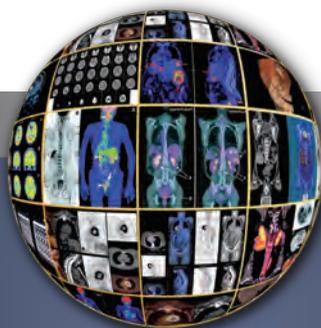




Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear



Proyecto para producción y estudio experimental de aplicación de Microesferas sólidas de aluminosilicato de Ytrio para radioembolización y porosas de sílice para quimioembolización.

JORGE CARDOSO CÚNEO, MIGUEL PRADO, SILVIA VANZULLI,
EDISON RIVERA, LUCAS COLOMBO, LUCIANO PARODI, CRISTINA ZARLENGA

PET-TC ^{18}F -FDG EN Carcinomatosis Meníngea

RICARDO COBEÑAS; CARLOS FERRAROTTI;
JUAN C. GALLO; NEBIL LARRAÑAGA; SHIGERU KOZIMA;
DANNY MENA; MARIA J. BASTIANELLO

Evaluación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-BOMBESINA

en imágenes de Tumores de Receptores GRP Positivo
MARISOL HERNÁNDEZ, CARLA SALGUEIRO, SILVIA G. DE CASTIGLIA

COMENTARIOS DEL ARTÍCULO EDITORIAL:

**"Paediatric radiopharmaceutical administration:
harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version
1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines"**

GUILLERMO GILLIGAN

COMENTARIOS DEL ARTÍCULO EDITORIAL:

**"Paediatric radiopharmaceutical administration:
harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version
1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines"**

MABEL C. MONTIVERO

COMENTARIOS DEL ARTÍCULO EDITORIAL:

**"Paediatric radiopharmaceutical administration:
harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version
1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines"**

RAÚL C. CABREJAS

Centellografía ósea con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP en rata

PORTILLO MG; TESÁN FC; GIAQUINTA ROMERO D;
ZUBILLAGA MB; SALGUEIRO MJ

A la memoria del Dr. Armando Amín

MARCELO RODRÍGUEZ



TECHNO**NUCLEAR**



Comprometidos con la medicina

PRÓXIMOS LANZAMIENTOS:

^{99m}Tc -TRODAT-1: Nuevo agente para imágenes de transportadores de dopamina. Potencialmente útil para estudiar enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas.

^{18}F -FLT: Imágenes de proliferación celular de tumores in vivo usando PET. Mayor especificidad que la ^{18}F FDG a través de su fosforilación por la TK1 y posterior atrapamiento en la célula.

^{18}F -colina: Nuevo trazador oncológico en PET, usado mayoritariamente en estudios de cáncer de próstata.

Arias 4149 - C1430CRO - Bs.As. - Argentina
Tel: (54 11) 4545-6005
Tel: (54 11) 4730-1070
E-mail: info@tecnuclear.com

www.tecnuclear.com

Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

Volumen 5 nº 2

COMITÉ EDITOR

Directora

Dra. Marcela Zubillaga

Secretaria de redacción

Dra. Karina Susana Coronel

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITOR

Dr. Arturo San Martín

Dr. Juan Carlos Martínez

Dr. José Gerardo Rank

Dra. Cristina Zarlenga

Dra. Gabriela San Martín

Dra. Amparo Armesto

COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR

Dr. Degrossi Osvaldo

Dr. El Tamer Elías

Dr. Estrada Lobato Enrique (México)

Dr. Facello Adolfo

Dr. Fagin James (E.E.U.U.)

Dr. García del Río Hernán

Dr. Gerbaudo Víctor H. (E.E.U.U.)

Lic. Gómez de Castiglia Silvia

Dr. González Toledo Eduardo (E.E.U.U.)

Dra. Martino Diana

Dr. Masoli Osvaldo

Dr. Mut Fernando (Uruguay)

Dr. Nespral Daniel

Dr. Pastore Francisco

Dra. Parma Patricia

Dra. Salgueiro María Jimena

Dr. Santos-Oliveira Ralph (Brasil)

Dr. Schneck Silvio

Dra. Soroa Victoria

Dr. Sporn Víctor

Dr. Turjanski León

EDITOR: Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

Luis Saenz Peña 250 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Tel/Fax: (011) 4382-0583 -E-mail: info@aabymn.org.ar // Web: www.aabymn.org.ar

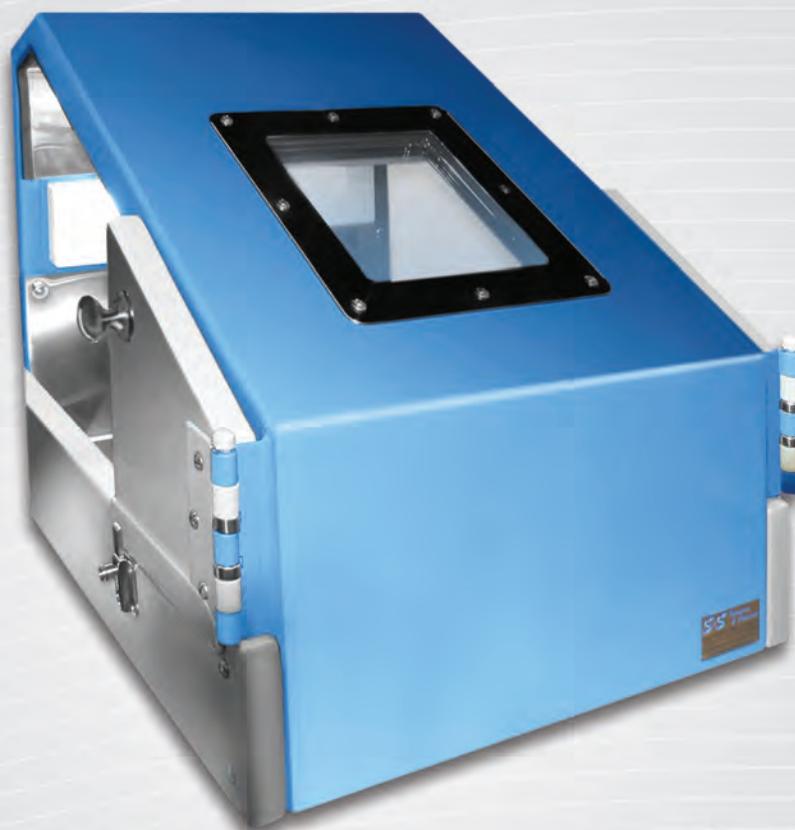
EL CONTENIDO DE LOS ARTÍCULOS Y DE LOS AVISOS PUBLICITARIOS NO REFLEJAN NECESARIAMENTE LA OPINIÓN DEL EDITOR.

ISSN 1852-5857



*Servicios
& Servicios*

Equipamiento Medicina Nuclear



Salta 618, (B1872BKN) Sarandí. Buenos Aires, Argentina

Tel./Fax: (54 11) 4265-2186 4203-1464

Email: marchettini@speedy.com.ar Website: www.serviciosyservicios.com



Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

Volumen 5 nº 2

Sumario

Editorial	45
Proyecto para producción y estudio experimental de aplicación de Microesferas sólidas de aluminosilicato de Ytrio para radioembolización y porosas de sílice para quimioembolización. JORGE CARDOSO CÚNEO, MIGUEL PRADO, SILVIA VANZULLI, EDISON RIVERA, LUCAS COLOMBO, LUCIANO PARODI, CRISTINA ZARLENGA	46
PET-TC ¹⁸F-FDG EN Carcinomatosis Meníngea RICARDO COBEÑAS; CARLOS FERRAROTTI; JUAN C. GALLO; NEBIL LARRAÑAGA; SHIGERU KOZIMA; DANNY MENA; MARIA J. BASTIANELLO	56
Evaluación de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-BOMBESINA en imágenes de Tumores de Receptores GRP Positivo MARISOL HERNÁNDEZ, CARLA SALGUEIRO, SILVIA G. DE CASTIGLIA	61
COMENTARIOS DEL ARTÍCULO EDITORIAL: "Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines GUILLERMO GILLIGAN	68
MABEL C. MONTIVERO	72
RAÚL C. CABREJAS	76
Centellografía ósea con ^{99m}Tc-MDP en rata PORTILLO MG; TESÁN FC; GIAQUINTA ROMERO D; ZUBILLAGA MB; SALGUEIRO MJ	79
Cuestionario	80
A la memoria del Dr. Armando Amín MARCELO RODRÍGUEZ	81

Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por medios electrónicos o mecánicos, incluyendo fotocopias, grabación magnetofónica y cualquier sistema de almacenamiento de información sin autorización escrita del editor.

Imagen de tapa: Hania Kollenberger - e-mail: haniakollen@gmail.com
Diseño y diagramación: Alfredo Repetto - e-mail: aadpetto@gmail.com

CXIX AABYMN Congreso

XIX Congreso de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

**30 y 31
de octubre de 2014**

SALÓN:

MIRADOR

Acoyte 754 - C. A. de Bs. As.

ATENCIÓN

**SE PRORROGA LA DEADLINE
PARA PRESENTACIÓN DE TRABAJOS
HASTA EL 15 DE SEPTIEMBRE**

FORMULARIO DE INSCRIPCIÓN ONLINE



informes e inscripción:

info@aabymn.org.ar /// aabymn.org.ar

Mariela Escalante: congresoaabymn2014@gmail.com



Editorial

Estimados Lectores:

Es un placer volver a ponerme en contacto con ustedes a través de este nuevo número de la revista. Los invito a seguir participando mediante el envío de sus trabajos originales para poder afianzar y reafirmar a la revista de la AABYMN como un medio de interés creciente para los profesionales de la salud.

En este número el Dr. Cardoso Cúneo y cols., describen parte de un proyecto argentino para la producción y estudio experimental de aplicación de microesferas para radioembolización y quimioembolización. Un trabajo interesante que propone la búsqueda de alternativas de producción nacional para la radioembolización.

El Dr. Cobeñas y cols. han realizado su valioso aporte mediante la presentación del reporte de un caso de una paciente con linfoma difuso de células B que presenta hallazgos en resonancia magnética y PET-CT con ^{18}F -FDG compatibles con Carcinomatosis Meníngea, donde nos ilustran en la secuencia de diagnóstico, así como el resultado del monitoreo del tratamiento.

La Dra. Hernández y su equipo nos entregan el nuevo y meticuloso desarrollo de un kit liofilizado de Lys- Bombesina para marcar con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para ser utilizado en el diagnóstico por imágenes de tumores receptor GRP positivos.

El Dr. Guilligan, la Dra. Montiveros y el Dr. Cabrejas brindan su visión respecto del artículo de Consenso "Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines" publicado en European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2014). Las miradas críticas y los aportes personales resultarán de interés para los profesionales del área.

Acostumbrados a los casos clínicos en humanos, en esta oportunidad la sección Galería de Imágenes, presenta un caso en pequeños animales, aportada por el TMN Portillo y cols.

El Dr. Marcelo Rodríguez, Presidente de la AACN, le da su adiós al Dr. Armando Amín, recordando su trayectoria y su perfil humano y profesional. Es para nosotros un honor brindar este espacio para compartirlo con ustedes.

Continuamos con la inclusión del cuestionario conteniendo preguntas referidas a los artículos publicados, reiterando que enviando las respuestas correctas a la dirección de correo electrónico que se indica en el mismo, acreditarán puntaje para la recertificación de la especialidad.

Por último, reitero la invitación a participar activamente en el XIX Congreso de la AABYMN. Los aliento a la presentación de propuestas y trabajos científicos (se ha prorrogado la deadline para la presentación hasta el día 15 de septiembre próximo), y así perseverar en el esfuerzo tendiente a elevar el nivel científico de nuestros encuentros. Los esperamos

DRA. MARCELA ZUBILLAGA
DIRECTORA

Proyecto para producción y estudio experimental de aplicación de Microesferas sólidas de aluminosilicato de Ytrio para radioembolización y porosas de sílice para quimioembolización.



Production and the experimental tests of solid glass microspheres (ME) containing ^{89}Y (ME- Y89) for radioembolization and porous silica microspheres carrying Doxorubicin (MEP- D) for chemoembolization project.

Jorge Cardoso Cúneo¹, Miguel Prado², Silvia Vanzulli¹, Edison Rivera², Lucas Colombo¹, Luciano Parodi³ y Cristina Zarlenga¹

¹CENTRO ONCOLÓGICO DE MEDICINA NUCLEAR DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA A.H.ROFFO (UBA-CNEA)

²DIVISIÓN DE APLICACIONES MÉDICAS E INDUSTRIALES DEL CENTRO ATÓMICO DE BARILOCHE (CNEA)

³BIOTERIO DEL CENTRO ATÓMICO EZEIZA (CNEA).

aczarlenga@yahoo.com.ar

vol 5 n° : 46-55
mayo • agosto 2014

ARTÍCULO
ORIGINAL

Resumen

Se describe parte de un proyecto argentino para la producción y estudio experimental de aplicación de microesferas (ME) de vidrio sólidas conteniendo ^{89}Y (ME-Y89) para radioembolización y microesferas de sílice vítrea transportadoras de Doxorubicina (MEP-D) para quimioembolización.

El objeto de este trabajo es describir el estado actual de la primera etapa para producción y evaluación experimental de ME-Y89 y de MEP-D.

Materiales y métodos: Se fabricaron microesferas de vidrio aluminosilicato de itrio (ME-Y89), útiles para radioembolización y microesferas porosas de sílice (MEP-D) útiles para el transporte de doxorubicina para quimioembolización. Se utilizaron ME de 25-50 μm de Sephadex, ME-Y89 y MEP-D de 25-60 μm (CNEA) en ensayos *in vitro* en cultivos celulares, e *in vivo* en tejidos normales y en tumores en ratones Balb/c de 25-30 g, ratas Wistar, BDIX e híbridas de 250-300 g y conejos de 2,5 kg. Se efectuaron estudios histológicos.

Resultados: Las ratas híbridas desarrollaron tumores. Las ME-Y89 y las MEP-D obstruyeron las agujas de menos de 450 μm de diámetro interno. En roedores fue factible la inyección intratumoral. Las inyecciones intravasculares se realizaron en órganos de conejo. Las ME-Y89 y las MEP-D produjeron reacción tisular a cuerpo extraño. Las MEP-D demostraron efectos antitumorales *in vitro*, los estudios *in vivo* fueron insuficientes para confirmar el mismo efecto.

Conclusiones: las ME-Y89 y las MEP-D obstruyen las agujas finas. Para estudios con modelos tumorales en roedores, es mejor la inyección intratumoral y para estudios intravasculares, los órganos de conejo. Las ME-Y89 y las MEP-D producen reacción a cuerpo extraño. Las MEP-D demostraron efectos antitumorales *in vitro*, más estudios son necesarios para confirmar la misma eficacia *in vivo*. La fase siguiente del proyecto evaluará las ME activadas con ^{90}Y .

Palabras claves: tumores en roedores, radioembolización, quimioembolización.

Abstract

We describe part of an argentine project for the production and the experimental tests of solid glass microspheres (ME) containing ^{89}Y trium (ME- Y89) for radioembolization and porous silica microspheres carrying Doxorubicin (MEP- D) for chemoembolization.

