



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

**EVALUACIÓN DEL RIESGO POR DOSIS DE RADIACIÓN IONIZANTE EN
PACIENTES Y PERSONAL INTERVENCIONISTA DURANTE
QUIMIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL TRANSCATÉTER (TACE) EN PACIENTES CON
CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE
NOVIEMBRE” DEL ISSSTE.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE MEDICINA EN:
IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

PRESENTA:

EDGAR ALONSO TAPIA RANGEL

TUTOR: DRA. JULITA DEL SOCORRO OROZCO VAZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

EVALUACIÓN DEL RIESGO POR DOSIS DE RADIACIÓN IONIZANTE EN PACIENTES Y PERSONAL INTERVENCIONISTA DURANTE QUIMIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL TRANSCATÉTER (TACE) EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” DEL ISSSTE.

AUTORIZACIONES

DR. FELIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN
Coordinador de Investigación
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

DRA. JULITA DEL SOCORRO OROZCO VÁZQUEZ
Jefe del Servicio y Profesor Titular de la Especialidad de Imagenología
Diagnóstica y Terapéutica.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

DRA. JULITA DEL SOCORRO OROZCO VÁZQUEZ
Asesor de Tesis
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

DR. EDGAR ALONSO TAPIA RANGEL
Autor de Tesis
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

REGISTRO: 035.2020

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía espiritual y darme la energía y las fuerzas necesarias para convertir mi sueño en realidad.

A mis padres, Jaime Tapia y Amelia Rangel que desde que tuve el sueño de niño, dieron toda la batalla y con todo el amor y su corazón apoyaron mis anhelos y ante las dificultades que se fueron presentando hicieron lo máximo posible para que pudiera llegar hasta donde estoy. Son mi motor.

A mis hermanas, Sarahí y Michelle que siempre han estado presentes en mis altas y bajas, orgullosas en todo el recorrido; y que además me han dado a los sobrinos más maravillosos del mundo: Sebastián, Santiago y Gael que sé, con certeza, serán hombres de bien en el futuro.

A mis maestros, que me iluminaron y enseñaron sus conocimientos, ayudándome a crecer como profesional, en especial al Dr. Cesar Aguilar que creyó en mi desde el principio y con su tenacidad me inspiró, y a la Dra. Mariana Navarro que con su disciplina, responsabilidad y enseñanzas me hizo mejorar mis capacidades y madurar con sus consejos.

A mi familia, mi mamá Amelia, mis cuñados, mis tíos y mis primos que estuvieron pendientes de mí todo el tiempo y me ayudaron sin dudar en cada momento que lo necesité.

A mis amigos, que a pesar de las circunstancias nos hemos distanciado en ocasiones pero cada vez que los veo siento la misma estima y aprecio de su parte; mis nuevas amistades que se han convertido en verdaderos amigos y han hecho más ligero este viaje . A mis compañeros, de los cuales aprendí mucho.

“Claro que creo en los sueños. Soñar es esencial, puede ser la única cosa real que exista”. Jorge Luis Borges.

Gracias.

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. TITULO DEL PROTOCOLO.

Evaluación del Riesgo por Dosis de Radiación Ionizante en Pacientes y Personal Intervencionista Durante Quimioembolización Arterial Transcatéter (TACE) en Pacientes con Carcinoma Hepatocelular en el Centro Médico Nacional "20 Noviembre" del ISSSTE.

2. RESUMEN.

Durante los últimos 20 años los procedimientos de radiología intervencionista han contribuido a un desarrollo dinámico de la radiología en general, combinando métodos diagnósticos y terapéuticos. En el caso de los pacientes con carcinoma hepatocelular, la Quimioembolización Arterial Transcatéter (TACE) puede ser la única opción de tratamiento en pacientes no elegibles para tratamiento quirúrgico. En muchos de estos pacientes se requiere el uso de más de un procedimiento lo que implica mayor exposición a radiación ionizante.

Los radiólogos intervencionistas al igual que sus pacientes se encuentran en riesgo por exposición a radiación ionizante, esta exposición predispone a la presentación de efectos tisulares nocivos (determinísticos) y/o estocásticos.

A pesar de los avances tecnológicos de las últimas décadas en los rayos X donde se ha mejorado la resolución y la seguridad, los efectos de la exposición a la radiación son aún un tema de preocupación. Debido a que la radiación se acumula durante los años, la dosis recibida puede contribuir al desarrollo de enfermedades malignas, daños hereditarios y al tejido.

Es por eso que el estudio y el control de la exposición a la radiación en el paciente y el personal intervencionista toma un papel preponderante.

Uno de los inconvenientes en el seguimiento de la radiación son los métodos de monitorización que consiste en uso de dosímetros personales con lectura mensual que aseguran que los cirujanos y el personal intervencionista se mantenga debajo de los límites de acuerdo a la normatividad nacional e internacional reconocida. Sin embargo, datos sobre casos individuales no se pueden obtener de estos dosímetros. Los operadores deben inferir su dosis de exposición de parámetros de fluoroscopia como el kerma en aire en el punto de referencia a la entrada del paciente ($K_{a,r}$); y el producto kerma área (P_{KA}). El $K_{a,r}$ es la energía cinética liberada en el medio en un punto de referencia a la entrada del paciente el cual está localizado 15 cm desde el isocentro en dirección al punto focal sobre el eje del haz de rayos X. El $K_{a,r}$ ofrece un estimado del kerma en aire acumulado en un punto aproximado de entrada a la piel del paciente de tal manera que es la mejor aproximación de la dosis recibida durante la intervención. El P_{KA} es la medida de la energía de

rayos X total del tubo, demostrando una aproximación confiable de la energía absorbida por el paciente. Asimismo, se ha demostrado que el P_{KA} es un mejor predictor de la dosis que recibe el operador y el riesgo estocástico del paciente y el operador comparado con el $K_{a,r}$.

De tal manera que el registro de radiación expresada mediante P_{KA} y $K_{a,r}$ por medio de los equipos fluoroscópicos, así como la dosimetría mensual esta ampliamente establecida la caracterización de la exposición de la radiación por parte del paciente, sin embargo, la exposición a esta radiación ionizante por parte del intervencionista no esta descrita.

La falta de información precisa que permita una retroalimentación después de un caso individual en el operador para corregir patrones que permitan disminuir dichas dosis es el inconveniente principal en la practica de la radiología intervencionista.

