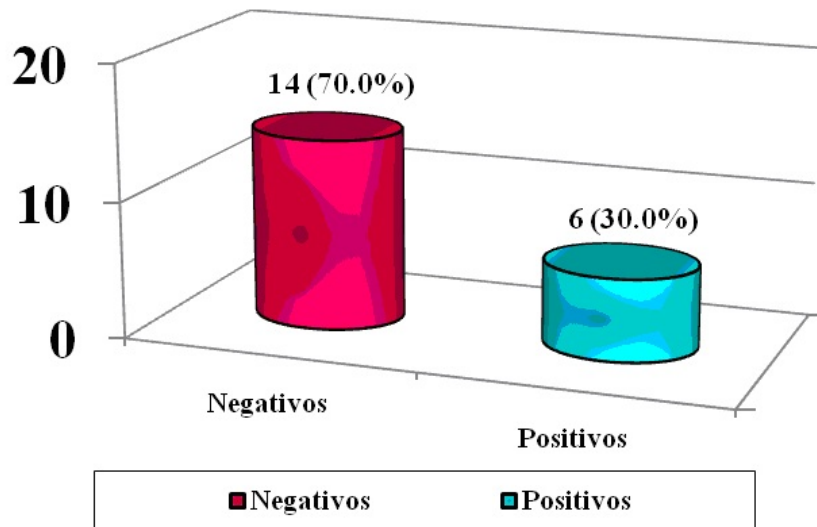
De esta manera de los veinte pacientes evaluados mediante los métodos diagnósticos; ocho (40.0 %) fueron evaluados por histología, seis (30.0 %) mediante TAC, seis (30.0 %), no se tomo a la AFP como método diagnóstico, puesto que todos los pacientes tenían controles cada seis meses con este marcador tumoral (gráfico 9).

Gráfico 9. Métodos diagnósticos



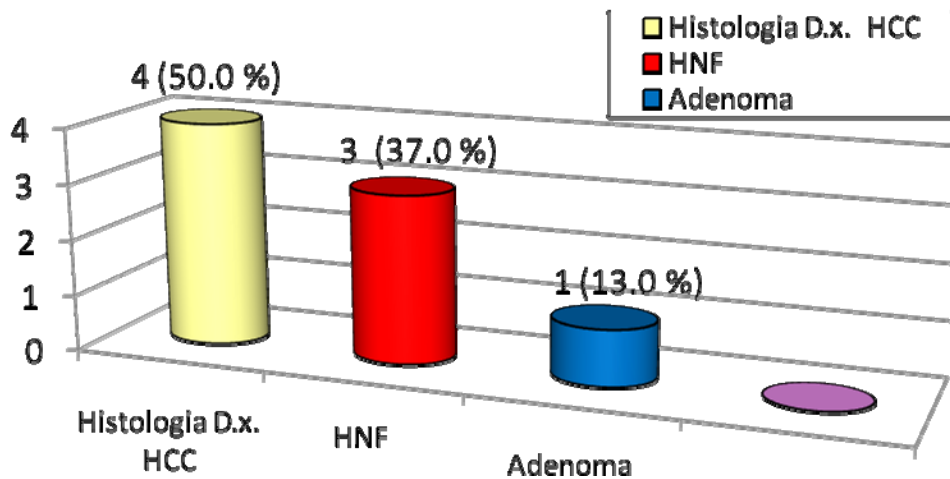
De estos pacientes los resultados de TAC, USG e histopatología (estudios de verificación), categorizaron a seis pacientes (30.0 %) como positivos para CHC y a catorce (70.0 %) pacientes como negativos para CHC (gráfico 10), cabe mencionar que la cirrosis hepática está presente en todos los casos de este estudio, observándose diagnósticos de otras patologías sólidas en el hígado.

Gráfico 10. Resultados de los métodos diagnósticos.