The aim of this work is to describe the current state of the first stage of production and experimental evaluation of ME- Y89 and MEP-D.

Materials and Methods: yttrium aluminosilicate glass microspheres (ME -Y89) useful for radioembolization and porous silica microspheres useful for carrying doxorubicin (MEP- D) for chemoembolization were manufactured. Sephadex 25-50 μm ME , ME -Y89 and MEP-D 25-60 μm (CNEA) were used in *in vitro* cell culture assays, and *in vivo* normal tissues and tumors from Balb / c 25-30 g, Wistar and hybrid BDIX 250 - 300 g rats and 2,5 kg rabbits. Histological studies were performed.

Results: The hybrid rats developed tumors. The ME -Y89

and MEP-D obstructed 450 μm internal diameter needles. In rodents intratumoral injection was feasible. Intravascular injections were performed in rabbit organs. The ME-Y89 and MEP-D produced tissue foreign body reaction. MEP-D showed antitumor effects *in vitro*, however *in vivo* studies were insufficient to confirm the same effect.

Conclusions: ME-Y89 and MEP-D clog fine needles. For studies with rodent tumor models, intratumoral injection is feasible and for intravascular injection studies, rabbit organs are better. ME-Y89 and MEP-D produced foreign body reaction. MEP-D showed antitumor effects *in vitro*, further studies are needed to confirm the same efficacy *in vivo*. The next phase of the project will evaluate ME with ^{90}Y .

Keywords: tumors in rodents, radioembolization, chemoembolization.

Introducción

Las terapias localizadas de tumores hepáticos mas utilizadas en la actualidad son la radiofrecuencia, la quimioembolización y la radioembolización. Las indicaciones mas frecuentes son el hepatocarcinoma y las metástasis hepáticas de tumores colorrectales y neuroendócrinos. Los resultados favorables han invitado a extender estas indicaciones⁽¹⁻⁴⁾.

Las técnicas de quimio y radioembolización con microesferas consisten en la administración intravascular de partículas cargadas con drogas antineoplásicas o con material radiactivo, dirigiendo la inyección del material a través de un catéter dentro de la arteria que irriga el tumor, embolizando y al mismo tiempo liberando localmente la droga o emitiendo radiaciones.

En radioembolización se utilizan actualmente microesferas (ME) de resina de 25-50 μm o de vidrio de 20-30 μm de diámetro, conteniendo ^{90}Y trio con actividades de 50 ó 2500 Bq respectivamente. En quimioembolización las ME mas utilizadas están constituídas por partículas de alcohol polivinílico cargadas con doxorubicina.

Los procedimientos de radioembolización se practican en el mundo desde hace mas de una década pero en nuestro país la utilización de ME cargadas con ^{90}Y trio 90 (ME-Y90), se inició recién en 2013. Las ME-Y90 utilizadas en Argentina son importadas y

su costo es muy elevado, aproximadamente 15.000 u\$s por cada dosis.

Los físicos de la División de Aplicaciones Médicas e Industriales del Centro Atómico Bariloche (CNEA) en coincidencia con los médicos investigadores de Centro Oncológico de Medicina Nuclear del Instituto de Oncología A.H. Roffo (UBA-CNEA), hemos propuesto desarrollar un proyecto para la elaboración y estudio experimental de ME-Y90 integralmente argentinas, con el fin de reducir costos en los tratamientos de radioembolización para permitir su difusión en el país y en la región. Las microesferas porosas transportadoras de drogas (MEP) como por ejemplo de Doxorubicina (MEP-D) desarrolladas anteriormente también por la División de Aplicaciones Médicas e Industriales del Centro Atómico Bariloche (CNEA) despertaron nuestro interés por estar dirigidas al mismo tipo de tumores hepáticos, utilizando idénticos modelos en el desarrollo experimental, planteando la posibilidad futura de su utilización simultánea. La disponibilidad de un laboratorio de producción de microesferas y otros de evaluación biológica, nos permite optimizar y crear nuevos productos de origen nacional.

La primera etapa de este proyecto consiste en la puesta a punto de la producción de ME y en el estudio de sus efectos biológicos *in vivo* e *in vitro* en

modelos experimentales adecuados con tumores y vascularización similar a la humana con el fin de demostrar que estas nuevas ME producidas en el país, tienen las mismas propiedades en cuanto a tamaño y actividad que los dos tipos existentes en el mercado: de resina de 50 μm de diámetro de origen australiano o de vidrio de 30 μm de diámetro de origen canadiense. Durante el desarrollo de la segunda fase del proyecto con ME-Y90 serán necesarias condiciones de seguridad radiológica, similares a las aplicables en la clínica.

El objeto de este trabajo, es presentar el estado actual del proyecto para producción y evaluación experimental de ME-Y90 para radioembolización y de MEP-D para quimioembolización de tumores hepáticos.

Diseño del proyecto.

- Primera etapa.** A) Producción de ME-Y89 y de MEP: caracterizar pureza, forma y tamaño. En las MEP-D obtener cinéticas de absorción y desorción de la droga. B) Ensayos con ME *in vivo* e *in vitro*: estudios anatómicos vasculares en animales de laboratorio, optimización de modelos experimentales con tumores, utilización de cultivos celulares para estudios *in vitro* y líneas celulares para tumores. Inyección por vía intravascular e intratumoral y detección de las ME. Análisis de los efectos en tejidos sanos y en tumores.
- Segunda etapa.** Formación de investigadores para el trabajo experimental *in vivo*. Activación de las ME-Y89 a ME-Y90 (conteniendo ^{90}Y) y determinación de la actividad obtenida por partícula. Diseño de las prácticas según normas de protección radiológica de la ARN: blindajes, transporte y utilización en laboratorios autorizados. Realización de simulación experimental de las condiciones actuales de uso en clínica humana, con cerdos, para ambos tipos de ME.

Materiales y métodos

Producción de microesferas sólidas con ^{89}Y para radioembolización

Se pesaron 45 g de Y_2O_3 Sigma Aldrich pureza

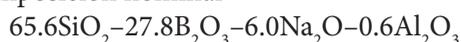
99.99%, 35 g de SiO_2 , Quartz-Fluka Analytical de pureza 99.865% y 20 g de Al_2O_3 tamaño de partícula $<10\mu\text{m}$ Sigma Aldrich de pureza 99.7%. Los polvos se mezclaron íntimamente en un agitador mecánico, dentro de un recipiente plástico, durante 4 horas. Luego, los precursores dentro de un crisol de platino, en un horno vertical con calefactores de Si_2Mo en atmósfera de aire, se calentaron hasta 1600°C. El fundido se dejó homogenizar durante dos horas. Luego el fundido se vertió sobre una placa de acero inoxidable a temperatura ambiente y por medio de la técnica de *splat cooling* que permite tener velocidades de enfriamiento suficientes para evitar la cristalización se obtuvo un vidrio aluminosilicato de itrio ($45\text{Y}_2\text{O}_3-20\text{Al}_2\text{O}_3-30\text{SiO}_2$ (% en peso)).

El vidrio fue posteriormente molido y tamizado para obtener una distribución de tamaño de partículas de la granulometría deseada de 25-50 μm .

Las partículas obtenidas fueron esferizadas utilizando una llama de propano-butano-oxígeno⁽⁵⁾. A posteriori se recolectaron las ME con un pincel y alcohol del recipiente de recolección. Las ME sólidas, no activas, fueron secadas en una estufa a 120°C y fraccionadas en dosis.

Producción de microesferas porosas de sílice para quimioembolización

Se prepararon ME vítreas porosas a partir de partículas irregulares de un vidrio borosilicato de sodio de composición nominal



(porcentaje en peso).

Se desarrolló y optimizó un procedimiento de separación de fases vidrio-vidrio y de lixiviación de la fase soluble en agua. Se obtuvo una matriz homogénea, rica en SiO_2 con presencia de meso y macroporosidad y una superficie específica del orden de 50 m^2/g ⁽⁶⁾ (Figura 1).

A partir de un polvo del mismo vidrio se desarrolló una metodología para la producción de microesferas con una distribución de tamaños entre 25 y 50 μm de diámetro aptas para su embolización en tumores hepáticos, con una distribución de poros semejante a la obtenida en piezas grandes.

Se estudió y caracterizó la capacidad de adsorción de moléculas de un quimioterapéutico de uso actual, la doxorubicina. En solución el grupo amino de la doxorubicina ($-\text{NH}_2$) es protonado quedando la molécula cargada positivamente. Se observó que la capacidad de adsorción de doxorubicina desde soluciones de 45 mg/L es del orden de 3 mg de doxorubicina/g de SiO_2 .

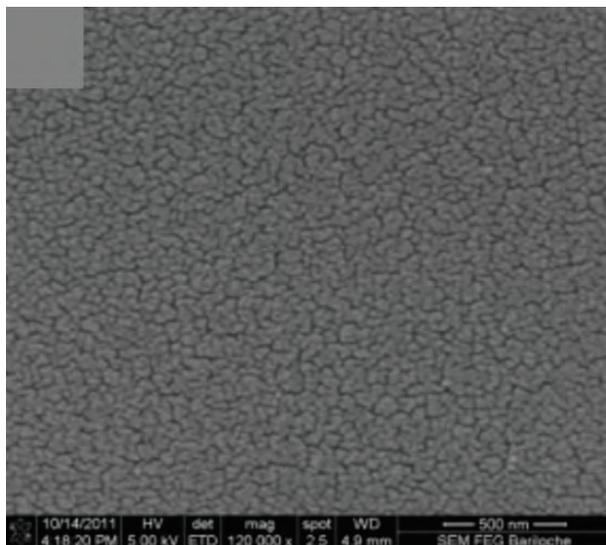


Figura 1) Imagen obtenida con SEM, de la Superficie de una microesfera de SiO₂ Porosa.

Animales: se utilizaron ratones Balb/c de 25-30 g, ratas Wistar de hasta 350 g, ratas BDIX de hasta 250 g e Híbridos Wistar x BDIX de hasta 300 g y conejos New Zeland de hasta 2,5 kg (Bioterio del Centro Atómico Ezeiza). Todos los experimentos con animales se realizaron respetando las normas internacionales del NIH-USA referentes al cuidado de los mismos.

Cultivos celulares

La línea celular DHD/K12/TRb (ECACC, UK) de adenocarcinoma de colon de rata, crece en frascos especiales con medio de cultivo DMEN (alta glucosa) + F10, en partes iguales, y 10% de Suero Fetal Bovino (SFB), incubándose en estufa a 37°C y 5% de N₂.

Se mantienen congeladas en criotubos a - 80°C y en N₂ líquido. También se utilizó la línea de Adenocarcinoma de mama LM3, que se mantiene en cultivo en medio MEM con 10% de SFB en estufa a 37 °C con 5% de CO₂, y crece en ratones Balb/c o híbridos F-1 de Balb/c con otras cepas de ratones.

Modelos tumorales en ratones y ratas

En ratones Balb/c se inocularon 200.000 células de Adenocarcinoma de mama murino LM3 en tejido celular subcutáneo del dorso. En ratas BDIX se inyectaron 10x10¹⁰ células DHD/K12/TRb en forma subcapsular hepática⁽⁷⁾. En híbridos Wistar x BDIX se inyectaron 10x10¹⁰ células DHD/K12/TRb en subcapsular hepático, subcapsular renal, subcutáneo, intra vena cava y en cavidad peritoneal.

Estudios realizados

Preparación de un modelo de ratas híbridas para producir tumores en distintos órganos

En el Bioterio del Centro Atómico Ezeiza (CNEA), bajo control veterinario, se cruzaron ratas Wistar hembras con ratas y BDIX machos y se obtuvieron híbridos, que fueron inyectados con células DHD/K12/TRb en subcutáneo, subcapsular hepático, subcapsular renal, peritoneal y en vena cava. Se evaluaron a los 25 días de la inoculación.

Estudios Anátomo-patológicos

Muestras de tejido hepático, riñón y tumores inoculados con los distintos procedimientos, fueron fijados en formol e incluidos en parafina y sobre las secciones histológicas coloreadas con Hematoxilina-Eosina se efectuó el análisis microscópico para verificar la presencia de ME, su distribución y efectos sobre los parénquimas.

Estudios anatómicos en ratas y conejos

Se efectuaron disecciones anatómicas en ratas y conejos. Se midieron los calibres de las arterias hepáticas y renales con lupa binocular y se ensayaron punciones en las mismas, con agujas de diámetros de entre 18 y 33 G.

Inyección y detección de ME testigo de Sephadex

Se utilizaron ME de 25-50 μm de Sephadex como testigo (G25-50, Sigma Aldrich). Las ME se inyectaron diluidas en 0,5 mL de solución fisiológica en ratas Wistar por vía aórtica hacia la Arteria Hepática utilizando aguja de 27 G (diámetro interno 450 μm) aprovechando el flujo de la arteria hepática o forzándolas con hiperpresión o dirigiéndolas a distintos lóbulos hepáticos mediante clampeos vasculares selectivos. Se evaluaron a una hora de la inyección mediante ablación del hígado. También se inyectaron en Vena Porta y se evaluaron del mismo modo a distintos tiempos.

Inyecciones y detección de microesferas sólidas de vidrio “frías”

Se inyectaron en ratas Wistar, en hígado normal por vía arterial y portal, 10.000 a 15.000 ME de 25-60 μm de diámetro, de vidrio, sólidas, cargadas con Ytrio 89 (“frías”) utilizando agujas de 27G (diámetro interno 450 μm). Ante la imposibilidad de visualizarlas en histología se inyectaron las mismas ME pero asociadas conjuntamente con ME de Sephadex, utilizadas como trazadoras.

Luego se inyectaron ME-Y89 intratumorales y se analizó la presencia y el efecto de ME-Y89 frías administradas intratumor a los cinco días del inóculo.

Inyección y detección de ME porosas de sílice en ratas

Se inyectaron entre 15.000 y 100.000 MEP de 25-60 μm (CNEA) en arterias hepáticas y renales y por vía portal en ratas Wistar y en conejos New Zeland.

Estudio *in vitro* e *in vivo* de ME porosas de sílice cargadas con doxorrubicina

Las MEP administradas vía portal se utilizaron para analizar el efecto intrahepático a corto y mediano plazo. Las MEP-D se inyectaron en ratas Wistar en vena porta y en arteria renal y en tumores subcutáneos en ratones Balb/c.

Inyección de ME porosas de sílice cargadas con doxorrubicina en modelos de tumores en ratones y ratas

Se utilizaron tumores subcutáneos en ratones Balb/c y en ratas híbridas. Se inyectaron por vía intratumoral directa, MEP-D embebidas a saturación con Doxorrubicina en tumores subcutáneos en ratones. Se evaluaron los efectos al 5^a día. Las mismas MEP-D se inyectaron en tumores subcutáneos de ratas híbridas y se evaluaron contra los diferentes controles a los 2, 5 y 8 días.

Resultados

Microesferas sólidas con ⁸⁹Y para radioembolización

Se obtuvieron microesferas con una distribución de tamaños entre 25 y 50 micrones adecuadas para uso en precapilares tumorales (Figura 2).