El objetivo de este estudio es caracterizar la exposición de pacientes y del personal intervencionista definido como: Operador, asistente principal, asistente secundario, enfermera circulante y técnico radiólogo durante los procedimientos de TACE guiados por fluoroscopia; así mismo determinar la incidencia de efectos determinísticos en los pacientes sometidos a TACE.

Material y métodos

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, unicéntrico con grupo único de estudio de los pacientes que requieren ser tratados con procedimientos de TACE. Las variables a recolectar son: P_{KA} (mGy/cm^2), $K_{a,r}$ (mGy) obtenidos del equipo de fluoroscopia (Siemens Axiom Artis Biplanar), datos de dosis equivalente en mSv obtenido de dosímetros personales termoluminiscentes del personal intervencionista (operador, asistente principal [residente], enfermera circulante, asistente secundario [residente] y técnico radiólogo), tiempo de fluoroscopia, tiempo operatorio, tipo de intervención, indicación de intervención, información demográfica y antropometría de los pacientes, número de intervenciones relacionadas al tratamiento, nivel de entrenamiento de los asistentes, datos anatómicos y de comorbilidad relacionados a la indicación del tratamiento intervencionista y efectos tisulares nocivos (determinísticos).

3. INDICE.	
1. Título del proyecto	4
2. Resumen	5
3. Indice	7
4. Abreviaturas	8
5. Introducción	8
6. Antecedentes	9
7. Planteamiento del problema	13
8. Justificación	14
9. Hipótesis	15
10. Objetivo general	15
11. Objetivos específicos	15
12. Metodología de la Investigación	15
13. Aspectos éticos	21
14. Condiciones de bioseguridad	22
15. Recursos	22
16. Cronograma de actividades programadas	24
17. Resultados	24
18. Discusión	27
19. Conclusiones	28
20. Referencias bibliográficas	28

4. ABREVIATURAS.

HCC: Carcinoma hepatocelular.

TACE: Quimioembolización arterial transcatóter.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System.

PACS: Picture Archiving and Communication System.

P_{KA} : Producto kerma área.

$K_{a,r}$: Kerma en aire en el punto de referencia de entrada al paciente.

Sv: Sieverts.

Gy: Gray.

R: Roentgens

5. INTRODUCCION.

La incidencia de carcinoma hepatocelular se ha incrementado a nivel mundial de manera generalizada^{1, 2}. Las opciones curativas se limitan a tratamiento quirúrgico en pacientes con diagnóstico de HCC en etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, tan solo el 25% de los pacientes son diagnosticados en estadios tempranos. De acuerdo a la clasificación BCLC, el 50% de los pacientes se encuentran en un estadio intermedio con indicación de un tratamiento quirúrgico curativo³.

La indicación de tratamiento en pacientes con estadio intermedio es la terapia regional que incluye los procedimientos de Quimioembolización Arterial Transcatóter (TACE). El principio de estos procedimientos es la administración de un agente quimioterapéutico directamente en el segmento arterial hepático que nutre el tumor. La canalización de este segmento vascular se realiza mediante técnicas percutáneas y endovasculares mediante la guía de imágenes por fluoroscopia^{4, 5}.

El uso de TACE ha permitido tratar pacientes en estadio intermedio ampliando su tiempo de supervivencia. Los protocolos para la realización de TACE varían, pero en general se considera realizar más de un procedimiento en tiempos entre 3 y 6 meses. Este tipo de protocolos implica exposición de pacientes a radiación ionizante en tiempos relativamente cortos⁶.

Aunque los equipos utilizados en salas de intervención han sido mejorados para disminuir la exposición de pacientes y personal intervencionista al mínimo posible,

los efectos de exposición continua, aún a dosis bajas pero repetidas, pueden contribuir al desarrollo de efectos estocásticos y determinísticos en pacientes y personal intervencionista⁷.

Los procedimientos de TACE para hepatocarcinoma generalmente involucran tiempos de fluoroscopia prolongados con múltiples imágenes de angiografía que en teoría se pueden traducir en mayor exposición a radiación ionizante⁸. Actualmente existen pocos reportes en la literatura médica que especifiquen dosis de exposición a radiación ionizante para pacientes y el personal en la sala intervencionista. La intención del presente estudio es determinar la dosis media de radiación absorbida en pacientes y la dosis media equivalente en el personal intervencionista definido operador, asistente principal y secundario, enfermera circulante y técnico radiólogo.

6. ANTECEDENTES.

La especialidad de radiología intervencionista ha evolucionado como parte dinámica de la radiología en los últimos 20 años, combinando métodos diagnósticos y terapéuticos. Por otra parte, los procedimientos intervencionistas al hacer uso de fluoroscopia implican la exposición de pacientes y el personal intervencionista a radiación ionizante^{9, 10}.

La radiación ionizante comprende el desprendimiento de electrones de las partículas subatómicas (fotones) a nivel atómico o molecular lo que permite la formación de iones. La radiación ionizante se encuentra en el ambiente natural en la forma de radones o rayos cósmicos. Este mismo tipo de radiación es la que se usa en procedimientos radiológicos intervencionistas y diagnósticos; en los procedimientos terapéuticos y paliativos en el contexto oncológico se utilizan dosis de radiación más altas^{11, 12}.

El efecto perjudicial de la radiación se encuentra relacionado con el daño celular que causa la radiación ionizante al producir radicales libres. Los radicales interfieren con los enlaces químicos entre las moléculas que regulan los procesos celulares vitales. La interacción directa entre radiación ionizante y las macromoléculas celulares derivan en la mutación del ADN o en la muerte celular, mientras que la interacción indirecta causa el daño por parte de radicales libres en enzimas esenciales^{12, 13}.

Los tejidos tienen una sensibilidad variable al daño por radiación ionizante, dado principalmente en su tasa de proliferación y su grado de diferenciación celular. De tal manera que los órganos linfoproliferativos con rápido desarrollo celular son más sensibles, mientras que el tejido nervioso con tasa de reproducción celular baja o nula es el menos sensible¹³.

La probabilidad de la ocurrencia de efectos crónicos de radiación ionizante es una función de la dosis de radiación total, aunque la severidad de los efectos no puede ser atribuida solamente a la radiación y es influenciada por otros factores (ambientales o genéticos). Mientras que la inducción al cáncer es un efecto de alta preocupación, otros factores como efectos hereditarios, acortamiento de la expectativa de vida y formación de cataratas son de interés en el estudio de los efectos por exposición a radiación ionizante. Con respecto a la ocurrencia de cáncer por exposición a radiación se encuentra el mieloma, leucemia, cáncer de pulmón, tiroides, mama, cáncer óseo y el cáncer de piel^{2, 10}.