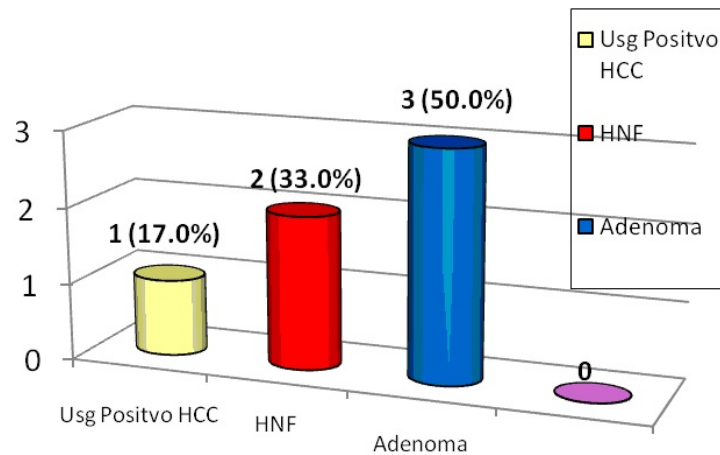
Cuando se analizaron los resultados de histopatología cuatro (50.0%) fueron resultados positivos para HCC y cuatro (50.0%) negativos para HCC (gráfico 11); de estos tres (37.0 %) con diagnósticos de hiperplasia nodular focal, uno (13.0 %) con diagnóstico de adenoma hepático

Gráfico 11. Resultados de histopatología



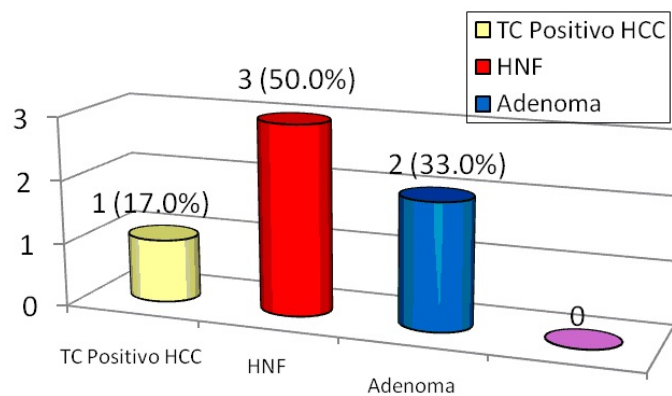
Al verificar los resultados diagnósticos con ultrasonido uno (17.0 %) resulto positivo para CHC y cinco (83.0 %) negativos para CHC (gráfico 12); de estos dos (33.0 %) con diagnóstico de hiperplasia nodular focal; tres (50.0 %) con diagnóstico de adenoma.

Gráfico 12. Resultado USG.



Con respecto a los resultados diagnósticos con TAC uno (17.0 %) resulto positivo para HCC y cinco (83.0 %) negativos para HCC; de estos tres (50.0 %) con diagnóstico de hiperplasia nodular focal; dos (33.0 %) con diagnóstico de adenoma (gráfico 13).

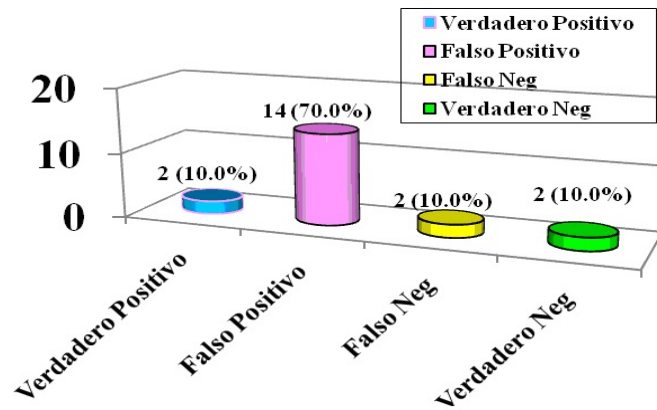
Gráfico 13. Resultados TAC



Por otra parte cuando se compararon los resultados del estudio gammagrafico con ^{99m}Tc -Mebrofenina, y los resultados con histopatología, TAC, ultrasonido; se encontró que en dos (10.0%) de los pacientes los resultados fueron verdaderos positivos, y en catorce