Microesferas porosas de sílice para quimioembolización

Se observó que la capacidad de adsorción de doxorrubicina desde soluciones de 45 mg/L es del orden de 3 mg de doxorrubicina/g de SiO_2 . Se obtuvieron microesferas con una distribución de tamaños entre 25 y 50 μm de diámetro aptas para su embolización en tumores hepáticos. Las cinéticas de liberación de doxorrubicina a temperatura ambiente, en suero fetal bovino y fluido biológico simulado, fueron adecuadas para la aplicación en quimioembolización: la liberación del principio activo desde matrices S12L y desde las ME μEsf -1-12L es controlada y prolongada en el tiempo, alcanzándose en las primeras 24 horas el 50 % de entrega de doxorrubicina al me-

dio (FBS o SFB) desde las muestras micro-esféricas. SiO_2 (Figura 2 y 3).

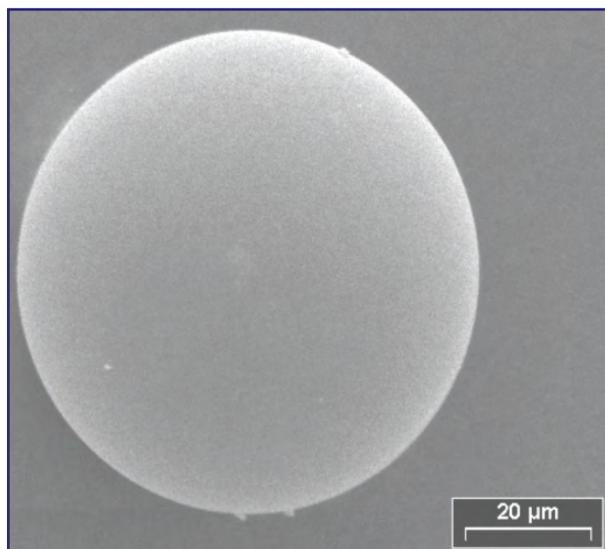


Figura 2) Microfotografía de Microesferas de vidrio de aluminosilicato de ytrio (ME-Y89) sólida.

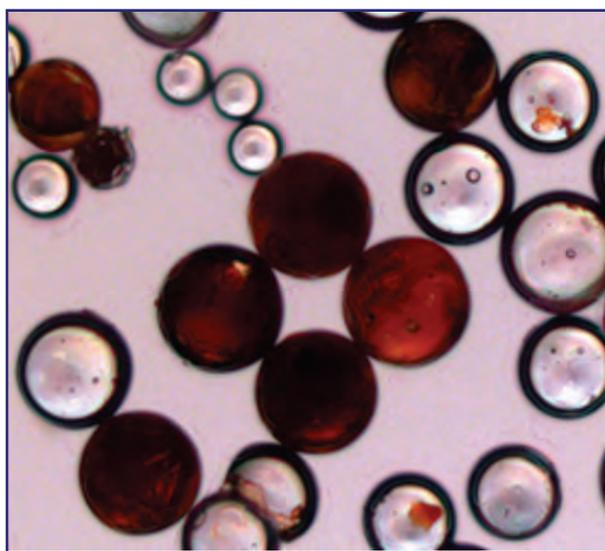


Figura 3) Microesfera Porosas de SiO_2 cargadas con doxorrubicina en rojo.

Modelo de ratas híbridas para producir tumores en distintos órganos

Se comprobó que en las ratas híbridas las células crecieron formando tumores de al menos 7 mm de diámetro en todos los órganos inoculados y en todos los casos (hígado, riñón, peritoneo, subcutáneo y pulmón), desarrollando adenocarcinomas de origen colónico poco diferenciados, con la misma morfología y comportamiento biológico que con el modelo clásico con ratas BDIX.

Estudios anatómicos en ratas y conejos

Las arterias hepáticas de ratas midieron $< 0,5$ mm, fueron abordadas a través de la rama gastroduodenal que midió $< 0,4$ mm de diámetro externo, con las agujas de 33G (150 μ m de diámetro interno).

Las arterias renales midieron $< 0,7$ mm de diámetro externo y las agujas adecuadas fueron de < 27 G (450 μ m de diámetro interno). En estas arterias el flujo y el diámetro de agujas tan finas no permitieron una inyección correcta, obstruyéndose por acúmulos de ME. Las arterias renales de conejo midieron 1 mm de diámetro externo y toleraron agujas o catéteres de 22 G (700 μ m de diámetro interno). Estas últimas permitieron un flujo de arrastre suficiente, para transportar e impulsar las ME de vidrio o de cerámica (Figuras 4 y 5).

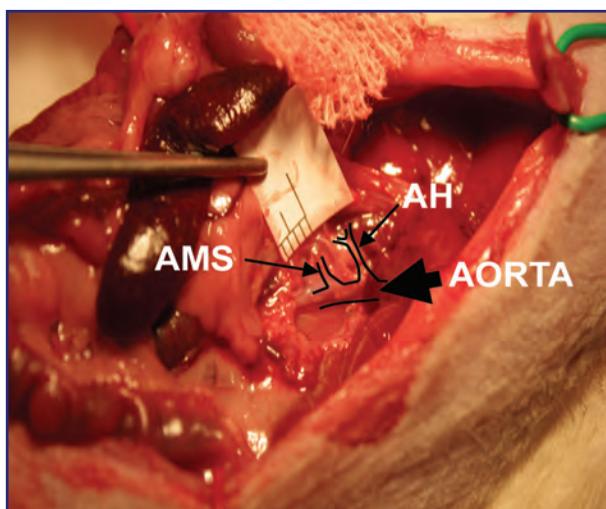


Figura 4) Calibre arterial en rata.

AH: Arteria hepática, AMS: Arteria Mesentérica Superior

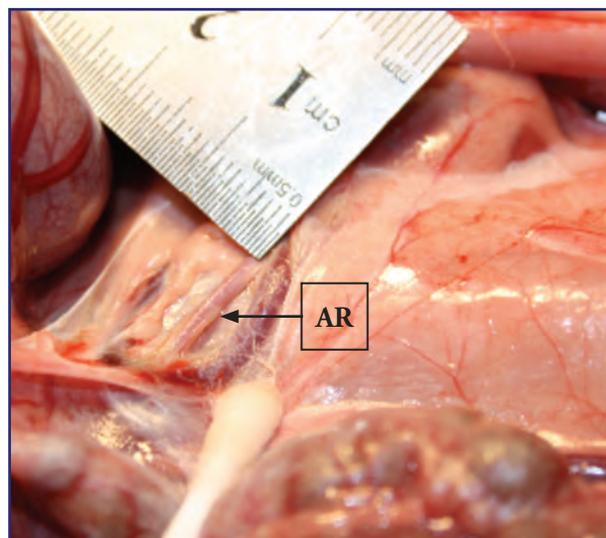


Figura 5) Calibre arterial en conejo.

AR: Arteria renal de conejo,

Inyección y detección de ME testigo de Sephadex

Las ME de Sephadex fueron fácilmente impulsadas por agujas finas de 30 G y detectadas sin inconvenientes en cortes histológicos. La inyección utilizando el flujo de arrastre normal de la arteria hepática mostró distribución homogénea de las ME aún en sectores distales (Figura 6) a excepción de los lóbulos Hepáticos Medial Derecho y Piramidal que mostraron menor cantidad de ME. Estos ensayos demostraron que de las condiciones evaluadas, esta última por mantener el flujo arterial normal es la óptima.

La inoculación en vena porta mostró embolización por la presencia de ME de Sephadex en vénulas terminales.

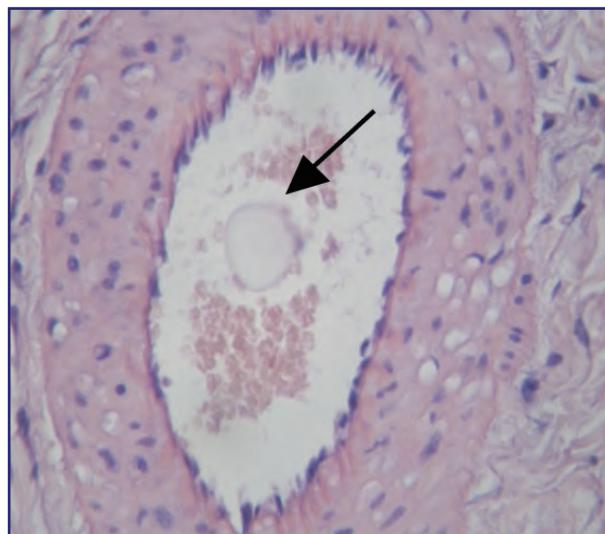


Figura 6) Microesfera de sephadex (flecha) en la luz de una arteria (H&E, 200x).

Inyecciones y detección de microsferas sólidas de vidrio "frías"

Las ME de vidrio sólidas se comportaron formando acúmulos que obstruyeron la luz de las agujas finas (27 G) y no se detectaron en cortes histológicos sino por signos indirectos tales como defectos de tinción o desgarros tisulares dejados en los tejidos al deslizarse del corte. En los casos que se inyectaron junto con ME de Sephadex, como trazadoras, se logró determinar su presencia dentro de los diferentes compartimentos del árbol arterial hepático o renal. La administración vía portal mostró marcada congestión sinusoidal en hígado y efectos sistémicos sobre el parénquima pulmonar. Es de destacar la ausencia de efectos sistémicos pulmonares con la administración intra arteria hepática de ME de Sephadex o de Vidrio a diferencia del inóculo intra portal.

Inyección y detección de ME porosas de sílice en ratas

Las ME de cerámica porosas se comportaron formando acúmulos que obstruyeron la luz de las agujas finas (27 G). Se detectaron en los cortes histológicos como partículas fracturadas por la cuchilla del micrótopo. Estas microesferas permitieron caracterizar diferentes etapas de respuesta tisular hepática, siendo la congestión vascular y los trombos fibrino-hemáticos (Figura 7) los efectos tisulares a corto plazo y el infiltrado inflamatorio, los granulomas a cuerpo extraño y trombos fibrosados recanalizados los efectos a mediano plazo (Figura 8).

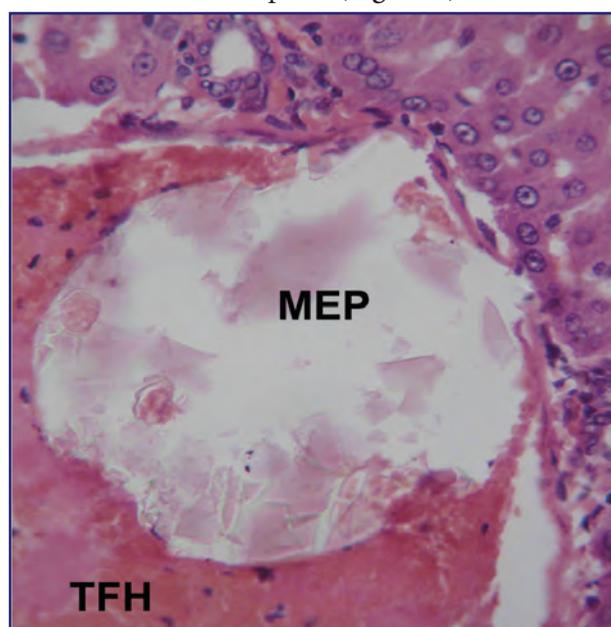


Figura 7) Microesfera porosa fragmentada intravascular asociada a trombo fibrino-hemático (H&E, 400x).
TFH: Trombo Fibrino-Hemático

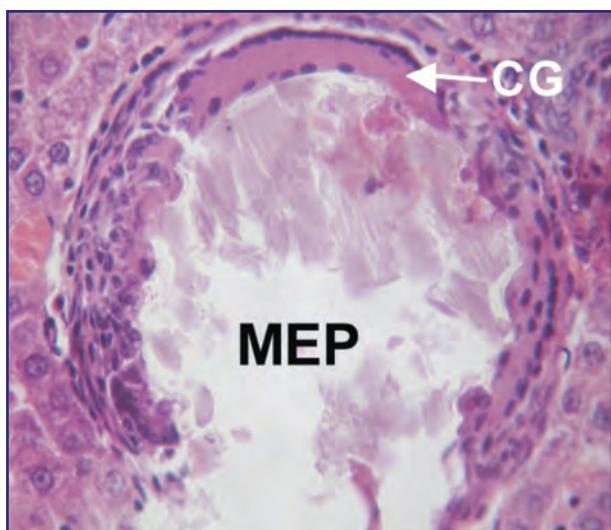


Figura 8) Respuesta tisular con granuloma reaccional a cuerpo extraño alrededor de Microesfera porosa fragmentada (H&E, 400x). MEP: Microesfera Porosa, CG: Célula Gigante multinucleada

La administración por vena porta mostró los efectos sistémicos evidenciados por hemorragia pulmonar. La inyección en arteria renal en conejos mostró trombos vasculares de fibrina englobando MEP y necrosis tubular aguda asociada en el riñón.

Estudio in vitro de ME porosas de sílice cargadas con doxorrubicina

Se constató que las células de la línea tumoral LM3 en cultivo expuestas a MEP-D provocó la muerte celular. Esto demostró que la Doxorrubicina se liberó de las MEP-D a dosis efectivas *in vitro*.

Inyección de ME porosas de sílice cargadas con doxorrubicina en modelos tumorados en ratas y ratones

En el modelo de rata híbrida con tumores subcutáneos DHD/K12/TRb de 7-9 mm de diámetro las MEP-D no demostraron efecto antitumoral a los 2, 5 y 8 días post inyección intratumoral. Los tumores inyectados con Doxorrubicina en solución, mostraron signos de necrosis 5 y 8 días post tratamiento.

Discusión

Este trabajo describe la primera parte de un proyecto para la producción y evaluación de ME-Y89 ("frías") y de MEP de sílice cargadas con drogas antineoplásicas, que consistió en la adecuación de modelos experimentales tumorales, con el fin de simplificar los trabajos futuros con material radiactivo.

La idea de efectuar tratamientos localizados de tumores utilizando materiales radiactivos data de la década del 50⁽⁸⁾. En la década del 60 se comenzó a estudiar la posibilidad de utilizar ME-Y90^(9,10) en forma experimental, iniciándose luego los primeros estudios en diversos tumores en humanos^(11,12). En los 80 se iniciaron los estudios con partículas embolizantes cargadas con drogas^(13,14).

Los modelos experimentales preferidos para radioembolización, han sido los tumores hepáticos en ratas. En éstos se verificaba la capacidad antitumoral inyectando ME-Y90. El efecto embolizante e isquémico sobre los tumores que podía ensuciar los resultados se sorteó inyectando ME-Y90 en los tumores por punción directa, obteniéndose resultados similares o superiores que por inyección intravascular. La actividad utilizada aproximaba los 37 MBq por tumor^(15,16). En algunos estudios se expresaron por dosis absorbida utilizándose entre 5.000 y 10.000 cGy^(17,18).

En la actualidad ya no es necesario demostrar el efecto antitumoral del ^{90}Y en la radioembolización o de la doxorubicina en la quimioembolización, pero la creación de productos nuevos o similares a los existentes en el mercado, debería demostrar al menos en estudios experimentales *in vivo*, un efecto similar antes de proponerlo para un estudio en clínica humana.