Muchos modelos teóricos dosis-respuesta tras exposición a radiación han sido desarrollados. El modelo lineal sin umbral (linear no-threshold [LNT]) es el más utilizado aunque sea el más conservador. Según este modelo se asume que la exposición a radiación ionizante aunque sea pequeña puede inducir a la aparición de cáncer. Los resultados de las mediciones realizadas utilizando esta metodología se han usado para proyectar el riesgo de cáncer a partir de estimados de dosis de radiación pequeñas (ejemplo, el equivalente de una sola radiografía de tórax). Este modelo ha sido validado por la NRC (US National Council on Radiological Protection and Measurement) y el BEIR (US National Academy of Sciences Biological Effects of Ionizing Radiation)^{14, 15}.

Entre los parámetros establecidos para la medición de radiación se han definido una terminología estandarizada para el reporte de dosis de exposición a radiación ionizante. Entre aquellos términos se destacan los siguientes^{12, 16}:

Exposición de Radiación: Se refiere a la concentración de radiación ionizante en un volumen específico de aire, medido en roentgens (R).

Dosis Absorbida: Significa la cantidad de radiación absorbida por un tejido específico medido en grays (Gy) o rads. La dosis de producto por área (DAP) o Kerma de aire producto (KAP) es la dosis absorbida por el área irradiada y esta medida en gray por centímetros cuadrados $Gy \cdot cm^2$.

Dosis Efectiva: Toma en cuenta un tejido particular u órgano que absorbe la radiación y refleja el equivalente de la dosis corporal total que resultaría en el riesgo equivalente desde un recurso no uniforme de radiación tal como en la tomografía o fluoroscopia. Su medición se hace en sieverts (Sv).

La dosis efectiva aporta una cuantificación del potencial de los daños radiobiológicos causados por la exposición a la radiación incluyendo carcinogénesis, disminución de la expectativa de vida y efectos hereditarios.

De acuerdo a las definiciones anteriores se estandariza el reporte de la exposición a radiación ionizante y su asociación a efectos perjudiciales. Aquellos efectos perjudiciales se conocen como efectos biológicos los cuales se agrupan como estocásticos y no estocásticos o determinísticos. Un efecto estocástico es aquel en el cual la probabilidad del efecto, no la severidad, se incrementa con la dosis de radiación. El cáncer inducido por radiación y los efectos genéticos son estocásticos. Se estima que estos efectos carecen de una dosis umbral debido a que el daño a unas pocas células o a una sola célula podría teóricamente resultar en la producción del efecto.

Por otro lado hay otros efectos por los cuales la probabilidad de causar ciertos tipos de daño será cero en dosis de radiación bajas. Por encima de algunos niveles umbral el daño será aparente, incrementando su severidad a medida que la dosis de radiación aumenta por encima de tal umbral. Tales efectos son llamados no estocásticos o determinísticos. Las cataratas, el eritema, depilación e incluso la muerte son ejemplos de los efectos determinísticos que resultan en dosis altas de radiación¹⁷.

En la actualidad debido al aumento en el uso de procedimientos guiados por fluoroscopia y al aumento promedio de la duración de estos procedimientos, se ha incrementado el interés en el estudio de los efectos determinísticos. En los equipos que utilizan rayos X, como fluoroscopia, radiografía, tomografía computada y angiografía, las dosis más altas se registran en el punto de entrada del rayo, de tal manera que los efectos más comúnmente observado son daño en piel y pérdida de cabello. Entre los efectos determinísticos más comunes se conocen los siguientes¹⁸.

¹⁹.

Eritema temprano temporal: Inicio en horas con efecto máximo dentro de las primeras 24 horas con dosis de 2 Gy.

Depilación temporal: Aparición del efecto en las primeras tres semanas con una dosis de 3 Gy o mayor.

Eritema: Aparece en los primeros 10 días posterior a exposición a radiación con un pico de aparición en las primeras dos semanas con dosis mayor a 6 Gy.

Depilación permanente: Ocurre dentro de las primeras 3 semanas posterior a la exposición con una dosis de 7 mGy.

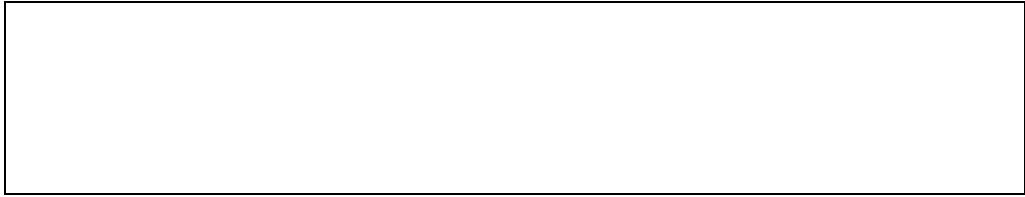
Necrosis dérmica: Ocurre después de 10 semanas posterior a la exposición con una dosis mayor a 18 Gy.

Ulceración secundaria: Aparece después de 6 semanas de la exposición con dosis superiores a 20 mGy.

En la actualidad se ha intentado caracterizar la incidencia de efectos determinísticos en las unidades intervencionistas. Diferentes estudios han reportado tal incidencia en procedimientos realizados en unidades cardiacas y de cirugía vascular. En las unidades de radiología intervencionista el reporte de incidencia de efectos determinísticos es más limitado²⁰.

En las unidades de radiología intervencionista la TACE es uno de los procedimientos más comunes, lo cual implica el uso de múltiples imágenes de angiografía y tiempos prolongados de fluoroscopia. De igual manera los pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) por lo general requieren ser intervenidos en más de una ocasión en periodos menores de 6 meses, por lo que su exposición es mayor comparado con pacientes intervenidos en otros procedimientos.

En reportes recientes la dosis de radiación durante TACE se ha reportado a ser tan alta como 9,404.1 dGy*cm² en P_{KA} y 5 Gy en $K_{a, r}$ con tiempos de fluoroscopia de hasta 56 minutos. Sin embargo, las dosis en personal intervencionista y la incidencia de efectos determinísticos durante TACE aún no se conoce. De tal manera que el objetivo del presente proyecto es determinar la dosis media de radiación absorbida en pacientes expresada en P_{KA} y $K_{a, r}$, así como la incidencia de efectos determinísticos en pacientes; y la dosis equivalente en el personal intervencionista expresada en mSv.