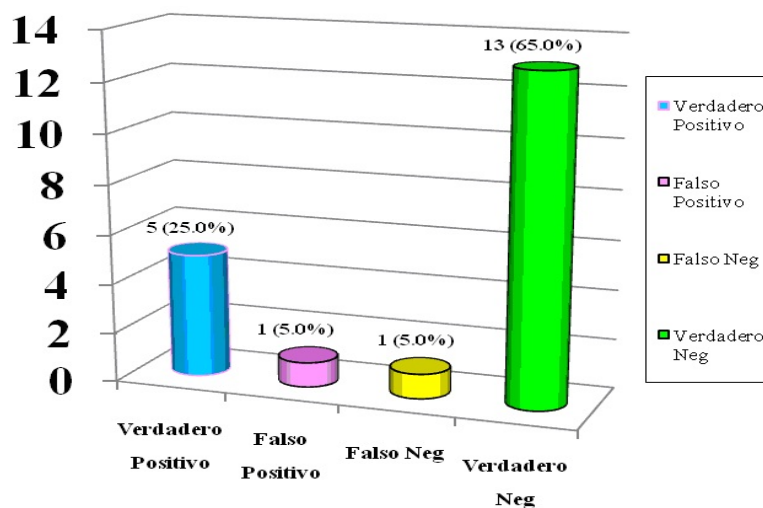
pacientes (70.0%) los resultados fueron falsos positivos, dos (10.0%) con resultado falso negativo y dos (10.0%) pacientes con resultados como verdadero negativo (gráfico 14).

Gráfico 14.- Resultados estándar de oro Vs ^{99m}Tc-Mebrofenina



Al comparar los resultados de los estudios gammagraficos con ⁶⁷Galio y los resultados de patología, TAC, ultrasonido se encontró que en 5 (25.0%) de los pacientes los resultados fueron verdaderos positivos, y en 1 (5.0%) paciente con resultados falso positivo, 1 (5.0%) con resultado falso negativo y 13 (65.0%) pacientes con resultados como verdadero negativo (gráfico 15).

Gráfico 15. Estándar de oro Vs Gammagrafía con ⁶⁷Galio



De esta manera al calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los estudios gammagraficos con ^{99m}Tc -Mebrofenin para detectar lesión maligna se obtuvo una sensibilidad de 50.0 %, una especificidad de 12.50%, un valor predictivo positivo de 12.50% y un valor predictivo negativo de 50.0%. Con respecto al $^{67}\text{Galio}$ se obtuvieron resultados de sensibilidad de 83.3%, la especificidad de 92.8%, un valor predictivo positivo de 83.33% y un valor predictivo negativo de 92.86% (Tabla 1)

Tabla 1. Categorización de los resultados del estudio con ^{99m}Tc -Mebrofenin y $^{67}\text{Galio}$.

	VP	FP	VN	FN
^{99m}Tc -Mebrofenin	2	14	2	2
$^{67}\text{Galio}$	5	1	13	1

VP-Verdaderos Positivos, FP- falsos positivos, VN-Verdaderos negativos, FN- falsos negativos.

Al calcular la eficacia diagnóstica con $^{67}\text{Galio}$ y ^{99m}Tc -Mebrofenin Vs patología, se obtuvo una sensibilidad de 83.3% para el $^{67}\text{Galio}$, para el ^{99m}Tc -Mebrofenin de 50.0%; con una especificidad de 92.8% para el $^{67}\text{Galio}$ y de 12.50% para el ^{99m}Tc -Mebrofenin; valor predictivo positivo de 83.33% para el $^{67}\text{Galio}$ y para el ^{99m}Tc -Mebrofenin de 12.50%, con un valor predictivo negativo de 92.86% para el $^{67}\text{Galio}$ y de 50.0% para el ^{99m}Tc -Mebrofenin.

Tabla 2. Eficacia diagnóstica de la gammagrafía con ^{99m}Tc -Mebrofenin Vs. $^{67}\text{Galio}$

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
^{99m}Tc -Mebrofenin	50.0%	12.50%	12.50%	50.0%
$^{67}\text{Galio}$	83.3%	92.8%	83.33%	92.86%

VPP- Valor predictivo positivo, VPN-valor predictivo negativo

Es de resaltar que la mayor eficacia diagnóstica se obtuvo con la gammagrafía con ^{67}Ga en el cual se encontró una sensibilidad de 83.3%, especificidad de 92.8%, valor predictivo positivo de 83.33%, valor predictivo negativo de 92.86%; lo cual es muy superior a los resultados obtenidos con la gammagrafía de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenin.