En este proyecto los primeros pasos fueron dados por el laboratorio de la División de Aplicaciones Médicas e Industriales del Centro Atómico Bariloche (CNEA), produciendo microesferas sólidas de vidrio conteniendo ^{89}Y en su estructura y de un tamaño aproximado al deseado.

Antes de disponer de ME con el tamaño ideal de entre 25-50 μm , iniciamos los primeros estudios de inyección en roedores, con microesferas de Sephadex de 25-50 μm disponibles en el mercado para otros fines, en particular de purificación química. Los primeros resultados vehiculizando las mismas fueron promisorios, pero ulteriormente veríamos que las diferencias con las ME de vidrio de igual tamaño serían notables presentándonos los primeros obstáculos para uso intravascular en arterias de pequeño calibre en roedores.

Por su densidad, las ME de Sephadex son arrastradas sin inconvenientes a través de las de agujas finas, sin embargo las ME de vidrio o cerámica, se agrupan y forman acúmulos obstruyendo las agujas de menos de 450 μm de diámetro interno.

Asimismo, la detección de microesferas de Sephadex no presentó problemas en histología, porque al ser frágiles fueron seccionadas adecuadamente por las cuchillas de los micrótomos. En cambio las ME sólidas de vidrio de 25-50 μm escaparon al corte necesario para el estudio histológico. Las ME de sílice al ser porosas fueron fracturadas por las cuchillas y se detectaron como partículas irregulares en los cortes histológicos permitiendo una detección directa. Los estudios programados en roedores entonces, se dirigieron a órganos con arterias más voluminosas que la hepática, como por ejemplo la del riñón de rata sin que demostráramos la necesaria simplicidad en la inyección. Finalmente adoptamos como modelo ideal, las inyecciones dentro de tumores sólidos de ratones y ratas híbridas, en diferentes localizaciones. De los estudios anatómicos surgió que en conejos la utilización de arteria renal permite utilizar agujas de 21 G que no dificultan el arrastre de las microesferas de vidrio sólidas o porosas de cerámica. Este modelo es el que se utilizaría para la inyección de ME- ^{90}Y por la simplicidad de ejecución que

es necesaria para disminuir los riesgos de irradiación del personal actuante. Asimismo la producción de ratas híbridas permitió obtener tumores de fácil acceso, que nos permitirán en los estudios iniciales, inyectarlos, respetando con comodidad las normas de seguridad radiológica.

En cuanto a los estudios con ME porosas de sílice, los inconvenientes actuales están relacionados, al igual que con las ME de vidrio, en la dificultad para ser arrastradas a través de agujas de diámetro interno inferior a los 450 μm , limitando de tal modo su uso en arterias de roedores. Se utilizarán entonces, inyecciones intratumorales en roedores, utilizando agujas de mayor diámetro e intravasculares en arterias de conejos.

Hemos constatado *in vitro* e *in vivo* el efecto antitumoral de la doxorubicina, sin embargo no se observaron los mismos efectos con MEP-D inyectadas directamente en los tumores de ratas híbridas. Los parámetros en cuestión son: la correcta desorción de la droga y el número de ME presentes en el tumor o ambos. Nuevos experimentos que consideran estos parámetros, están en curso con el objeto de adecuar las dosis.

En clínica humana el efecto antitumoral por simple embolización transarterial (TAE) es evidente pero si a las partículas embolizantes se le agregan drogas constituyendo la quimioembolización transarterial (TACE) se mejoran los resultados, demostrándose un beneficio suplementario en sobrevida en hepatocarcinomas cuando se utilizó el TACE^(19,20). Con el mismo criterio podríamos preguntarnos cuanto de efecto antitumoral en la radioembolización será producida por la embolización y la isquemia consecuente, sin embargo en el pasado se han efectuado tratamientos de distintos tumores hepáticos con inyecciones intratumorales en ratas⁽¹⁵⁾ y en el hombre⁽²¹⁾ y se demostró el efecto antitumoral del ^{90}Y a pesar de no haber embolizado las arterias de los tumores. En el caso de los animales de laboratorio, al no poder efectuarse inyecciones selectivas intravasculares que afecten solo al tumor hepático, implicando por lo tanto lóbulos enteros de hígado, efectos embólicos y necrosis de tejido circundante, ensucian el análisis histológico del efecto antitumoral puro de las ME radiactivas. Es la razón por la cual ante las dificultades de inyección de ME por arterias de muy pequeño calibre, proponemos efectuar estudios intratumorales directos en ratas e intravasculares en conejos para efectos sobre tejido normal ya que disponen de arterias de mayor calibre.

La estrategia de utilizar inyecciones intratumorales

o intravasculares responde a distintas necesidades: las intravasculares estudian la distribución, localización en los capilares, y adaptación de sus diámetros mientras que las inyecciones intratumorales estudian el efecto antitumoral.

Los futuros ensayos en la segunda etapa, con material radiactivo, implicarán mayor complejidad en el diseño de los protocolos debido a la seguridad radiológica necesaria. Al mismo tiempo implicarán la incorporación al proyecto de los responsables de reactores nucleares, de especialistas en microdosimetría y de laboratorios autorizados en el uso del ^{90}Y en forma experimental.

En proyección y cuando se optimice el uso experimental, las ME liberadoras de droga se podrían combinar experimentalmente en uso simultáneo con las emisoras de radiación. En la actualidad en clínica humana, se ensayan distintas combinaciones de optimización, tales como radioembolización y terapia antineoplásica sistémica entre otras^(22,23).

Consideramos que disponer en el país de laboratorios de producción y evaluación experimental de microesferas, abre las puertas a nuevas e interesantes líneas de trabajo con posibilidades de transferencia a la clínica.

Conclusión

Esta primera etapa del proyecto, con materiales no radiactivos, se orientó a simplificar los modelos para poder utilizarlos ulteriormente con radionucleídos. Se demostró que las ME de vidrio y de cerámica de 25-50 μm obstruyen las agujas de menos de 450 μm de diámetro interno y dificultan su arrastre hacia los vasos o tumores. Se concluyó que para estudios con modelos tumorales en roedores, es preferible efectuar inyecciones intratumorales y para estudios intravasculares el conejo permite utilizar agujas de calibre adecuados. Los estudios histológicos demostraron que los materiales, vidrio o cerámica, que constituyen las ME producen respuesta tisular diferente según el tiempo de administración. Asimismo se demostró que las MEP-D presentan efectos antitumorales *in vitro*, pero deben efectuarse nuevos estudios para poder confirmar la misma eficacia *in vivo*. La etapa siguiente del proyecto utilizando ME- ^{90}Y es más compleja ya que implica la formación de personal capacitado para trabajar con radionucleídos en experimental *in vivo* y la participación de equipos de reactores nucleares y de laboratorios autorizados y de equipos de microdosimetría.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. Kennedy A. Radioembolization of hepatic tumors. *J Gastrointest Oncol*; 2014; 5: 178-89.
2. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with ^{90}Y microspheres—safety, efficacy, and survival. *Radiology* 2008; 247(2): 507–515.
3. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology*. 2013; 58(6): 2188-97.
4. Sanjay Gupta. Intra-Arterial Liver-Directed Therapies for Neuroendocrine Hepatic Metastases. *Semin Intervent Radiol*. Mar 2013; 30(1): 28–38.
5. Bortot MB, Prastalo S, Prado M. Production and Characterization of Glass Microspheres for Hepatic Cancer Treatment. *Procedia Materials Science* 01/2012; 1(351): 358.
6. Rivera, E. Desarrollo de microesferas cerámicas porosas para aplicaciones en quimioterapia interna selectiva a tumores malignos, Tesis de maestría en Ciencias de la Ingeniería, Instituto Balseiro, 2012.
7. Caruso M, Panis Y, Gagandeep S, y col. Regression of established macroscopic liver metastases after *in situ* transduction of suicide gene. *Proc Natl Acad Sci*. 1993; 90: 7024–7028.
8. Muller J, Rossier P.A New Method for the Treatment of Cancer of the Lungs by Means of Artificial Radioactivity: (^{63}Zn and ^{198}Au): First Experimental and Clinical Studies. *Acta Radiol* 1951; 35: 449-468.
9. Flynn W. The treatment of pulmonary metastases with microspheres of yttrium 90. *Minerva Med*. 1967; 58: 4498-4500.
10. Greene WM. Embolization of dog prostates with yttrium-90 microspheres. *J Urol* 1963; 90: 451-457.
11. Ariel I. Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intrarterial administration of radioactive isotopes (^{90}Y radiating microspheres). *Ann Surg* 1965; 267-278.
12. Ariel I. Intra-arterial injection of radioactive microspheres of ceramic in the treatment of malignant tumors. Indications and clinical results. *Minerva Med* 1965; 56: 2030-2037.
13. Yamada R, Sato M, Kawabata M y col. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148: 397–401.

14. Konno T, Maeda H, Iwai K y col. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983; 19: 1053–65.
15. Wan-Yu Lin, Shih-Chuan Tsai, Jih-Fang Hsieh and Shyh-Jen Wang. Effects of ⁹⁰Y-Microspheres on Liver Tumors: Comparison of Intratumoral Injection Method and Intra-Arterial Injection Method. *J Nucl Med.* 2000; 41: 1892-1897.
16. Nakhgevary K, Mobin JI, Bassett JG y col. Nonabsorbable Radioactive Material in the Treatment of Carcinomas by Local Injections. *Cancer* 1988; 61: 931-940.
17. Herba M, Illescas F, Thirlwell M. y col. Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial Y-90. *Radiology* 1988; 169: 311-314.
18. Houle S. S Houle, Yip T, Shepherd F y col. Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres. *Radiology* 1989; 172: 857-60.
19. Marelli L, Stigliano R, Triantos C y col. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007; 30: 6–25.
20. Llovet JM, Real MI, Montana X y col. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–9.
21. Jia-He Tian, Bai-Xuan Xu, Jin-Ming Zhang y col. Ultrasound-Guided Internal Radiotherapy Using Yttrium-90-Glass Microspheres for Liver Malignancies. *J Nucl Med.* 1996; 37: 958-963
22. Gulec SA, Pennington K, Wheeler J y col. Yttrium-90 microsphere-selective internal radiation therapy with chemotherapy (chemo-SIRT) for colorectal cancer liver metastasis: an in vivo double-arm-controlled phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 455-60.
23. Yamada R, Sato M, Kawabata M y col. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148: 397–401.

PET-TC ^{18}F -FDG EN Carcinomatosis Meníngea

PET-CT ^{18}F -FDG in meningeal carcinomatosis

Ricardo Cobeñas; Carlos Ferrarotti; Juan C. Gallo;
Nebil Larrañaga; Shigeru Kozima;
Danny Mena; Maria J. Bastianello

SECCIÓN DE IMÁGENES MOLECULARES Y TERAPIAS METABÓLICAS
DEPARTAMENTO DE IMÁGENES - HOSPITAL UNIVERSITARIO CEMIC

mbastianello@cemic.edu.ar



vol 5 nº : 56-60
mayo • agosto 2014

ARTÍCULO
ORIGINAL

Resumen

La meningitis carcinomatosa (MC) es una entidad infrecuente, que consiste en la diseminación difusa de células tumorales en el interior del líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o las leptomeninges, asociada generalmente a tumores hematológicos, como Leucemia Linfoblástica Aguda y Linfoma No Hodgkin de grado intermedio o alto. Su presencia está asociada a mal pronóstico, por tanto, el diagnóstico temprano y la implementación de la terapia correspondiente podría ayudar a mejorar el pronóstico.

La presentación clínica consta de síntomas y signos neurológicos como Hipertensión Endocraneana (HTE), déficits motores, diplopía, dolores radiculares, síndromes medulares, entre otros.

La demostración definitiva de MC se basa en la verificación de células neoplásicas en el LCR.

Una herramienta sensible es la Resonancia Magnética (RM) con contraste, sin embargo la captación de contraste por las leptomeninges no es, patognomónica de MC. En la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ^{18}F -FDG, se puede observar captación a lo largo del canal medular o en cola de caballo.

Presentamos este reporte de caso de una paciente con linfoma difuso de células B que presenta hallazgo en resonancia magnética y PET-CT ^{18}F -FDG compatibles con MC.

Palabras claves: carcinomatosis meníngea,
 ^{18}F -FDG, PET-TC

Abstract

Carcinomatous meningitis (CM) is a rare entity, which consists of diffuse spread of tumor cells into the cerebrospinal fluid (CSF) and / or leptomeninges, usually associated with hematologic tumors, such as acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma of intermediate or high grade. Its presence is associated with poor prognosis, therefore, early diagnosis and implementation of appropriate therapy may help improve the prognosis.

The clinical presentation consists of neurological symptoms and signs such as intracranial hypertension (HTE), motor deficits, diplopia, radicular pain, spinal syndromes, among others.

The definitive demonstration of MC is based on verification of neoplastic cells in the CSF.

A sensitive tool is magnetic resonance imaging (MRI) with contrast, but the contrast enhancement leptomeninges is not pathognomonic of MC. In Positron Emission Tomography (PET) with ^{18}F -FDG uptake can be seen along the spinal canal or ponytail.

We present this case report of a patient with diffuse B-cell lymphoma presenting findings on MRI and PET-CT with ^{18}F -FDG compatible MC.

Keywords: meningeal carcinomatosis,
 ^{18}F -FDG, PET-CT

Introducción

La meningitis carcinomatosa (MC) es una entidad infrecuente, y consiste en la diseminación difusa de células tumorales en el interior del líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o las leptomeninges, ocurriendo en aproximadamente el 8% de las neoplasias malignas, y pudiendo ser la primera manifestación de la enfermedad hasta en el 20% de los casos.

En general, la causa más frecuente son los tumores hematológicos, fundamentalmente la Leucemia Linfoblástica Aguda y el Linfoma No Hodgkin de grado intermedio o alto. Entre otros tumores frecuentes, se encuentran el de pulmón (9-25%)⁽¹⁻²⁾, el melanoma (23%) y la mama (2-5%)⁽³⁾.

La presencia de MC se asocia a mal pronóstico, con una supervivencia media entre tres y seis meses. El diagnóstico temprano y la implementación de la terapia correspondiente podría ayudar a mejorar el pronóstico.

La presentación clínica consta de síntomas y signos neurológicos salpicados como Hipertensión Endocraneana (HTE), déficits motores, diplopía, dolores radicales, síndromes medulares, etc.

Las zonas leptomeníngicas frecuentemente afectadas son las cisternas basales, la cisura de Silvio, la región hipocámpica y la cola de caballo⁽⁴⁾.

La demostración definitiva de MC se basa en la verificación de células neoplásicas en el LCR. La primera punción lumbar (PL) demuestra una citología neoplásica positiva en el 50% de los casos. Esta cifra aumenta hasta el 90% en la tercera PL.

Una herramienta sensible es la Resonancia Magnética (RM) con contraste, para observar el realce difuso meníngeo o la nodularidad, aunque el diagnóstico final es histológico.

La captación de contraste por las leptomeninges no es, sin embargo, patognomónica de MC.

Desde las imágenes moleculares con el uso de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ¹⁸F-FDG, se puede observar la captación del radiofármaco como múltiples focos a lo largo del canal medular⁽²⁾ o, como en nuestro caso, se visualiza una intensa captación principalmente en cola de caballo dependiendo del grado de compromiso leptomeníngeo. Hay casos reportados en la literatura que evidencian la presencia de focos con ¹⁸F-FDG en canal medular sin manifestaciones clínicas.