7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma se enfrentan a un panorama difícil en el tratamiento de su condición debido a que tan solo el 25% de ellos son elegibles para tratamiento curativo quirúrgico. Del 75% restante, dos tercios son considerados en estadio intermedio con la única opción de ser tratados con TACE mediante guía fluoroscópica en más de una ocasión en periodos entre 3 y 6 meses.

Para la realización de cada procedimiento de TACE es necesario el uso de radiación ionizante para lograr la administración del medicamento quimio terapéutico en el segmento tumoral deseado. Debido a la complejidad de la enfermedad y anatomía de los pacientes, los procedimientos de TACE requieren tiempos de fluoroscopia prolongados y múltiples imágenes de angiografía lo cual implica mayores dosis de radiación para pacientes y personal intervencionista.

A pesar de que la exposición a radiación ionizante es de amplio interés en el campo intervencionista y de que se han hecho esfuerzos para mejorar la tecnología de los equipos de fluoroscopia para reducir las dosis de radiación al máximo posible, la evidencia que describa las dosis medias de radiación en pacientes y personal intervencionista es limitada. De igual manera estudios sistemáticos enfocados a evaluar la asociación de estas dosis de radiación y la ocurrencia de efectos determinísticos en pacientes y personal intervencionista durante TACE no existen.

En el presente estudio se pretende determinar la dosis media absorbida de radiación en pacientes, expresada en $K_{a,r}$ (Gy) y P_{KA} (Gy*cm²); la dosis media equivalente expresada en miliSieverts (mSv) y la incidencia de efectos determinísticos en los pacientes con diagnóstico de HCC sometidos a TACE.

8. JUSTIFICACIÓN.

Generalmente, el diagnóstico de HCC se realiza en estadios avanzados de la enfermedad, de tal manera, que solo el 25% son elegibles para terapia curativa como resección tumoral y/o trasplante hepático. El uso de terapias percutáneas como embolización o quimioembolización tumoral (TACE) ha surgido como una opción para el tratamiento de pacientes en estadios intermedios de la enfermedad y/o que no son candidatos para tratamiento quirúrgico.

La realización de TACE implica, sin embargo el uso de equipos de fluoroscopia que exponen a los pacientes y al personal que participa en los procedimientos intervencionistas a radiación ionizante. A pesar de que se trata de que las dosis de exposición a los pacientes y al personal sean lo mas bajas posibles, las dosis de radiación se acumulan y pueden influenciar a la aparición de efectos estocásticos, entre ellos cáncer. Es también un aspecto de preocupación en el uso de radiación ionizante la aparición de efectos determinísticos, entre los que se destacan eritema, alopecia, entre otros, cuya severidad se relaciona con la dosis de radiación recibida.

En el servicio de Radiología e Imagen del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se realizan procedimientos de TACE a pacientes con carcinoma hepatocelular desde hace más de 10 años. Con mayor frecuencia, el motivo del procedimiento es que los pacientes no son candidatos a tratamiento quirúrgico. De acuerdo a un analisis preliminar, en un periodo de 40 meses, se realizaron alrededor de 60 procedimientos. Así mismo en un registro de 16 meses en las salas de intervención, se realizaron 289 procedimientos y se registraron las dosis de radiación. De esos procedimientos, 14 fueron TACE, las cuales mostraron las dosis de radiación más altas expresadas en DAP y $K_{a,r}$ (mediana= 689 Gy*cm² ; mediana= 2.g Gy, respectivamente), comparado con otros procedimientos. Sin embargo, el registro de dosis de radiación en el personal intervencionista y las asociación de las dosis de radiación en pacientes con factores predictores y la incidencia de efectos determinísticos no se ha realizado.

El objetivo del presente estudio es determinar la dosis media absorbida de radiación en pacientes, expresada en $K_{a,r}$ (Gy) y P_{KA} (Gy*cm²); la dosis media equivalente expresada en mili Sieverts (mSv) y la incidencia de efectos determinísticos en los pacientes con diagnóstico de HCC sometidos a TACE.

9. HIPÓTESIS.

HIPOTESIS DE TRABAJO.

Hipótesis 1: La dosis media de radiación en pacientes con HCC tratados con TACE expresada en $K_{a,r}$ y P_{KA} , es similar a lo reportado por Kohlbrenne

10. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la dosis de radiación, expresada como $K_{a,r}$ y P_{KA} en mGy y $Gy \cdot cm^2$, respectivamente, en pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (HCC), que sean tratados con quimioembolización arterial transcatéter (TACE) en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Objetivo específico 1: Determinar la dosis equivalente de radiación, expresada en mili Sieverts (mSv), en el personal intervencionista que participa en la realización de los procedimientos de TACE.
- Objetivo específico 2: Determinar la incidencia de efectos determinísticos en los pacientes con carcinoma hepatocelular quienes sean tratados con TACE.

12. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

12.1 Diseño y tipo de estudio.

Observacional, longitudinal, prospectivo, unicéntrico con brazo de estudio único.

12.2 Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (HCC) que requieren el uso de quimioembolización arterial transcatóter en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

12.3 Universo de trabajo

- Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular estadio intermedio que requieren tratamiento con TACE.
- Derechohabientes del Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmar consentimiento informado.

12.4 Tiempo de ejecución.

24 meses.

12.5 Esquema de selección.**12.5.1 Definición del grupo control.**

No existirá grupo control, por el tipo de estudio a realizar.

12.5.2 Definición del grupo a intervenir.

No se realizará intervención alguna de tipo investigacional. El presente estudio es estrictamente observacional.

A pesar de ser un estudio observacional, se considera el uso de consentimiento informado al tener contacto con los pacientes durante el uso de dosímetros para medir la dosis de radiación durante cada procedimiento.

12.5.3 Criterios de inclusión.
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma hepatocelular estadio intermedio y/o no candidatos a tratamiento quirúrgico en quienes se les haya realizado TACE. - Pacientes que cuenten con expediente clínico en el Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE. - Derechohabiente del Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE. - Pacientes que acepten participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.
12.5.4 Criterios de exclusión.
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes no derechohabientes a esta institución (Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE). • Pacientes no candidatos a la realización de TACE. • Pacientes que no cuenten con los métodos de imagen e información clínica necesaria para el análisis del presente estudio.
12.5.5 Criterios de eliminación.
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no acepten participar en el estudio • Pacientes y/o procedimientos en que el uso de dosímetros personales no se pueda realizar • Pacientes en quienes la TACE no está indicada o no se pudo realizar.

12.6 Tipo de muestreo.
12.6.1 Muestreo probabilístico.
Muestreo por conveniencia de acuerdo al diagnóstico de HCC candidatos a ser tratados con TACE.
12.6.2 Muestreo no probabilístico.
No procede.