La siguiente imagen muestra un patrón gammagràfico con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenina no concluyente en el cual no se evidencia captación del radiotrazador en el lóbulo derecho (localización del tumor), con aclaramiento lento del radiofàrmaco por el resto del parénquima sano adyacente (Fig. 3). En la figura 4 con ^{67}Ga positivo para actividad tumoral en hígado con captación focal intensa en el mismo paciente, y localización en el lóbulo derecho.

Hallazgos histopatológicos del carcinoma hepatocelular (Fig. 5)

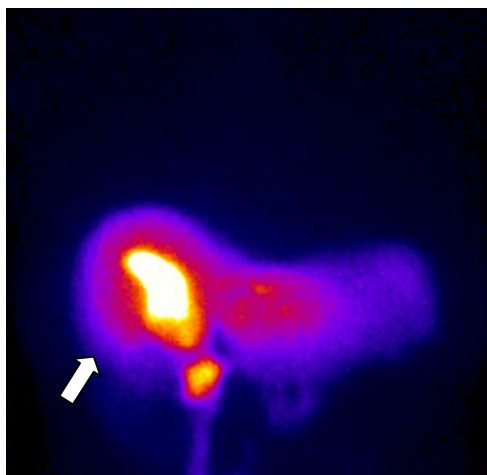


Fig. 3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mebrofenina. Se observa defecto de captación en el lóbulo derecho (flecha). Hallazgos no concluyentes.

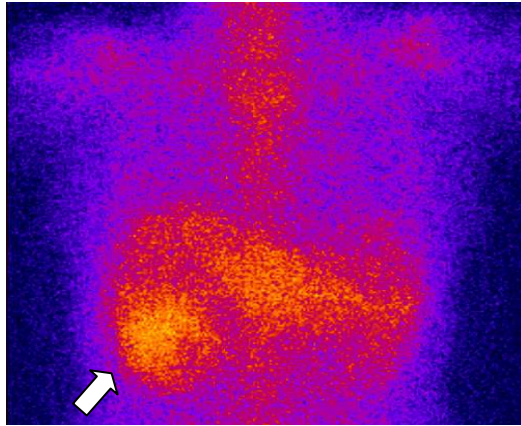


Fig. 4. ⁶⁷Ga Citrato. Se observa lesión captante intensa (flecha) positivo para actividad tumoral en hígado.

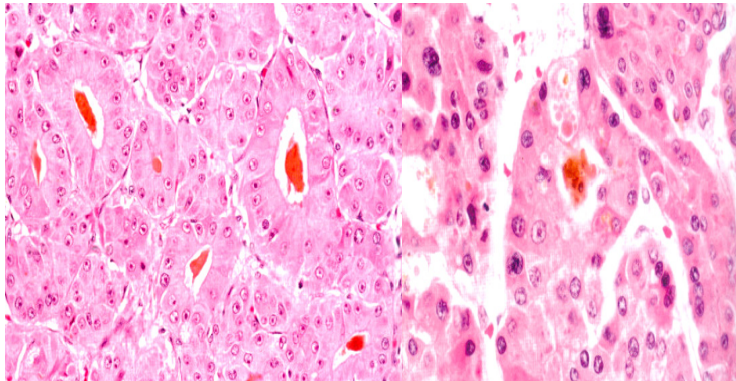


Fig 5. Carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado, con patron de crecimiento pseudo-glandular, se evidencia la producción de bilis.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio prospectivo demuestran que el gammagrama hepático con ^{99m}Tc -Mebrofenin en términos generales, no fue una herramienta diagnóstica apropiada para diferenciar de manera confiable entre patología benigna y maligna, en una variedad de lesiones como lo indican los valores bajos de especificidad obtenidos de 12.50%. Por otra parte, los valores de sensibilidad tampoco fue lo suficientemente alta siendo esta de 50.0%. En cuanto a los valores predictivo positivo y negativo, estos tampoco resultaron ser lo suficientemente adecuados, mostrando que no es de gran utilidad en el diagnóstico específico de carcinoma hepatocelular, por que se observa captación de este en otras lesiones solidas, cabe mencionar que la cirrosis está presente en todos los casos de este estudio independientemente de su etiología, está estrechamente asociada con el carcinoma hepatocelular ^(1,2,3,4). El estudio con ^{99m}Tc -Mebrofenina puede mostrar distintos patrones de captación secundarios probablemente debido a la diferente cantidad de los hepatocitos normales que existen en su interior, por lo que se observó, desde una captación focal intensa de este radiotrazador en la fase tardía hasta una ausencia de la misma o retraso en la captación sin excreción del mismo; esta variabilidad indica la causa de falsos positivos y negativos que se tuvo en este estudio. La relevancia de estos resultados, estriba en el hecho de que este radiofármaco pone de manifiesto las características de captación con respecto a la correlación comparativa con los reportes histológicos el cual depende de la diferenciación tumoral en relación a la capacidad disminuida de las células tumorales de formar bilis en comparación con el parénquima hepático normal; al momento de verificar la hipótesis planteada nos ^{14,15,23,24}