En general, la estrategia terapéutica consiste en administrar radioterapia local dirigida a las zonas sintomáticas, siendo la quimioterapia intratecal efectiva en la mayoría de los casos. Además, la radioterapia puede ayudar a restaurar la dinámica del flujo del LCR en caso de hidrocefalia.

Caso

Enfermedad Actual (EA)

Paciente femenino de 55 años que debuta con un linfoma difuso de células grandes tipo B, diagnosticado en Enero de 2003, con una punción de médula ósea positiva para linfoma no Hodgkin de bajo grado. También presentaba 3 nódulos con extensión intersticial.

Se realiza tratamiento con R-CHOP obteniendo remisión completa, consolidada con radioterapia localizada.

En Octubre de 2007 presenta recaída con masa pelviana. La biopsia demuestra coexistencia de bajo y alto grado. Se realiza nuevamente inmunoterapia y radioterapia local. Mantenimiento con RITUXIMAB hasta 2010 con remisión completa.

Antecedentes de Enfermedad (AE)

Mielodisplasia con citopenias leves, con tratamiento de soporte.

TC: Marzo 2011

Control. Aumento de tamaño de partes blandas a nivel de músculos isquiotibiales derechos, compatible con hematoma. Resto del estudio sin datos de importancia.

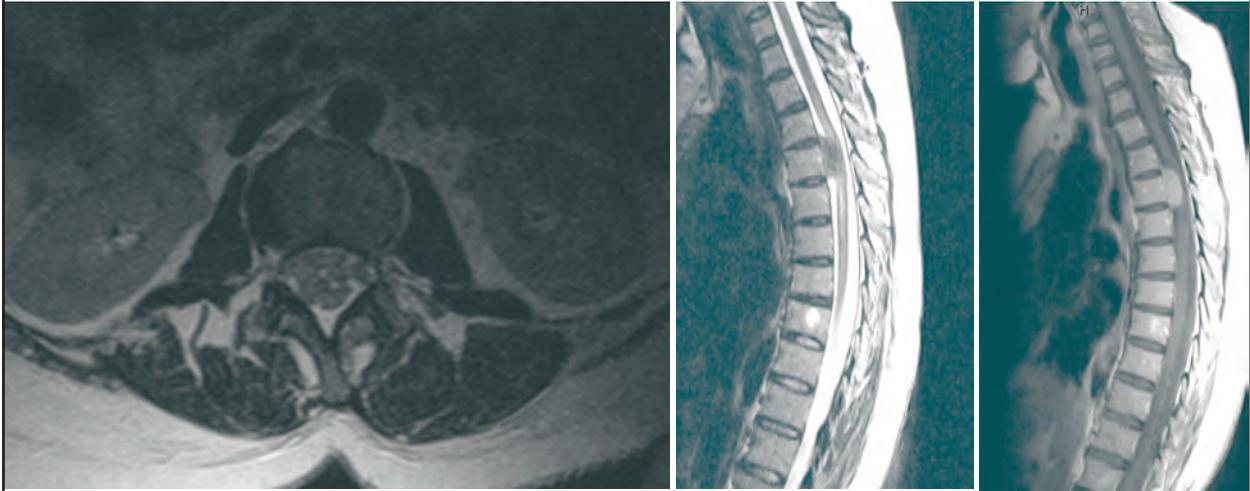
RM: 25 de Junio 2011

Imagen de 20 mm de diámetro céfalocaudal, con base dural anterior, a nivel de T4, que es hipointensa en T1 y T2, que realza con la administración de Gadolinio (Gd) y produce compresión con desplazamiento medular.

Engrosamientos difusos de las raíces de la cola de caballo que realzan con Gd.

Se relaciona a los antecedentes personales de la enfermedad, no pudiendo descartar infiltración secundaria por la misma.

Figura 1



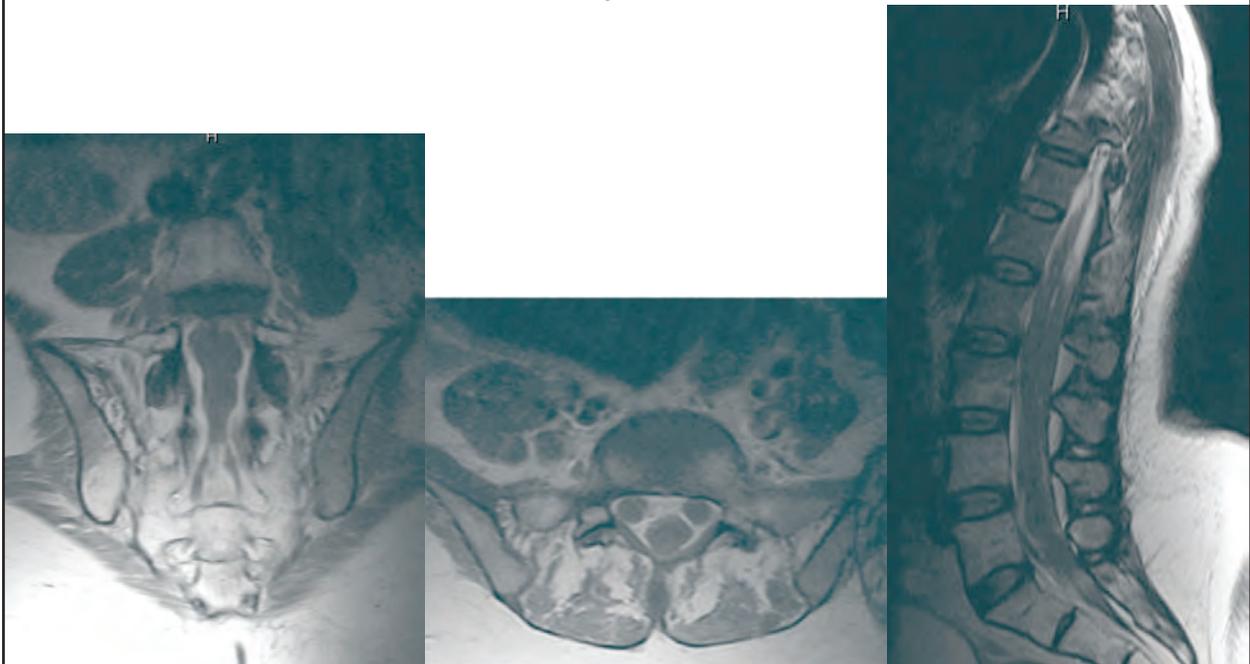
A: RM cortes axiales

B: RM T2 corte sagital

C: RM T1 corte sagital

A- RM cortes axiales secuencia T1 donde se observan imágenes nodulares intradurales con base paquimeníngea. B y C- En los cortes sagitales T2 y T1 con contraste EV se observa la lesión nodular extraaxial, comprimiendo al cordón medular.

Figura 2



A: RM corte coronal

B: RM T2 corte axial

C: RM T1 corte sagital

A, B y C- Cortes coronales, axiales y sagitales en secuencia T2 donde se observa el marcado engrosamiento de las raíces que conforman la cola de caballo.

PET-TC ¹⁸F-FDG

Marcada captación del radiotrazador a nivel meníngeo en la región de la cauda equina y las raíces lumbares.

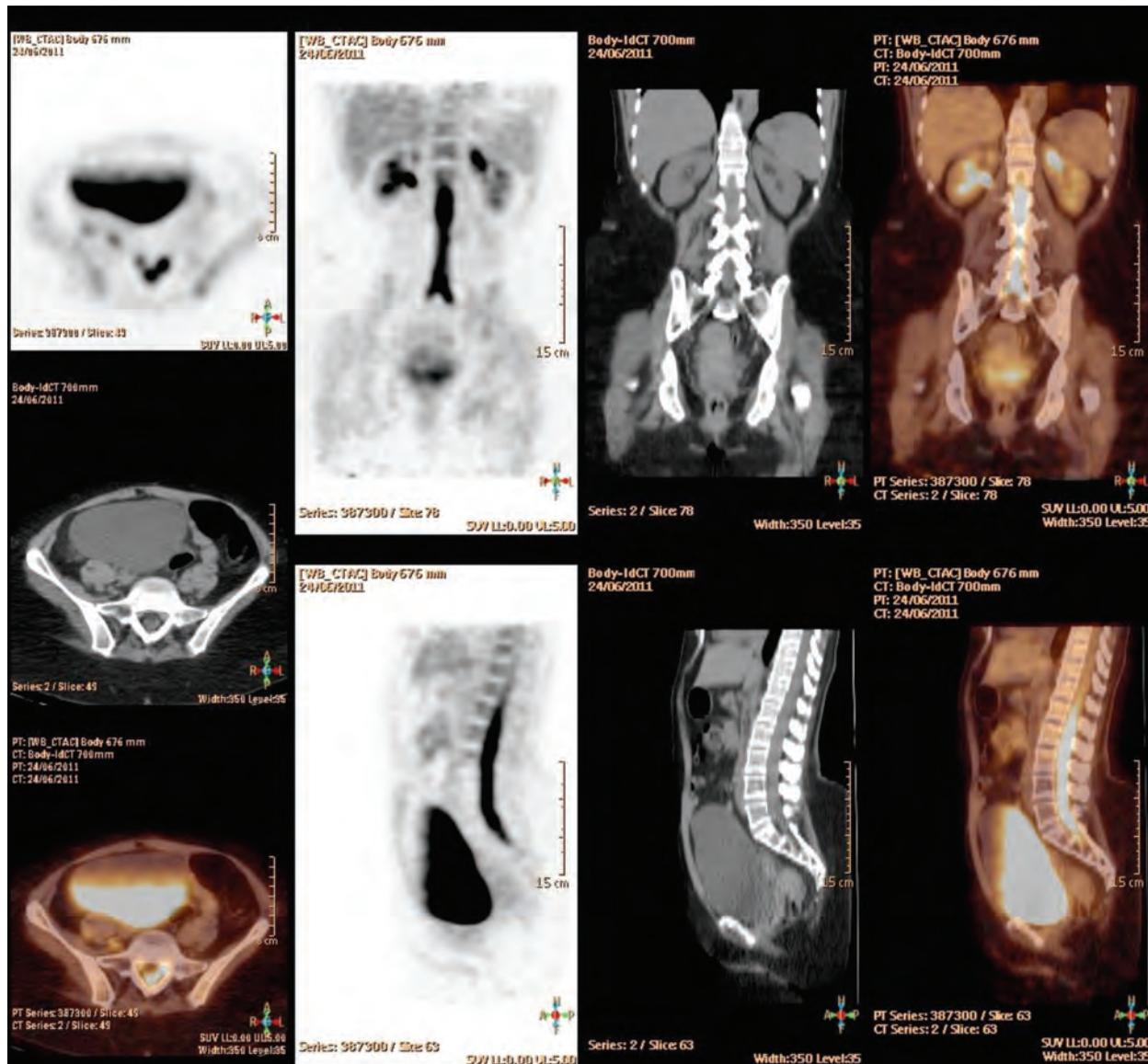


Figura 3: Cortes axiales, coronales y sagitales que muestran imágenes de PET, TC y fusión. Se observa la marcada captación a nivel de la cauda equina, engrosada, y a nivel meníngeo en la porción distal del saco dural.

Luego del segundo ciclo de quimioterapia de segunda línea se realiza PET/TC de control donde se evidencia la negativización de los focos de captación a nivel leptomeníngeo.

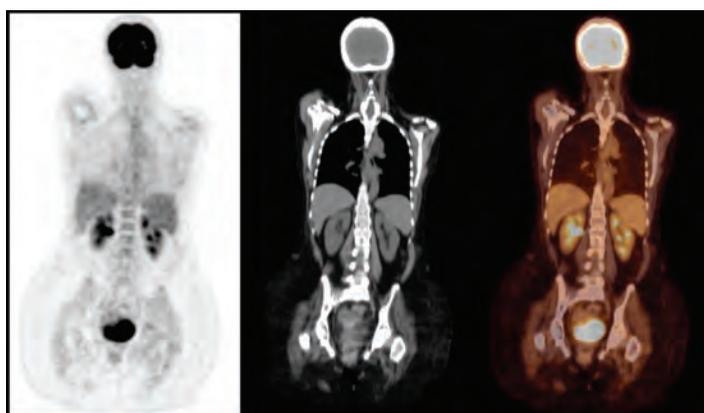


Figura 4: Imágenes de PET, TC y fusión, donde se evidencia captación normal del radiotrazador, en sitios donde el metabolismo estaba patológicamente aumentado en los estudios anteriores.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. Cózar Santiago MP, Ferrer Rebolleda J, Sanchez Jurado R, Devis Saiz M, Sanz Llorens R y Aguilar Barrios J. Meningeal carcinomatosis in a mucosecretory adenocarcinoma of the lung. *Rev. Española de Medicina Nuclear*. 2012;31 (3):158-160.
2. Komori T y Delbeke D. Leptomeningeal Carcinomatosis and intramedullary Spinal Cord metastases from lung cancer. *Clin Nucl Med*. 2001; 26: 905-907.
3. Shah S, Rangarajan V, Purandare N, Luthra K, Medhi S. 18F-FDG uptakes in leptomeningeal metastases from carcinoma of the breast on a positron emission tomography/computerized tomography study. *The Indian Journal of cancer* 2007; 44: 115-118.
4. Sanchez F, Zylberman M, Kozima S, Tossen G, Larrañaga N, Chacon R. Encefalitis carcinomatosa. *Medicina*. 2004; 64: 518-520.
5. Intriago B, Danús M, Añaños M, Trampal C, Montero M, Calvo N. 18F-FDG PET detection of spinal leptomeningeal metastases from cerebral glioblastoma multiforme. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38: 1392.

Evaluación de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-BOMBESINA en imágenes de Tumores de Receptores GRP Positivo



Evaluation of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-bombesin in imaging receptor GRP positive tumors

Marisol Hernández, Carla Salgueiro, Silvia G. de Castiglia

TECNONUCLEAR S.A.

silgomez@tecnonuclear.com

vol 5 n° : 61-67
mayo • agosto 2014

ARTÍCULO
ORIGINAL

Resumen

El objetivo del presente trabajo fue llevar a cabo estudios de marcación y producción de un kit liofilizado de Lys-Bombesina para marcar con ^{99m}Tc y los respectivos controles de calidad del producto terminado, con el fin de poder utilizarlo en imágenes de tumores receptor GRP positivos (receptor del péptido liberador de gastrina). Una estrategia de marcado es la de sintetizar el péptido conjugado a una molécula que pueda unir directamente al radionucleído. El péptido a utilizar se obtiene ya conjugado con el HYNIC (6-hidrazino nicotinamida) (Hynic-Bomb) utilizando también Cl_2Sn , EDDA (Ácido Etilendiaminodiacético), tricina (N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]glicina) y manitol. Las purezas radioquímicas (PR) de las marcaciones realizadas al kit liofilizado fueron mayores al 95%.

La estabilidad del producto marcado fue óptima ya que a las 6 horas posteriores a la marcación el producto mantiene su pureza radioquímica. Endotoxinas: menor a 12,5 EU/ml.