12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

El cálculo de la muestra se realiza basado en la siguiente formula:

$$N = 4Z_{\alpha}^2 S^2 / W^2$$

(Reference: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Designing clinical research : an epidemiologic approach. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Appendix 6D, page 80.)

$Z_{\alpha} = 2.58$

W= Ancho de intervalo de confianza

S= Desviación estandar

De acuerdo a la formula anterior se necesitan 17 pacientes para lograr estimar la muestra con un nivel de confianza de 99%, un ancho del intervalo de confianza de 2 y una desviación estandar de 1.6 Gy, de acuerdo a lo reportado por Kohlbrenner et al. Contando con 20% en pérdidas de reclutamiento o fallas screening, un total de 20 pacientes serán necesarios.

12.8 Descripción operacional de las variables.

+	Definición operacional	** Tipo de variable	Instrumento de medición	** Unidades	Fines descriptivos / analíticos
Sexo	Condición biológica o genética que diferencia a un hombre de una mujer.	Cualitativa nominal	Visual	1= Sexo masculino 2= Sexo femenino	Descriptivo Independiente
Edad	Cantidad de años con los que cuenta una persona.	Cuantitativa discreta	Años	Años	Descriptivo Independiente
Causa de Cirrosis	Diagnóstico clínico asociado a la ocurrencia de carcinoma hepatocelular.	Cualitativa Nominal	Visual	Hepatitis B: 1 Hepatitis C : 2 Alcohol: 3 Otra: 4 Si otra, descripción	Descriptivo Independiente
Trombosis de vena porta	Trastorno hemodinámico que compromete el flujo sanguíneo portal extra o intra hepático, determinado por tomografía contrastada de abdomen/dinámico de hígado en fase portal.	Cualitativa Nominal	Visual	0: Sin evidencia de trombosis portal 1: Evidencia de trombosis portal	Descriptivo Independiente
Clasificación Child Pugh	Clasificación pronóstica de hepatopatía que toma en cuenta la función hepática y signos clínicos de enfermedad hepática	Cualitativo ordinal	Visual	1: Estadio A 2: Estadio B 3: Estadio C 4: Estadio D	Descriptivo Independiente
Estadio de Barcelona BCLC	Estratificación de pacientes con carcinoma hepatocelular de acuerdo al momento clínico en el diagnóstico relacionado con el posible resultado del tratamiento. Se toman en cuenta variables relacionadas a características tumorales, función hepática, estadio físico, síntomas relacionados a cáncer.	Cualitativo ordinal	Visual	0: Estadio 0 1: Estadio A 2: Estadio B 3: Estadio C 4: Estadio D	Descriptivo Independiente
Fecha de TACE	Momento en el tiempo definido por día, mes y año en que se realizó el primer tratamiento de quimioembolización hepática	Cualitativa	Visual	DD/MM/AAAA	Descriptivo Independiente
TACE diferida	Realización de quimioembolización hepática posterior a la inicial dentro de los primeros 6 meses para tratamiento de la misma lesión tumoral intervenida previamente	Cualitativa nominal	Visual	0: No 1: Si	

Re-intervención	Realización de procedimiento de embolización tumoral hepático despues de 6 meses de realizada la quimioembolización inicial	Cualitativa Nominal	Visual	0: No 1: Si	Descriptivo Independiente
Tamaño de campo de vision FOV (cm)	Cantidad expresada en centímetros del area del paciente incluida en una imagen	Cuantitativo continuo	cm	cm	Descriptivo Independiente
Colimador	Sistema que a partir de un haz divergente obtiene un haz paralelo.	Cualitativo nominal	Visual	0: NO 1: SI	Descriptivo Independiente
Fluoroscopia pulsada (pulsos por segundo)	Método de obtención de imágenes de rayos X en tiempo real.	Cualitativo Nominal	Visual	0: 15 fps 1: 7.5 fps	Descriptivo Independiente
Modo cine (imágenes por segundo)	Modalidad de fluoroscopia en la cual se emiten rayos X de manera continua obteniendo imágenes seriadas	Cuantitativo discreto	Visual	Numerico	Descriptivo Independiente
Número de series	Cantidad de series de imágenes adquiridas durante procedimiento de quimioembolización	Cuantitativo discreto	Visual	Numerico	Descriptivo Independiente
Número de imágenes	Cantidad de imágenes adquiridas durante procedimiento de quimioembolización	Cuantitativo discreto	Visual	Numerico	Descriptivo Independiente
Tiempo de fluoroscopia	Tiempo de duración de producción de imágenes dinámicas por medio de un haz de rayos X, expresado en minutos.	Cuantitativo continuo	Minutos	Minutos	Descriptivo dependiente
Producto Kerma Area (P _{KA})	Producto del kerma en aire a la entrada de la superficie de la piel multiplicado por la superficie irradiada en cm ²	Cuantitativo continuo	Visual	Gy.cm2	Descriptivo dependiente
Valor de la calidad de imagen	SCORE de calidad de imagen	Cualitativo Ordinal	Visual	1: Acceptable 2: Mas de lo necesario 3: Baja	Descriptivo Independiente
Número de arterias embolizadas	Cantidad de arterias embolizadas durante TACE	Cuantitativo discreto	Visual	1: 1 2: 2 3: 3 4: 4 5: 5	Descriptivo independiente
Número de tumores embolizados	Cantidad de tumores embolizados durante TACE	Cuantitativo Discreto	Visual	1: 1 2: 2 3: 3 4: 4 5: 5	Descriptivo independiente
Cantidad de dosis en cristalino	Cantidad de dosis de radiacion recibida en el cristalino expresada en mGy	Cuantitativo continuo	Visual	mGy	Descriptivo Dependiente
Posición del detector cristalino	Sitio anatomico en el cual se coloca el dosímetro.	Cualitativo ordinal	Visual		Descriptivo independiente
Uso de lentes de plomados	Uso de equipo de blindaje para la protección del cristalino.	Cualitativo nominal	Visual	0: NO 1: SI	Descriptivo Independiente
Mampara plomada	Estructura vertical cubierta de plomo utilizada para protección radiológica.	Cualitativo nominal	Visual	0: NO 1: SI	Descriptivo Independiente
Duración del procedimiento	Tiempo de duración del procedimiento expresado en minutos.	Cuantitativo continuo	Minutos	minutos	Descriptivo Independiente
Medicamento	Agente quimioterapico utilizado durante TACE	Cualitativo nominal	Visual	1:Doxorubicina 2: Cisplatino 3:Otro	Descriptivo independiente
Agente embolizante	Agente embolizante utilizado durante TACE	Cualitativo nominal	Visual	1: Lipiodol 2: PVA 3: Micro esferas 4: Otro	Descriptivo independiente
ECOG	Escala que evalua la calidad de vida de un paciente oncologico, que valora las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al maximo su autonomia.	Cualitativo ordinal	Visual	0: Estadio 0 1: Estadio 1 2: Estadio 2 3: Estadio 3 4: Estadio 4 5: Estadio 5	Descriptivo Independiente
Número de tumores	Cantidad de lesiones tumorales embolizadas durante cada procedimiento	Cuantitativo continuo	Visual	Numerico	Descriptivo independiente
Número de Segmentos hepáticos	Cantidad de segmentos hepáticos de acuerdo a la clasificacion de Couinadud involucrados por la tumoracion hepatica.	Cuantitativo discreto	Visual	1: 1 2: 2 3: 3 4: 4 5: 5 6: 6 7: 7 8: 8	Descriptivo independiente
Segmento hepático involucrado	Localización anatómica en la cual se localiza el tumor	Cualitativo Nominal	Visual	1: I 2: II 3: III 4: IV	Descriptivo independiente