El ^{99m}Tc -Mebrofenin se ha introducido en la práctica clínica como un radiofármaco para valorar patologías hepatobiliares, sin embargo no es prometedor para hacer distinción y/o caracterizar lesiones benignas entre malignas, los resultados de este tipo de estudios realizados a lo largo del mundo, han motivado controversia en la utilidad del diagnóstico del CHC habiendo reportes bibliográficos en la literatura de utilidad en esta patología puesto que el carcinoma hepatocelular es un tumor maligno que deriva de los hepatocitos ^(14,15,24,25).

Por otra parte, con el radiotrazador $^{67}\text{Galio}$ se obtuvieron valores de especificidad de 92.8%, sensibilidad de 83.3%, así mismo un valor predictivo positivo y negativo de 83 y 92% respectivamente. Mostrando ser de gran utilidad en la evaluación de lesiones malignas hepáticas, con el cual obtuvimos resultados muy superiores comparados con el $^{99\text{m}}\text{Tc-Mebrofenin}$.

Los carcinomas hepatocelulares tienen gran avidéz (16,17,18,19,22,29) por el $^{67}\text{Galio}$ el cual puede caracterizar al CHC., diferenciando enfermedad maligna primaria y/o metastásica, de un adenoma, de un hemangioma, de una hiperplasia nodular focal, de los nódulos de regeneración cuando coexiste la cirrosis hepática, siendo sensible y específico para esta patología ($^{19,20, 22,29}$).

La importancia de la caracterización del carcinoma hepatocelular de otras lesiones ocupantes de espacio en hígado, radica en las dificultades que presenta la realización de una biopsia diagnóstica. De acuerdo a los resultados obtenidos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo van muy de acuerdo a lo publicado en otras literaturas ($^{19,20, 22,29}$). Se observó una desigualdad entre el $^{99\text{m}}\text{Tc-Mebrofenin}$ y el $^{67}\text{Galio}$ en cuanto a la proporción de positividad y negatividad entre ambos radiofármacos siendo más específica para el $^{67}\text{Galio}$, sugiriendo que este radiofármaco es el idóneo para la caracterización y/o diferenciación entre patologías benignas y malignas.

Evaluar el desempeño de una prueba diagnóstica requiere la verificación de sus resultados contra el estándar de oro (histopatología) o el desenlace del paciente. En éste estudio aproximadamente en más de la mitad de los casos se pudo contar con resultados de patología y con el resto de los pacientes se utilizaron otros criterios aceptados para definir el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (los criterios consensuados en la conferencia EALS de Barcelona: criterios Cito-histológicos y criterios no invasivos (limitados a los pacientes cirróticos) en estos se incluyen criterios radiológicos y criterios combinados)³⁰. Sin embargo, hay que tomar en cuenta las limitantes y complicaciones que conlleva al realizar una biopsia diagnóstica.

Al verificar la comparación en general entre estudios gammagraficos y estudios de histopatología, se encontró que está era aproximadamente del 90% a favor del $^{67}\text{Galio}$, aumentando la sensibilidad y especificidad, VPP y VPN para este, por lo que se recomienda utilizar este radionúclido para el diagnóstico por gammagrafía en carcinoma hepatocelular, (siendo muy similar cuando se compara con el estándar de oro). Se observó que el grado de correlación diagnóstica mostraba diferencias de acuerdo al radiofármaco usado siendo menor para el $^{99\text{m}}\text{Tc-Mebrofenin}$, esto sugiere nuevamente que el radiofármaco, no es útil en el diagnóstico gammagrafico de CHC.