En un ensayo de unión a proteínas durante 4 hs se observó una variación menor al 4% respecto a la PR inicial.

El desafío con cisteína que se realizó para probar la estabilidad *in vivo* del producto, mostró que su pureza radioquímica no fue sustancialmente afectada. Los estudios en animales muestran captación en el páncreas, lo cual es probablemente debida a que el radiofármaco reconoce los receptores GRP *in vivo*, como así también los estudios realizados con péptido bloqueante y su comparación con ratones normales, que muestran la especificidad del bioconjugado por los receptores GRP. En las imágenes se observa una eliminación renal acorde a las biodistribuciones mostrándose una disminución en la actividad en riñón y páncreas, a las 4 hs, en el ratón inyectado también con péptido frío. Conclusión: los controles fisicoquímicos y biológicos determinaron con confianza la calidad de la molécula marcada, obtenida para su uso en imágenes de tumores receptor GRP positivos.

Palabras clave: bombesina, ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-bombesina, imágenes receptor GRP

ABSTRACT

The aim of the present study was to perform labeling studies and the production of a lyophilized kit of Lys-Bombesin for labeling with ^{99m}Tc and the quality control tests of the labeled product in order to use it in imaging receptor GRP (gastrin-releasing peptide) positive tumors. One strategy of labeling is to synthesize a conjugated peptide to link it to a radionuclide. The peptide to be used is obtained already conjugated with HYNIC(6-hidrazino nicotinamide) (Hynic-Bomb) using also Cl_2Sn , EDDA (Ethylendiamine diacetic acid), tricine (N-[2-hidroxy-1,1-bis(hidroxymethyl)ethyl]glicine and manitol. The radiochemical purity of the labeled kit was higher than 95%. The stability of the final product was good because the radiochemical purity was the same during 6 hs post labeling the kit. Endotoxins: less than 12,5 EU/ml.

In a protein binding assay the radiochemical purity of the labeled product was only 4% lower than the initial one at 4 hs later. The cysteine challenge performed with the final

product in order to test the stability *in vivo*, showed that the radiochemical purity did not change substantially.

The animal studies show a pancreas uptake probably because the radiopharmaceutical recognizes the GRP receptors *in vivo*. The studies carried out with cold peptide, used as a blocking one, and its comparison with the normal animals, showed the specificity of the labeled conjugate to the GRP receptors. The images show a renal elimination in accordance with the biodistributions, showing also a less uptake in kidneys and pancreas in blocked animals, at 4 hs. Conclusions: the physicochemical and biological controls assessed the quality of the labeled product to use it in imaging of receptor GRP positive tumors.

Key Words: bombesin,
 ^{99m}Tc labeled HYNIC-bombesin,
GRP receptor imaging

Introducción

El hecho que algunos tumores, incluyendo los de mama y próstata, expresen elevados niveles de receptor GRP-R (receptor del péptido liberador de gastrina), significa que este receptor es un potencial blanco para realizar centellografía y terapia radionucleídica.

El grupo de neuropéptidos llamados bombesinas comprende un gran número de péptidos originalmente aislados de la piel de batracios, en quienes estimulan las contracciones del músculo liso y regulan la temperatura. Posteriormente se encontró que además están ampliamente distribuidos en células neurales y endócrinas humanas. Las principales bombesinas de origen mamífero son dos: el péptido liberador de la gastrina (GRP) y la neuromedina B (NMB) cuya función aún no está perfectamente establecida⁽¹⁾.

La bombesina (BN) muestra una gran afinidad específica para los receptores del péptido liberador de la gastrina GRP-r, (GRPr, GRP-R, GRPR). Así mismo, se puede revertir el concepto y decir que los receptores del GRP presentan gran afinidad por la BN.

Los receptores del GRP se expresan de manera abundante en varias estirpes de células cancerosas incluyendo las de cáncer de próstata, mama, células pequeñas o avienoides del pulmón, cáncer medular

de tiroides, melanoma, cáncer gastrointestinal, duodenal, de colon, gastrinomas y algunas neoplasias uterinas y también en hipotálamo e hipófisis⁽²⁾.

Entre los radiopéptidos basados en bombesina están los marcados con ^{99m}Tc ⁽³⁻⁴⁾. Para fines diagnósticos, el ^{99m}Tc sigue siendo el radionucleído preferido por sus características radionucleídicas como son la vida media de 6 horas, 85 % de emisiones de gamma monoenergéticas de 0.140 MeV, fácilmente asequible y fácilmente detectado con los equipos de Medicina Nuclear actuales.

La disponibilidad de un procedimiento simple, eficiente y reproducible es esencial en el desarrollo de radiofármacos para uso rutinario en Medicina Nuclear. A pesar que la tecnología de utilizar el quelante HYNIC (hidrazinonicotinamida) para marcar con ^{99m}Tc , involucra un procedimiento de conjugación y marcación indirecto, actualmente se obtiene el conjugado ya listo cuando se realiza la síntesis péptidica.

El objetivo de este trabajo es obtener un kit liofilizado de HYNIC-[Lys³]BN/EDDA listo para marcar con ^{99m}Tc fácil y rápidamente para poder ser usado en imágenes de tumores que expresan receptores GRP-r. El radiofármaco ^{99m}Tc -EDDA/Hynic-[Lys³]BN debe ser estable y de alta pureza radioquímica.

Materiales y métodos

El péptido a utilizar se obtiene ya conjugado con el HYNIC de la empresa piCHEM (Kahngasse 20, Graz, Austria) (Código L32 Hynic-Bomb). Los otros materiales: Cl_2Sn , EDDA (Ácido Etilendiaminodiacético), tricina se obtienen de Aldrich y el manitol de Merck.

Producción de un kit liofilizado

Previamente a la producción del kit liofilizado se realizan experiencias de marcado en solución, con el fin de determinar las masas de los componentes que intervienen y obtener después de marcado un producto estable radioquímicamente.

El procedimiento de liofilización se lleva a cabo en condiciones GMP para obtener 21 viales, agregando HYNIC-bombesina en etanol al 10%, equivalente a 500 μg de péptido, a una solución de EDDA, tricina y manitol (200, 600 y 1000 mg respectivamente) quedando 25,5 ml de solución. Finalmente se agregan 400 μg de Cl_2Sn (2 mg/ml en HCl 0.1N), se esteriliza y fracciona en alíquotas de 1,2 ml bajo atmósfera de nitrógeno. Se liofiliza durante 48 hs.

La marcación del kit liofilizado de HYNIC-bombesina se lleva a cabo reconstituyendo el mismo con 1 ml de buffer fosfato pH 7.0, agregando luego 1 ml de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertecneiato recién eluido e incubando a Baño de María por 15 min. Se realizan controles de esterilidad y pirógenos al producto reconstituido y al buffer que interviene en la preparación del kit marcado, de acuerdo a la metodología establecida por Farmacopea Europea Versión 8.

Controles de Calidad

Pureza radioquímica

Se realizan análisis para determinar la pureza radioquímica utilizando ITLC (cromatografía en placa delgada instantánea) (ITLC-SG), extracción en fase sólida (cartuchos de SepPak) y HPLC en fase reversa. Para los estudios en ITLC se usan tres fases móviles diferentes: MEK (metiletilcetona) para determinar el porcentaje de pertecneiato libre, citrato de sodio 0.1 M para determinar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ coligando y metanol/acetato de amonio (1:1 v/v) para determinar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ coloide. Los Rf del compuesto marcado en cada sistema son 0.0, 0.0 y 0.7-1.0 respectivamente.

El análisis por HPLC se lleva a cabo usando una columna de fase reversa y TFA/agua (A) y TFA/acetonitrilo (B) usando gradiente. Se usa un equipo mar-

ca Shimadzu, serie Prominence, con un detector UV y un detector radiométrico Canberra modelo 802.

Intercambio con cisteína

Este ensayo tiene por objeto predecir la estabilidad *in vivo* del producto marcado, al desafiarlo contra cisteína. Desde hace muchos años⁽⁵⁾ las investigaciones han demostrado que la transquelación *in vivo* del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a cisteína endógena, es la principal causa de inestabilidad del compuesto marcado una vez inyectado. Se prepara una solución fresca de cisteína (10 mg/ml 0.1 M PBS, pH 7) y se diluye a diferentes concentraciones. Cada concentración de cisteína se mezcla con cantidades fijas de péptido radiomarcado. Las relaciones molares de cisteína a péptido están entre 5:1 y 500:1. Las mezclas se incuban a 37°C y se determina la pureza radioquímica 1 h después usando ITLC.

Unión a proteínas

Se determina el porcentaje de péptido marcado unido a proteínas séricas. El péptido radiomarcado se incuba a 37°C con 1 ml de suero humano fresco⁽⁶⁻⁷⁾. Se utiliza una unidad filtrante Centricon 30 (Amicon). Se cuenta la radiactividad en el filtro y en el filtrado luego de centrifugar a 5000 rpm por 20 min. El péptido unido a proteínas fue calculado como el porcentaje medido en el filtro.

Estudios en animales

Se llevan a cabo estudios *in vivo* usando ratones (n=18) hembra de la cepa Swiss (21,45 \pm 1,24 g) que fueron mantenidos en jaulas a temperatura constante (20-25°) con agua y alimento balanceado *ad libitum*. Con el objeto de determinar la captación no específica del péptido marcado en los órganos receptor positivos, los animales fueron divididos en 2 grupos: Bloqueados (B) (n=9) y No Bloqueados (NB) (n=9). El grupo bloqueado fue tratado con 25 μg de péptido frío 15 min. antes de la inyección de 50 μl (30 μCi) de radiofármaco, para cada animal. El grupo de animales no bloqueados fue inyectado sólo con el radiofármaco en idénticas condiciones que el grupo B. Los tiempos de biodistribución para ambos grupos (B y NB) fueron 1, 4 y 24 horas. Se extrajeron los siguientes órganos: riñones, glándulas adrenales, páncreas, bazo, estómago, intestino, hígado, corazón y pulmones. El resto del animal fue tomado como carcaza. Cada órgano fue pesado y medido en un

contador de centelleo sólido Alfa nuclear modelo ZX. Los datos se expresan como Porcentaje de Dosis inyectada por gramo de tejido (%D/g).

Las imágenes fueron adquiridas en una cámara gamma planar OHIO Nuclear con software IM512 de Alfa nuclear, tipo estáticas en matriz 256 x 256, expansión 1.25 y modo Word.

Resultados

Controles de calidad producto terminado

La Pureza Radioquímica de las marcaciones realizadas al kit liofilizado es mayor al 95% en promedio. La estabilidad del producto marcado muestra que la pureza radioquímica se mantiene hasta las 6 horas posteriores a la marcación. Endotoxinas: Menor a 12,5 EU/ml.

Mediante los ensayos de esterilidad se comprueba la ausencia de crecimiento microbiano durante el tiempo de incubación.

El ensayo de unión a proteínas muestra una variación menor al 4% respecto a la PR a tiempo cero.

Desafío con cisteína

La pureza radioquímica del producto marcado no fue sustancialmente afectada posteriormente al desafío. La Figura 1 muestra los resultados de este ensayo.

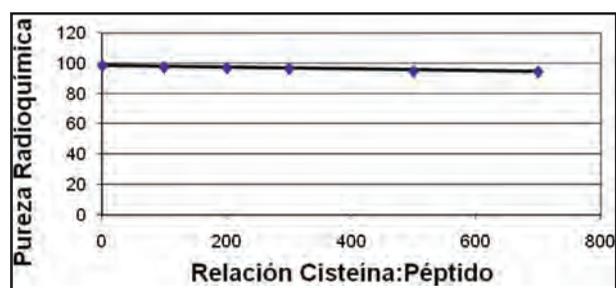


Figura 1: Desafío con cisteína. El gráfico muestra la estabilidad del producto marcado cuando es enfrentado con cisteína de distintas concentraciones.

Ensayos In-vivo

Los resultados de las biodistribuciones utilizando el péptido marcado, se observan en las Figuras 2 a 4 donde se muestra un bajo *clearance* hepatobiliar y una excreción predominantemente renal para el producto marcado ^{99m}Tc EDDA/HYNIC-[Lys3]-BN, para los ratones bloqueados. Cuando se bloquea el receptor a través de una inyección de péptido frío,

la captación en páncreas disminuye confirmando la especificidad del radioconjugado. La diferencia en el páncreas entre ratones bloqueados y no bloqueados es de 85% en promedio a todos los tiempos estudiados (1, 4 y 24 hs). Por otra parte no se observa una reducción significativa en la captación de los tejidos no blancos, en los ratones bloqueados.

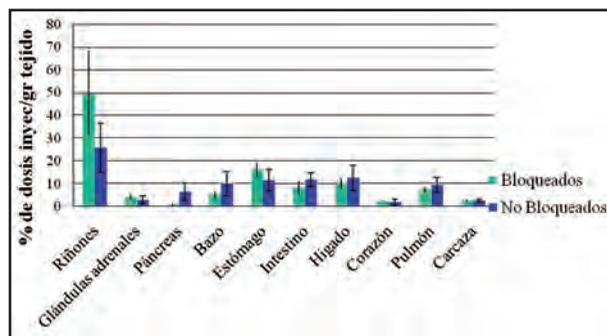


Figura 2: % Dosis inyectada /g tejido en ratones normales bloqueados y sin bloquear. Los datos corresponden a 1h posterior a la inyección del radiofármaco.

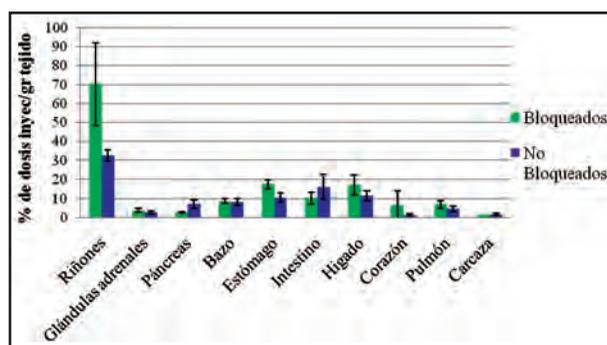


Figura 3: % Dosis inyectada /g tejido en ratones normales bloqueados y sin bloquear. Los datos corresponden a 4 h posteriores a la inyección del radiofármaco.

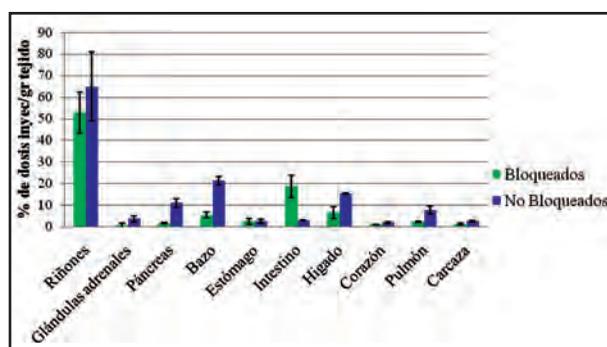


Figura 4: % Dosis inyectada /g tejido en ratones normales bloqueados y sin bloquear. Los datos corresponden a 24 h posteriores a la inyección del radiofármaco.