				5: V 6: VI 7: VII 8: VIII	
Vaso embolizado	Vaso sanguíneo embolizado durante TACE	Cualitativo nominal	Visual	1: Arteria hepática común 2: Arteria hepática derecha 3: Arteria hepática izquierda 4: Otra	Descriptivo independiente
Efecto determinístico	Efecto de la radiación ionizante en el cual la severidad del efecto varía con la dosis siendo necesario un valor umbral. Como consecuencia de la irradiación, se produce muerte celular de órganos o tejidos.	Cualitativo nominal	Visual	0: NO 1: SI	Descriptivo Dependiente
Tipo de efecto determinístico	Descripción de efecto determinístico cutáneo	Cualitativo nominal	Visual	1: Eritema 2: Descamación	Descriptivo Dependiente
Localización de efecto determinístico	Sitio anatómico en el cual se presenta el efecto determinístico.	Cualitativo nominal	Visual	1: Espalda 2: Abdomen 3: Tórax 4: Extremidades superiores 5: Extremidades inferiores 6: Otro	Descriptivo Dependiente

12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Revisión de expediente clínico.

Revisión de sistema PACS de quimioembolizaciones arteriales transcáteter

12.10 Procesamiento y análisis estadístico.

El procesamiento y análisis de los datos obtenidos se realizará por objetivos:

Objetivo General: Estimación de dosis media recibida en los pacientes de acuerdo a K_a , r y P_{KA} durante los procedimientos de TACE. De igual manera se calcularán y reportarán desviaciones estándar para DAP y RAK en $Gy \cdot cm^2$ y Gy, respectivamente. En caso de tener distribución no normal, el reporte de los datos se hará en mediana y rangos inter cuartiles (IQR).

De igual manera se realizara cálculo univariado utilizando la prueba de t-student para grupos independientes para determinar factores asociados con dosis de radiación absorbida en pacientes durante TACE.

Objetivos Específicos:

Objetivo Específico 1: En caso de que los datos presenten una distribución normal, las dosis equivalentes del personal intervencionista se reportaran en media y desviación estandar. En caso de no presentar distribución normal, las dosis equivalentes del personal se reportarán en mediana e IQR.

Los factores independientes asociados a mayor radiación en el personal intervencionista se estimarán mediante pruebas de t-student para grupos independientes.

Objetivo Específico 2: La incidencia de efectos determinísticos se presentará en cuentas de frecuencia y porcentaje. Pruebas de Chi-cuadrado o Fisher exact test se calcularán para determinar factores asociados con la ocurrencia de efectos determinísticos.

Todos los análisis estadísticos se realizarán utilizando SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC).

13. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la

confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

13.1 Consentimiento informado.

A pesar de ser un estudio observacional, se utilizará la carta de consentimiento informado previo a la realización de cualquier procedimiento de investigación. El documento de consentimiento informado se realizará utilizando el formato institucional y siguiendo normas internas. La obtención del consentimiento informado se realizará exclusivamente.

13.2 Conflicto de intereses.

Los investigadores declaran que no existe conflicto de intereses.

14. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No se utiliza material biológico.

15. RECURSOS.

Sistema PACS.

Sistema SIAH.

Expediente clínico electrónico y físico.

Dosímetros personales para la medición de radiación en paciente y personal intervencionista. La adquisición de dosímetros personales se hará a través del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ).

15.1 RECURSOS HUMANOS.

Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez
Asesoría de tesis y análisis de información.

Dr. Edgar Alonso Tapia Rangel
Involucrado en todos los procesos del estudio

Dr. Julián Camilo Quiñones Fernández
Involucrado en todos los procesos del estudio

Dr. David Ernesto Timaran Montenegro
Involucrado en todos los procesos del estudio

Dr. Jovani Govea Palma
Involucrado en todos los procesos del estudio

15.2 RECURSOS MATERIALES.

Expedientes clínicos, computadora personal material de oficina y dosímetros personales para la medición de dosis de radiación.