En este estudio los resultados más exitosos se obtuvieron con el $^{67}\text{Galio}$ en la evaluación del carcinoma hepatocelular con una sensibilidad y especificidad muy superior comparado con el otro radiotrazador, de igual manera para el VPP y VPN. En contraparte los peores resultados se obtuvieron con el $^{99\text{m}}\text{Tc-Mebrofenin}$ en donde se presentaron la mayoría de los resultados falsos positivos, presumiblemente debido a que puede concentrar en otras patologías sólidas (adenomas, hiperplasia nodular focal, metástasis etc.) pudiendo ser confusa y no característica para CHC en su interpretación.

En los estudios previos citados en la literatura mundial (^{20,21,22,26,27,29}); que se han realizado para evaluar la eficacia diagnóstica con $^{67}\text{Galio}$ en la caracterización de carcinoma hepatocelular, los valores de sensibilidad reportados no difieren sustancialmente de los obtenidos en este estudio (^{19,20, 22,29}). Por otra parte, también hay estudios que reportan resultados desalentadores, sobre todo en lo referente a las limitaciones que hay por la resolución muy pobre y por ende una calidad de imagen no adecuada con este radiotrazador, y recomiendan utilizar otras modalidades de imagen (^{28,29})

Este estudio presenta limitaciones y las que más resaltan son la calidad de imagen, el tiempo de adquisición muy largo por las características físicas del $^{67}\text{Galio}$, costo y disponibilidad. Sin embargo; los datos obtenidos si nos da una referencia general de la eficacia de la gammagrafía con $^{67}\text{Galio}$ en la evaluación diagnóstica del carcinoma hepatocelular.

La verificación de resultados adquiere importancia para conocer la utilidad que tiene como herramienta diagnóstica como lo es el gammagrama con $^{67}\text{Galio}$. La curva de aprendizaje permite detectar y corregir fallas, al tiempo que indica cual es la práctica más correcta, en cuanto a protocolos e indicaciones en ciertas patologías y enfocarnos en las cuales se hayan obtenidos mejores resultados, dándole un justo valor a la gammagrafía con $^{67}\text{Galio}$, sobre todo en el contexto álgido en el que se encuentra este radionúclido para el uso en patología tumoral en hígado. En nuestro servicio no es común utilizarlo para caracterizar lesiones malignas en hígado en vista de que existen criterios para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular según la conferencia de EALS de Barcelona utilizados por los clínicos ^(1,2,30). Sin embargo, a pesar de esto sólo es posible diagnosticar a un porcentaje muy reducido en etapas tempranas de la enfermedad, por lo que se hace necesario tener más herramientas diagnósticas.

Sería necesario reevaluar la eficacia diagnóstica en un estudio prospectivo con una muestra mucho mas grande de pacientes, con criterios e indicaciones y estandarización de protocolos de adquisición bien establecidos como las utilizadas en este, para dar mayor fuerza al desempeño de este estudio gammagráfico con $^{67}\text{Galio}$, dentro de nuestro hospital y dar a conocer su verdadera utilidad diagnóstica.

CONCLUSIÓN

Los resultados indican que el gammagrama con ^{99m}Tc -Mebrofenin no es un instrumento diagnóstico apropiado en general, para la sospecha de carcinoma hepatocelular como lo indican los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. El obtener resultados no favorables no indica estrictamente que se deba descartar por completo el uso de este radiofármaco en particular y utilizarlo en la práctica clínica de manera correcta en aquellas indicaciones en las que tiene utilidad diagnóstica. En este estudio se pudo demostrar que la gammagrafía con ^{99m}Tc -Mebrofenina hace evidente, patrones variables de captación desde lesiones no captantes e hipercaptantes tanto en la fase temprana como tardía en hígado cirrótico; estas no siempre corresponden a una lesión maligna, aunque la demostración de defecto de captación por gammagrafía es un dato que va a favor de la naturaleza maligna de la lesión facilitando su diagnóstico.