En las imágenes (Figuras 5 y 6) se observa una eliminación renal acorde a las biodistribuciones, mostrándose una disminución en la actividad en riñón y páncreas, a las 4 y 24 hs, en el ratón inyectado también con péptido frío (bloqueado).

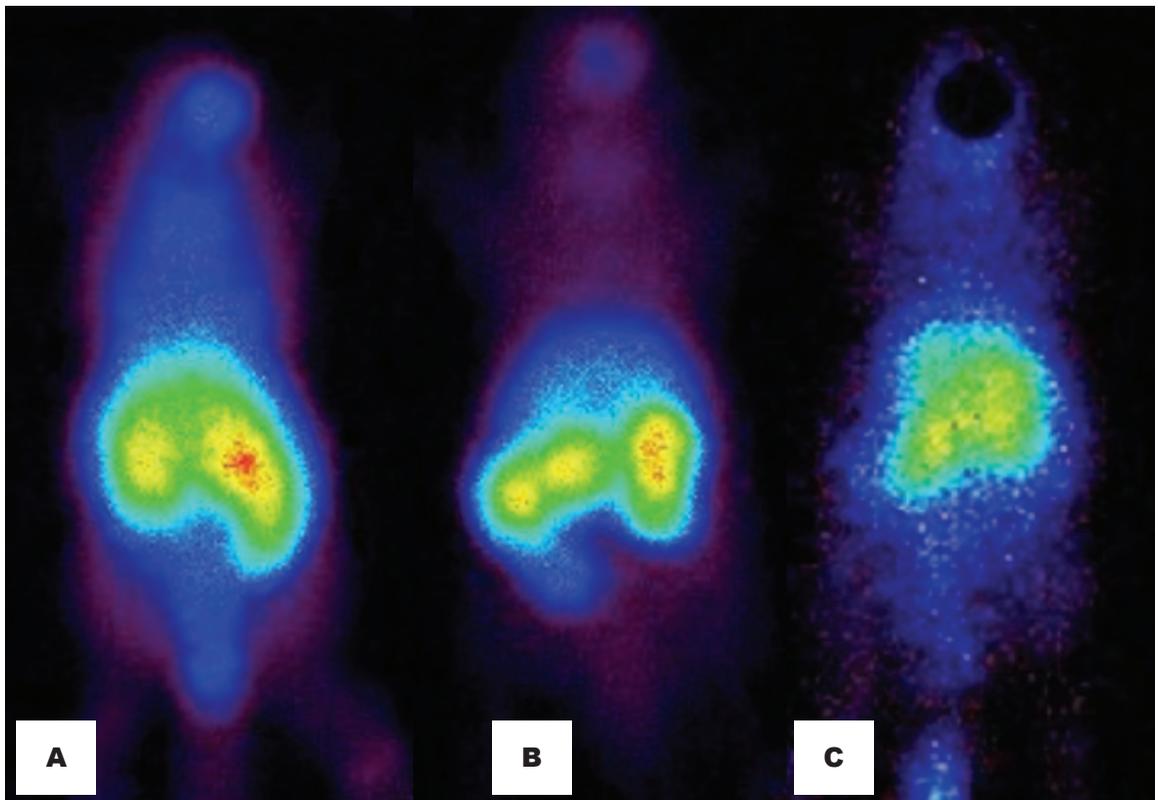


Figura 5: Imágenes obtenidas a la hora (A), 4 hs (B) y 24 hs (C) de ratones no bloqueados inyectados con ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-bombesina.

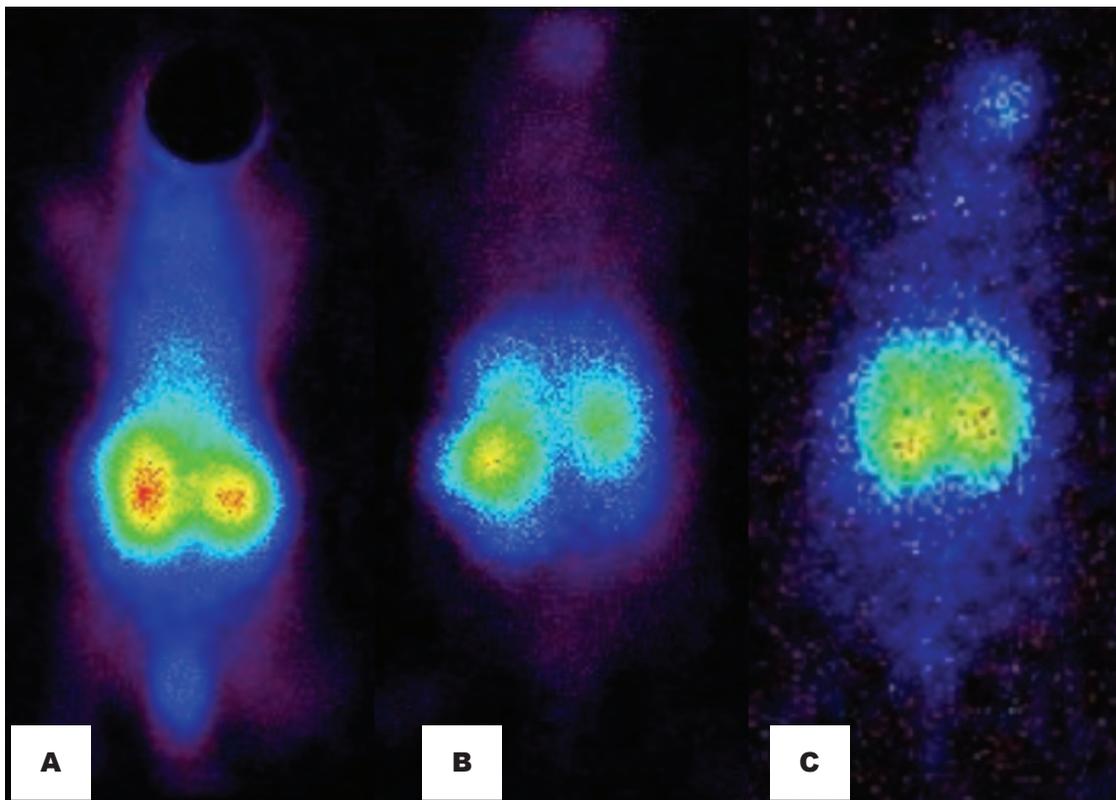


Figura 6: Imágenes obtenidas a la hora (A), 4 hs (B) y 24 hs (C) de ratones bloqueados inyectados con péptido frío y ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-bombesina.

Discusión

El desarrollo de radiofármacos basados en péptidos utilizados en imágenes y terapia del cáncer, ha tenido un interés creciente en estos últimos 20 años⁽⁸⁾. No están limitados a los tumores neuroendócrinos y hay otros tipos de cáncer que sobreexpresan receptores de péptidos regulatorios⁽⁹⁾.

La bombesina es un péptido lineal de 14 aminoácidos cuya secuencia es Glu-Gln-Arg-Leu-Gly-Aln-Glu-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂.

Los últimos 7 aminoácidos de la porción del C-terminal representan la porción biológicamente activa y los primeros, los del N-inicial pueden ser modificados sin alterar el efecto biológico.

Para el marcado de la bombesina se conserva íntegra la porción del C-terminal, que es la porción bioactiva y se modifica el extremo-N, sustituyendo, aumentando, disminuyendo aminoácidos y/o adicionando moléculas que puedan unir radionucleídos.

Con este fin se han sintetizado y marcado diversos análogos de bombesina usando variados quelantes y radionucleídos⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

En nuestro caso utilizamos el ^{99m}Tc, ya que sigue siendo el radionucleído más usado por las razones ya expuestas y muy bien conocidas.

En la síntesis peptídica se han utilizado frecuentemente moléculas que se conjugan a la bombesina y que ofrecen estabilidad termodinámica alta sin interferir con la estereoespecificidad del C-terminal de la molécula. Es el caso del HYNIC, que al ser marcado con ^{99m}Tc, necesita alguno o algunos de los siguientes coligantes: EDDA, tricina, NA (ácido nicotínico) o bien, tricina/EDDA, o tricina/NA. Todo esto permite el control de la hidrofiliidad y la farmacocinética del péptido marcado⁽¹²⁾.

En este trabajo obtenemos un kit liofilizado conteniendo 20 µg de péptido conjugado al HYNIC, usando 10 mg de EDDA junto a 30 mg de tricina que actúa como coligando. La composición del kit es muy similar a la del HYNIC-TATE cuyo uso en el mercado está ampliamente difundido y aceptado⁽¹³⁾. Como resultado de la marcación del kit con ^{99m}Tc obtenemos un radiofármaco con una pureza radioquímica mayor que 95% y estable hasta 6 horas posteriores a la marcación.

Los radiopéptidos son usualmente inyectados lejos de su sitio de acción y deben llegar al blanco sin ser degradados y por lo tanto deben tener suficiente estabilidad *in vivo*. Hay diferentes ensayos que se utilizan para evaluar la estabilidad *in vitro* de los productos marcados, en especial de nuevos

radiopéptidos⁽¹⁴⁾. Existen estudios usando suero, plasma u homogenatos de tejidos, variaciones en la concentración del radiopéptido, diferentes métodos para analizar los metabolitos, etc. No hay procedimientos estándares y no se sabe cómo pueden afectar estas diferentes condiciones, los resultados de la estabilidad de un radiopéptido. En este caso se usaron dos ensayos muy bien establecidos desde hace años y tanto el ensayo de unión a proteínas como el desafío con cisteína pueden predecir un producto estable *in vivo*, lo cual también se observa en las imágenes.

La conjugación del HYNIC a la bombesina modifica las propiedades lipofílicas y farmacocinéticas de esta última, produciendo un radiofármaco con bajo *clearance* hepatobiliar y una predominante excreción renal. La mayoría de los análogos de la bombesina marcados con ^{99m}Tc tienen tendencia a acumularse en el hígado e intestino con baja excreción renal debido a su alta lipofiliidad⁽³⁾. Por eso el resultado obtenido con nuestro producto marcado es importante ya que si hay acumulación hepatobiliar puede interferir en la detección de tumores “receptor GRP positivo” y sus metástasis en el área abdominal.

La captación en el páncreas es probablemente debida a que el radiofármaco reconoce los receptores GRP *in vivo*. Los estudios realizados con péptido bloqueante y su comparación con ratones normales, muestran la especificidad del bioconjugado por los receptores GRP.

Conclusiones

El compuesto marcado ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-bombesina obtenido de un kit liofilizado, tiene características muy promisorias para el diagnóstico de tumores que sobreexpresan el receptor GRP.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. Varvarigou A, Bouziotis P, Zikos Ch, Scopinaro F, De Vincentis G. Gastrin-releasing peptide (GRP) analogues for cancer imaging. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19:219-229.
2. Reubi JC, Wenger S, Schmuckli-Maurer J, Schaer JC, Gugger M. Bombesin receptor subtypes in human cancers: detection with the universal radioligand (125) I-[D-TYR(6), beta-ALA(11), PHE(13), NLE(14)] bombesin&6-14). *Clin Cancer Res*. 2002; 8:1139-1147.

3. La Bella R, Garcia-Garayoa E, Langer M, Blauenstein P, Beck-Sickinger AG, Schubiger A. In vitro and in vivo evaluation of a $^{99m}\text{Tc}(1)$ -labeled bombesin analogue for imaging of gastrin releasing peptide receptor-positive tumors. *Nucl Med Biol* 2002; 29:553-560.
4. Maina T, Nock B and Mather S. Targeting prostate cancer with radiolabelled bombesins. *Cancer Imaging* 2006; 6: 153-157.
5. Hnatowich DJ, Virzi F, Fogarasi M, Rusckowski M, Winnard P Jr. Can a cysteine challenge assay predict the in vivo behavior of ^{99m}Tc -labeled antibodies? *Nucl Med Biol* 1994; 21:1035-1044.
6. Obenaus E, Crudo J, Edreira M, Viaggi M, Castiglia S.G. de. Somatostatin analogues labelled with ^{99m}Tc . IAEA-TECDOC-1214, 2001, pag. 17-27.
7. Cole W, De Nardo S, Meares C, et al. Comparative serum stability of radiochelates antibody radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1987; 28: 83-90.
8. Breeman WA, Kwekkeboom DJ, de Blois E, de Jong M, Visser TJ, Krenning EP. Radiolabelled regulatory peptides for imaging and therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2007; 7: 345-357.
9. Reubi JC, Maecke HR. Peptide-based probes for cancer imaging. *J Nucl Med* 2008; 49: 1735-1738 .
10. Chen X, Park R, Hou Y, et al. microPET and autoradiographic imaging of GRP receptor expression with ^{64}Cu -DOTA-[Lys3]bombesin in human prostate adenocarcinoma xenografts. *J Nucl. Med.* 2004; 45: 1390-1397.
11. Zhang H, Chen J, Waldherr C, et al. Synthesis and evaluation of bombesin derivatives on the basis of pan-bombesin peptides labeled with indium-111, lutetium-177, and yttrium-90 for targeting bombesin receptor-expressing tumors. *Cancer Res* 2004; 64: 6707-6715.
12. Obenaus E, Crudo JL, Edreira M, Castiglia SG de. Análogos de somatostatina marcados con Tc^{99m} . *Alasbimn Journal* 5 (19): January 2003. URL: <http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/19/obenaus.html>
13. Hubalewska-Dydejczyk A, Fross-Baron K, Mikolajczak R, et al. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging carcinoid tumors: results of 3 years'experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1123-1133.
14. Ocak M, Helbok A, von Guggenberg E, et al. Influence of biological assay conditions on stability assessment of radiometal-labelled peptides exemplified using ^{177}Lu -DOTA-minigastrin derivative. *Nucl Med Biol* 2011; 38:171-179.

Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines

Michael Lassman - S Ted Treves (Por el Grupo de trabajo de armonización de dosis pediátrica de la EANM / SNMMI)
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014). DOI 10.1007/s00259-014-2731-9

Guillermo Gilligan

SECCIÓN MEDICINA NUCLEAR
HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS "DR. RICARDO GUTIERREZ" - C. A. DE BS. AS.

guillermo_gilligan@yahoo.com.ar



vol 5 nº 2: 68-71
mayo • agosto 2014

ARTÍCULO
DE OPINIÓN

Como relata el resumen al inicio de esta comunicación, en 2008 la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) publicó su tarjeta de dosis pediátrica. En 2011, la Guía del Consenso Norteamericano **recomendó** asimismo un grupo de actividades administradas para Medicina Nuclear pediátrica. Durante el congreso de la EANM en 2012, un grupo de trabajo de esta Asociación y de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI) se juntó para estudiar la posibilidad de armonizar estas guías. El propósito de este trabajo fue entonces **identificar diferencias entre estas guías y sugerir cambios en ambas para alcanzar un nivel de armonización** (el mayor nivel de consenso posible) entre ambas posiciones. **Además, se proveyó la nueva versión de la tarjeta pediátrica de dosaje de la EANM.**

Más adelante, en la introducción se señala que en 2006 la EANM publicó una nueva versión de su tarjeta para 39 radiofármacos, introduciendo en 2008 una enmienda respecto al uso de la ^{18}F -FDG. Ade-

más, la EANM en 2012 liberó "on line" un calculador de dosis como resultado de un reciente proyecto de la Unión Europea en una aplicación para iPad y iPhone, creado para facilitar los cálculos de las actividades administradas y que, en 2011 las guías de consenso Norteamericanas también recomendaron un grupo de actividades administradas para Medicina Nuclear pediátrica. Durante el congreso de la EANM de 2012, un grupo de trabajo con miembros de la EANM y la SNMMI se juntó para estudiar la posibilidad de armonizar la guía publicada por ambas sociedades, persiguiendo el mayor grado de consenso posible. Para la mayoría de los radiofármacos, las guías del consenso norteamericano sugieren que las guías europeas también pueden ser usadas. El propósito de identificar diferencias entre estas guías y sugerir cambios en ambas para alcanzar un nivel de armonización entre las dos se cumplió y se relata en esta comunicación. Tan pronto como se encontró como armonizar recomendaciones de dosaje, se liberó una nueva versión de la tarjeta de dosis de la

EANM y se pusieron al día las páginas de la EANM y la IAAP. Concurrentemente las guías de consenso norteamericanas se pusieron al día también. Una versión de la nueva tarjeta de dosis de la EANM se muestra en la Figura 1 del artículo, con los cambios correspondientes destacados en naranja, y que se indican en las Tablas 1-7 que la comunicación contiene en la sección “cambios sugeridos”.