15.3 RECURSOS FINANCIEROS.

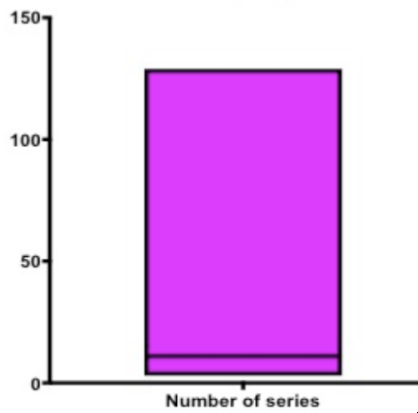
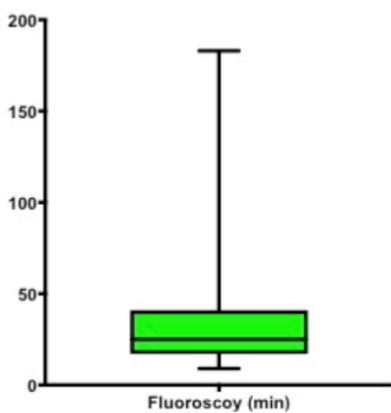
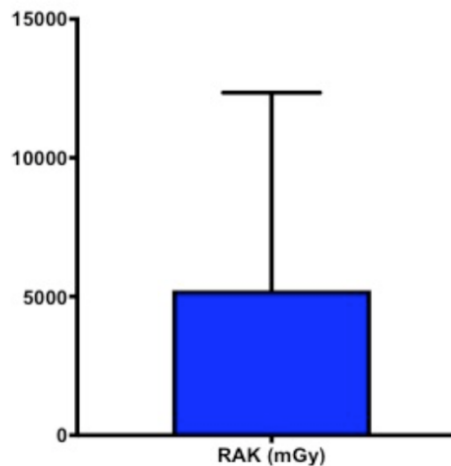
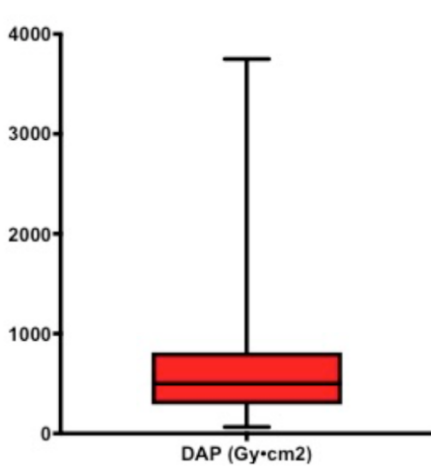
El estudio no representa el consumo de recursos financieros para la institución.

16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

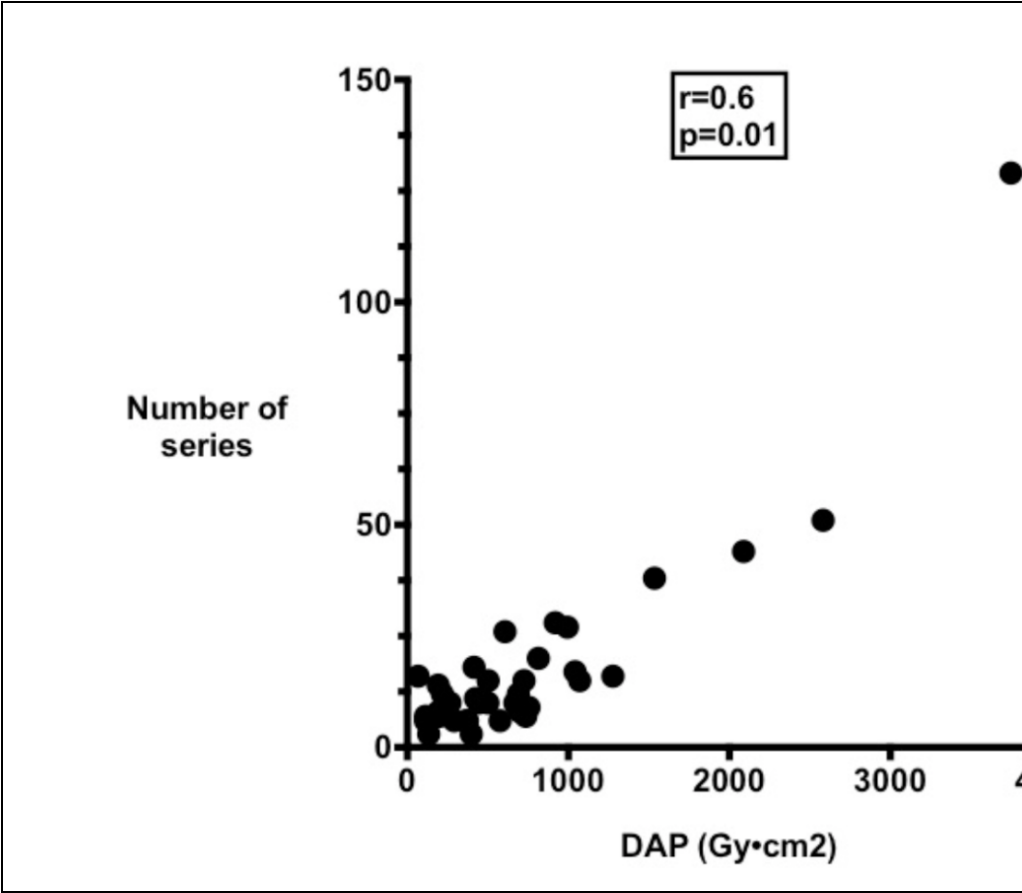
	Julio 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Marzo 2018	Diciembre 2019
Revisión de la Literatura					
Presentación del protocolo de investigación					
Realización de protocolo					
Análisis de datos					
Desarrollo de discusión y conclusión					
Terminación del protocolo					