Por otro lado el $^{67}\text{Galio}$ demostró ser superior en todos los aspectos en aquellas indicaciones correctas, al hacer un comparativo con los resultados de patología en los pacientes que contaban con este; se pudo obtener una buena correlación con la gammagrafía con $^{67}\text{Galio}$, proponemos la imagen funcional con $^{67}\text{Galio}$ para caracterizar y/o diferenciar una lesión benigna de una maligna, para el seguimiento en el post-operatorio, por las dificultades que presenta la realización de una biopsia diagnóstica.

La técnica gammagrafías con $^{67}\text{Galio}$ puede ser utilizada en cualquier servicio de medicina nuclear, permite con total fiabilidad demostrar lesiones sobre un hígado cirrótico en el curso de la hepatocarcinogénesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asmaa I Gomaa, Shahid A Khan, Edward LS Leen, Imam Waked, Simon D Taylor-Robinson. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(11): 1301-1314
2. Carmen Bouza*, Teresa López-Cuadrado, Raimundo Alcázar, Zuleika Saz-Parkinson and José María Amate. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma *BMC Gastroenterology* 2009, 9:31
3. Shijian Liu , Hongwei Zhang , Chunying Gu , Jianhua Yin , Yongchao He , Jiaxin and Guangwen Cao. Associations Between Hepatitis B Virus Mutations and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis *J Natl Cancer Ins* 2009; 101: 1066 – 1082
4. Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: A frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol* 2009; 15(28): 3462-3471
5. Ching-I Huang, Liang-Yen Wang, 1, 4 Ming-Lun Yeh, 1 Ming-Yen Hsieh Hepatocellular Carcinoma Associated With Liver Abscess. *Kaohsiung J Med Sci* October 2009 • Vol 25 • No 10
6. Harrison´s. 17 Edición. Principles of Internal Medicine. Editorial McGraw-Hill. 2007.
7. Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16(4): 418-424
8. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Viviano C, Confuorto G. Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15(26): 3210-3216
9. MingZhi Hao, Hai Lan Lin. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with cytokineinduced killer cell therapy on hepatocellular carcinoma: a comparative study 2010; Vol.29 Issue 2
10. J. H. Risse¹, D. Pauleit¹, H. Palmedo. Therapy of hepatocellular carcinoma with ¹³¹I-lipiodol: patient dosimetry. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 192–197
11. Esra Özkavukcu, Nuray Haliloğlu, Post-treatment MRI findings of hepatocellular carcinoma. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2009; 15:111–120
12. Pitton MB, Kloeckner R, Herber S, Otto G, Kreitner KF, Dueber C. MRI versus 64-row MDCT for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15(48): 6044-6051
13. Koike N, Cho A, Nasu K, Seto K, Nagaya S, Ohshima Y, Ohkohchi N. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of focal hepatic lesions. *World J Gastroenterol* 2009; 15(46): 5805-5812

14. Xavier Calvet, Francesca Pons, Jordi Bruix, Conxita Bru, Francisco Lomeña ^{99m}Tc DISIDA Hepatobiliary Agent in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Relationship Between Detectability and Tumor Differentiation. J Nucl Med 1988; 29:1916-1920
15. Ina Savitch, Michael C. Kew, Alan Paterson and Joseph Levin. Uptake of ^{99m}Tc Di-isopropyliminodiacetic Acid by Hepatocellular Carcinoma. J Nucl Med 1983; 24: 1119-1122
16. Kathryn A. Morton, Jerry Jarboe, and Elaine M. Burke. ⁶⁷Gallium Imaging in Lymphoma. J Nucl Med Technol 2000; 28:221–232.
17. Harvey A. Ziessman, Janis P O Malley and James H. Thrall. Medicina Nuclear: Los Requisitos en Radiología. Mosby Elsevier 3ªed 2007. PP. 263-274
18. Shumpei Takeda, Tsuneo Uchida, and Taiju Matsuzawa. A comparative study on Lysosomal Accumulation of ⁶⁷Gallium and ¹¹¹Indium In Morris Hepatoma 7316. J Nucl Med 1977; 18: 835-839
19. Ken Hamamoto, Kanji Torizuka, Takao Mukai, Tadako Kosaka, Takashi Suzuki, And Ichio Honjyo. Usefulness Of Computer Scintigraphy For Detecting Liver Tumor With ⁶⁷Gallium-Citrate And The Scintillation Camera. J Nucl Med. 1972; 13:667-672
20. Aldo N. Serafini, Lennox J. Jeffers, K. Rajender Reddy, Sherif Heiba, and Eugene R. Schiff. Early Recognition of Recurrent Hepatocellular Carcinoma Utilizing ⁶⁷Gallium Citrate Scintigraphy. J Nucl Med 1988; 29:712-716
21. Patricia L. Tisdale, B. David Coffier, All T. Isitman, Robert S. Heilman, and Lawrence J. Reif. Photon Deficient Bone Metastasis of Hepatocellular Carcinoma with Avid ⁶⁷Gallium Uptake. J Nucl Med 1985; 26:1415-1417
22. Joseph Levin and Michael C. Kew. ⁶⁷Gallium-Citrate Scanning In Primary Cáncer of the Liver: Diagnostic Value In The Presence Of Cirrhosis And Relation To Alpha-Fetoprotein. J Nucl Med 1975; 16:949-951
23. A. Soriano Castrejón, J Martín-Comín. Medicina Nuclear En La Practica Clínica. Edit. Aula medica 1ra edición 2009 pag-191-198.
24. Lee WV, O'Brien MJ, Devereux, et al. Hepatocellular carcinoma: uptake of ^{99m}Tc -IDA in Primary tumor and metastasis. AJR 1984; 143:57-61.
25. Hasegawa Y, Nakano S, Ibuka K, et al. Specific diagnosis of hepatocellular carcinoma by delayed hepatobiliary imaging. Cancer 1986; 57:230-236.
26. Min-Fu Tsan and Ursula Scheffel. Mechanism of ⁶⁷Gallium Accumulation in Tumors. J Nucl Med 27:1215-1219, 1986

27. LOMAS F, DIBOS PE. WAGNER HN: Increased specificity of liver scanning with the use of ⁶⁷Gallium citrate. N Engl J Med 286:1323-1329, 1972
28. Gian Luigi Buraggi, Roberto Laurini, Antonio Rodari, and Emilio Bombardieri. Double-Tracer Scintigraphy With ⁶⁷Ga-Citrate And ^{99m}Tc- Sulfur Colloid In The Diagnosis Of Hepatic Tumors.
29. Paul Hoffer. Status of Gallium-67 in Tumor Detection. J Nucl Med 21:394-398, 1980
30. Bruix J, Sherman M, Llovet JM y cols. Clinical Management of hepatocellular carcinoma, conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. J. Hepatol 2001; 35: 421-430

ANEXO I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

Lugar y
Fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:
Sensibilidad y especificidad de citrato de Galio-67 comparado con Tc-99m-
Mebrofenina realizado en pacientes con sospecha de Hepatocarcinoma celular.

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: _____

FOLIO: 20103601-79

El objetivo del estudio es:

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: _____

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

**Dra. Veronica May Rodríguez. Médico residente de
medicina nuclear. Matricula 11624175**

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

Celular: (045) 5535194494, IMSS Teléfono: (55) 5627 6900 ext.: 21609 (21462, 21463)

Testigos _____

ANEXO II

Carcinoma hepatocelular

FOLIO _____

Paciente: _____

NO. De Afiliación: _____ **Edad:** _____ **Sexo.** _____

ANTECEDENTES: FAMILIAR DE CA. SI () Especificar: _____

HISTOPATOLOGIA:

NO SE CUENTA CON REPORTE () Se cuenta con reporte ()

-Tamaño tumoral: <2cm () 2-4() >4cm ()

-Diseminación intrahepáticas Si () NO ()

-Diseminación extrahepática SI () NO ()

-VARIEDAD HISTOLOGICA:

Resultados de Laboratorios

Perfil hepático:

Fecha	AFP	Alcoholismo /Tabaquismo	Hepatitis: B/C	Diabético	Etiología de la cirrosis
-------	-----	-------------------------	----------------	-----------	--------------------------

--	--	--	--	--	--

Hombre	Mujer	Consumo de Esteroides.	Consumo de Aflatoxina		
--------	-------	------------------------	-----------------------	--	--

--	--	--	--	--	--

ANEXO III

Métodos de imagen

USG	Fecha	Localización	Hallazgos
TC			