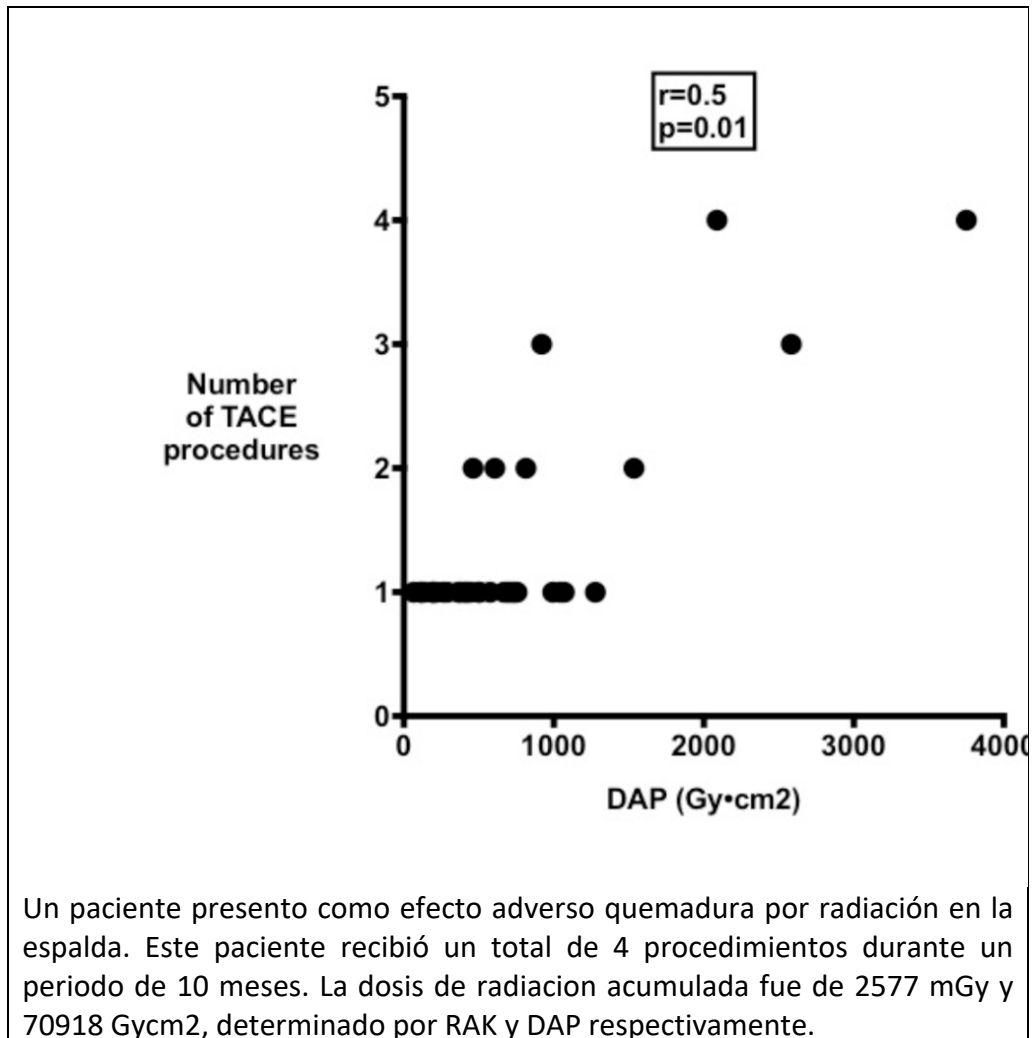
17. RESULTADOS

Un total de 37 pacientes (51 procedimientos), 19 mujeres (51%) y 18 hombres (49%), con una mediana de edad de 62 años (IQR, 53-69 años) fueron incluidos. Un total de 8 pacientes (22%) requirió mas de una TACE en un tiempo medio de 6 meses (IQR, 4-8 meses). El DAP medio acumulativo fue de 501 Gy*cm2 (IQR, 290-814 Gycm2) con un RAK medio acumulativo de tiempo de fluoroscopia de 25.6 minutos (IQR, 16.9-41.4 minutos) con una mediana del número de series por procedimiento TACE de 11 (IQR, 7-17).



Una mediana de 1 procedimiento TACE fue realizada por paciente. La mediana del numero de series y la mediana de procedimientos TACE se correlacionó con altas dosis de radiación determinadas por DAP y RAK ($r=0.6$, $p<0.01$).





18. DISCUSIÓN

El tratamiento con TACE es una opción para los pacientes con HCC en estadio intermedio y no elegibles para tratamiento quirúrgico como primera opción. Usualmente, el tratamiento con TACE involucra más de una intervención en el protocolo de manejo. Cada procedimiento requiere el uso de radiación ionizante lo cual expone a los pacientes a dosis de radiación cuyos efectos aún no se han determinado. En un análisis institucional realizado para propósitos locales, se

encontró que los procedimientos de TACE son aquellos en los que los pacientes tienen mayor exposición a radiación y tiempo de fluoroscopia.

La dosis media de radiación durante la TACE puede alcanzar entre 501 Gy_{cm}² y 3173 mGy, el cual es determinado por el DAP y el RAK, respectivamente. El número de procedimientos y series de imágenes obtenidas durante los procedimientos de TACE pueden correlacionarse con altas dosis de radiación. La incidencia de los efectos determinísticos fue de un 2.7%. Los resultados obtenidos en este centro médicos son similares a los visualizados en la literatura.

19. CONCLUSIONES

La realización de procedimientos de radiología intervencionista como TACE, ha ido en aumento en los últimos años por mayor incidencia de hepatocarcinoma, el trabajo realizado puede servir a futuro como guía sobre la importancia de la protección radiológica y la presentación de efectos adversos de acuerdo a la exposición recibida.

20. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. Noone AM, Cronin KA, Altekruze SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:632-41.
3. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348-59.
4. Sherman M. Modern approach to hepatocellular carcinoma. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:49-55.
5. Petrick JL, Kelly SP, Altekruze SF, McGlynn KA, Rosenberg PS. Future of Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States Forecast Through 2030. *J Clin Oncol* 2016;34:1787-94.

6. Brown DB, Geschwind JF, Soulen MC, Millward SF, Sacks D. Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:217-23.
7. Kohlbrenner R, Kolli KP, Taylor AG, Kohi MP, Fidelman N, LaBerge JM, et al. Patient Radiation Dose Reduction during Transarterial Chemoembolization Using a Novel X-Ray Imaging Platform. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1331-8.
8. Gabr A, Kallini JR, Lewandowski RJ, Salem R. Fluoroscopic Radiation Exposure in Chemoembolization and Radioembolization: Results from a Prospective Randomized Study. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:1272-3.
9. Miller DL. Overview of contemporary interventional fluoroscopy procedures. *Health Phys* 2008;95:638-44.
10. Miller DL, Balter S, Cole PE, Lu HT, Berenstein A, Albert R, et al. Radiation doses in interventional radiology procedures: the RAD-IR study: part II: skin dose. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:977-90.
11. Ray P, Vu T, Romero M, Perrier ND. Limiting the risks of radiation exposure in diagnostic imaging. *Surgery* 2014;156:1297-9.
12. Bolus NE. Basic review of radiation biology and terminology. *J Nucl Med Technol* 2001;29:67-73; test 6-7.
13. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 2008;81:362-78.
14. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007;37:1-332.
15. Radiation and your patient: a guide for medical practitioners. *Ann ICRP* 2001;31:5-31.
16. Huda W. Kerma-area product in diagnostic radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W565-9.
17. Mettler FA, Jr., Koenig TR, Wagner LK, Kelsey CA. Radiation injuries after fluoroscopic procedures. *Semin Ultrasound CT MR* 2002;23:428-42.
18. Vano E, Gonzalez L, Ten JI, Fernandez JM, Guibelalde E, Macaya C. Skin dose and dose-area product values for interventional cardiology procedures. *Br J Radiol* 2001;74:48-55.
19. Vano E, Goicolea J, Galvan C, Gonzalez L, Meiggs L, Ten JI, et al. Skin radiation injuries in patients following repeated coronary angioplasty procedures. *Br J Radiol* 2001;74:1023-31.
20. Vlietstra RE, Wagner LK, Koenig T, Mettler F. Radiation burns as a severe complication of fluoroscopically guided cardiological interventions. *J Interv Cardiol* 2004;17:131-42.