En referencia a las actividades administradas de los radiofármacos con ^{18}F , se señala que **hay una diferencia entre los resultados teóricos y un estudio en seres humanos de varias edades**. Prosigue comentando que a medida que se colectan más datos, es **probable que para los radiofármacos con ^{18}F , se definan actividades algo más bajas para su uso en infantes y niños más pequeños**. Si en el futuro muy cercano, se proponen actividades administradas aun menores para usar en pacientes más pequeños (como por ejemplo infantes, niños en edad preescolar y probablemente niños por encima de los 8 a 10 años de edad) como parecería probable, se considerarán revisiones de la tarjeta de dosis de la EANM y de la guía de consenso norteamericana.

Luego continúan detallando los cambios sugeridos, siendo los siguientes:

Scan cortical renal: En este apartado, se comienza con una observación, basada en que como se ha citado en una reciente revisión sobre la biocinética y dosimetría de los radiofármacos más comúnmente usados en Medicina Nuclear diagnóstica, se han recolectado datos sobre $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA por más de 30 años pero que **nunca fueron puestos al día desde entonces**. Se señala que esto es de particular importancia dado que los datos sobre la dosis efectiva brindada en la publicación 80 de la ICRP, **dependen de este grupo de datos. En consecuencia, advierten que pareciera existir un gran error asociado con la dosis efectiva comparado con otros radiofármacos**. Luego se menciona un trabajo de Sgouros y colaboradores (2011) que describieron una táctica para balancear la calidad diagnóstica de la imagen con riesgo de cáncer usando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA. Los autores usaron modelos farmacocinéticos y una serie pediátrica de fantasmas no uniformes para simular imágenes de SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA. Las imágenes fueron generadas para diferentes actividades administradas y para varias lesiones con diferentes relaciones de concentración de actividad blanco/background, y los fantasmas se usaron también para calcular valores “S” para $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Se relata que se efectuó un análisis de la calidad diagnóstica de las imágenes con diferentes

modelos de actividad administrada (ej: densidades de conteo) para fantasmas de referencia antropomórficos representando dos niñas de 10 años con el mismo peso pero con diferencias corporales morfométricas. Usando los factores BEIR VII específicos para edad y sexo, **los autores convirtieron las dosis absorbidas, a exceso de riesgo de incidencia de cáncer y usaron estas cifras para valorar directamente el riesgo del procedimiento**. Este estudio ilustra la implementación de una aproximación rigurosa para balancear los beneficios de adecuar la calidad de la imagen contra los riesgos de radiación y también demostrando que los ajustes basados en peso de la actividad administrada podrían ser sub-óptimos. Los autores de este trabajo comentan al respecto que, **al presente, esta metodología no puede ser aplicada directamente al caso del scan cortical renal en Medicina Nuclear pediátrica**, pero tiene un gran potencial para influenciar en “futuras puestas al día” de las recomendaciones respectivas.

A continuación, se detallan las modificaciones sobre ambos protocolos, comenzando sobre la tarjeta de dosis de la EANM.

Tarjeta de dosis EANM: Una reevaluación de los datos de la dosis efectiva dada en la publicación 80 de la ICRP mostró que el cambio de dosis efectiva es entre la clase A y la clase B dada en la tarjeta pediátrica de dosis. En orden de asegurar que la calidad diagnóstica se preservase, la decisión tomada fue para la dosis de la tarjeta de la EANM, para asignar valores de clase A en este radiofármaco, lo que conduce a mayores actividades a administrar comparando con los valores correspondientes de clase B. Como la guía de consenso norteamericano muestra que valores de actividad menores para un peso dado no conduce a menor calidad diagnóstica, se acordaron los siguientes cambios a la tarjeta de dosis de la EANM, sugeridos en orden de armonizar los dos grupos como guía, decidiéndose:

- A) Asignar clase B al DMSA.
- B) Cambiar la actividad de base a 6,8 MBq
- C) Cambiar la actividad mínima recomendada a 18,5 MBq

Guía de consenso norteamericano: Se menciona que estas guías propondrán adicionalmente que la tarjeta de dosis de la EANM puede ser también usada. Además, recomienda que el concepto de que la actividad máxima recomendada pueda ser establecida a 100 MBq, debería ser revisado.

En las tablas 1-7 del artículo, los valores "S" de actividad y las dosis efectivas se proveen para comparar entre (a) tarjeta de dosis de la EANM, (b) la guía de consenso norteamericano y (c) las sugerencias para la tarjeta modificada de la EANM.

Siguen a continuación con otros procedimientos, que se enumeran:

Cistografía radionucleídica:

Tarjeta de dosis EANM: Ningún cambio sugerido como se refleja en la actual práctica clínica en Europa.

Guía de consenso Norteamericano: La actividad recomendada en la actualidad permanece sin cambios dado que refleja mejor la práctica clínica actual norteamericana respecto de las actividades dadas en la tarjeta de dosis de la EANM.

Vaciado gástrico / reflujo:

Tarjeta de dosis EANM: Sin cambios sugeridos al presente.

Guía de consenso Norteamericano: Las actividades recomendadas permanecen sin cambios dado que reflejan mejor la práctica clínica actual norteamericana, que las actividades dadas en la tarjeta de dosis de la EANM.

Scan de cuerpo entero con ¹²³I-MIBG:

Tarjeta de dosis EANM: El límite inferior del ¹²³I-MIBG en la tarjeta de dosis de la EANM será reducido de 80 MBq a 37 MBq como se sugirió por la guía de consenso norteamericana.

Guía de consenso Norteamericano: Esta guía a su vez notificará adicionalmente que la tarjeta de dosis de la EANM también puede usarse para todas las clases de peso.

FDG PET torso:

Esta es la propuesta sobre el renombramiento (un cambio de nomenclatura) de la denominación en la tarjeta de dosis de la EANM para FDG PET sugerida. Consiste en que, en cambio de utilizar el término "F-18 FDG (2D)", se use el término "FDG -PET torso". Las actividades sugeridas permanecen sin cam-

bio. Aclara a continuación, que para el propósito de este documento (y de futuras versiones de la tarjeta de dosis de la EANM) el término "Torso", se refiere al escaneo del cuerpo entero y/o cuerpo total con una cobertura anatómica limitada, como por ejemplo es la cobertura axial desde la base del cráneo, hasta el tercio medio de los muslos. Además, se señala que se añade a la tarjeta de dosis de la EANM una postura en cuanto que, para la unión europea, estos valores representan límites superiores típicos. Para adultos, la optimización para scanners individuales debe llevarse a cabo como una función de diferentes parámetros de adquisición, como se discutiese en detalle en la guía de procedimientos para imagen tumoral con PET, versión 1.0.

Guía de consenso Norteamericano: La actividad mínima administrada será establecida en 26 MBq.

FDG PET cerebral:

Una vez más, se sugiere una reformulación del lenguaje para la denominación del procedimiento en la tarjeta de dosis para FDG PET de la EANM, consistente en que en vez de usar la denominación "F-18 FDG(3D)", recomendar en niños el término "FDG -PET cerebral". Se añade que los valores de actividad administradas debe establecerse en 14 MBq.

¹⁸F-fluoruro de sodio:

Para este radiofármaco, se comienza con una observación. Luego de la publicación de la tarjeta de dosis de la EANM, nuevos datos para este radiofármaco estuvieron disponibles (remite a ver la revisión de Eberlein y cols.). El resultado mostró que es posible bajar los valores de actividad de ¹⁸F-fluoruro de sodio (como se compara con la tarjeta de dosis de la EANM) en una población pediátrica, sin por ello perder información diagnóstica. En consecuencia, se acuerda que los valores de actividad sugeridos de la tarjeta de dosis de EANM son reducidos, para así emparejarse con los valores Norteamericanos. Concluyendo, se recomienda para la Tarjeta de dosis de EANM para ¹⁸F-fluoruro de sodio, sugerir un renombramiento y cambio de actividades administradas como sigue:

- a) El valor de base para calcular actividades a administrar se establece en 10,5 MBq.
- b) En vez de utilizar "F-18 Fluor (3D) recomendado en niños" la denominación se cambia a "F-18 sodio fluoruro".

- c) La entrada a la tarjeta de dosis de EANM "F-18 fluor (2D)" debe ser borrada.

Guía de consenso Norteamericano: Señala que la actividad mínima administrada debe establecerse en 14 MBq. La guía debe establecer adicionalmente que la tarjeta de dosis de la EANM también puede ser usada.

En resumen, se trata de un loable, concreto y prolijo esfuerzo más de consenso multidisciplinario individual e institucional (a través de los representantes participan destacadas y reconocidas instituciones contribuyentes como la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Image Gently, el Comité Físico de la European Association of Nuclear Medicine y del Pediatric Imaging Council, entre otros) destinado a establecer una guía para todos aquellos que se desempeñan en el terreno Médico Nuclear pediátrico preocupados por la correcta administración y manejo de las dosis. Como se relató, se detallan incluso esfuerzos para definir mejor la nomenclatura de cada procedimiento, y poco es lo que puedo añadir salvo señalar impresiones personales, que vuelco a modo de preguntas sugeridas para los colegas que acudan a este documento en su práctica cotidiana, y que son:

- 1) Son extrapolables estas recomendaciones a nuestra práctica y realidad actual en nuestro país?
- 2) Son las variantes y las diversidades instrumentales y metodológicas de cada procedimiento, variables que pueden interponerse en la aplicación de estas recomendaciones?
- 3) Son estas estimaciones calculadas y construidas en base al manejo de un paciente sedado y/o anestesiado, o no? Y de ser así, en que estudios se ejecuta tal conducta?
- 4) De ser así: se ha medido, debería estimarse, el riesgo agregado de esas prácticas para alcanzar otro nivel de consenso, que integre esos riesgos a la toma de decisión del cálculo de una dosis, e incluir también los efectos colaterales de los radiofármacos que administramos, infrecuentes pero existentes?
- 5) Sería posible, en base a la evaluación de estos interrogantes previos, y de las heterogeneidades usualmente reconocidas existentes en esos terrenos, desarrollar un consenso similar en nuestro país basado en la valuación objetiva de nuestras habilidades y la logística disponible?

- 6) Hay un marco/s de referencia para acotar la aplicación de estas recomendaciones que pueda sistematizarse protocolarmente?

Luego de estas preguntas que me hago y comparto, con la esperanza que surjan otras por parte de los lectores de ese documento, que enriquezcan mas su discusión, no puedo dejar de señalar que me encantaría poder discutir, consensuar y armonizar la mejor herramienta universalmente disponible para todo el cuerpo médico, **revisada en forma permanente**, y que considero un requisito previo ineludible e invalorable, para optimizar cualquier dosis de radiofármacos que se quiera aplicar a un paciente pediátrico, en ese orden: **Establecer un sistema objetivo de evaluación del impacto de nuestros estudios que nos permita medir su eficacia diagnóstica, su influencia en el curso de cada enfermedad, para alcanzar la mejor justificación posible de ellas, una sopesada y así inmejorable indicación**, discusión postergada, y manejada desde puntos de vista posiblemente parciales demasiado frecuentemente a menudo por quienes no están involucrados en la práctica, que nosotros después debemos planear y ejecutar. Unos pocos ejemplos para punto de partida en esta posible discusión, sería preguntarse cual es la ubicación de un centellograma óseo con Flúor 18 en pediatría (Cuando, como y porque?), o cual es el criterio que define la dosis citada en este documento para búsqueda del divertículo de Meckel (¿Cuando, como y por qué?) y/o la ubicación actual del uso del Citrato de Galio 67, también presente en la tarjeta, como el Technegas, en pediatría. Finalizando, esta es una herramienta valiosa utilizada con criterio, con importantes recomendaciones que no deben arbitrariamente convertirse en norma dogmática.

Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines

Michael Lassman - S Ted Treves (Por el Grupo de trabajo de armonización de dosis pediátrica de la EANM / SNMMI)

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014). DOI 10.1007/s00259-014-2731-9

Mabel C. Montivero

MEDICA PEDIATRA Y ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR.
JEFA DEL SERVICIO DE M.N. DEL HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS "PEDRO DE ELIZALDE"

montiveromabel@yahoo.com.ar



vol 5 nº 2: 72-75
mayo • agosto 2014

ARTÍCULO
DE OPINIÓN

La reducción de las dosis en la Imagen Pediátrica es un trabajo continuo desde hace más de una década en base a la consideración de diferentes autores⁽¹⁾ y es el principal objetivo de los profesionales avocados a esta tarea.

En 1996, un informe de revisión de diferentes autores, indicó que el riesgo de carcinogénesis a largo plazo de estos estudios, fue superior al que se había estimado previamente. Para tumores sólidos representa cerca del 75% de la mortalidad por cáncer, el comportamiento de la malignidad inducida por exposición a la radiación ionizante fue aproximadamente 1.0 - 1.8 veces más alta en un niño de 10 años que en un adulto.

Similares hallazgos se encuentran en la incidencia de leucemia, que representa el 25% de mortalidad por cáncer en la infancia.⁽²⁾

El avance tecnológico a través de equipos más sofisticados con mayor eficiencia y resolución, ha permitido reducir la dosis administrada en niños sin compromiso de la información diagnóstica o la calidad de la imagen.

El concepto de ALARA, "As Low As Reasonably Achievable", se extendió a la Medicina Nuclear Pediátrica; el mismo reafirma el uso de la menor actividad administrada, en relación a una alta calidad de imagen en el paciente pediátrico.

Un Grupo de Trabajo integrado por miembros del Comité EANM (*Asociación Europea de Medicina Nuclear*) y de SNMMI (*Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*) se reunió para consensuar, en base a trabajos previos de ambas entidades, la Dosis Pediátrica Sugerida EAMN publicada en el 2008 y las Guías de Consenso de Norteamérica 2011.

Es bien conocido el hecho que existen discrepancias entre ambos grupos internacionales, siendo los europeos los que utilizan dosis más altas comparadas con las sugeridas por las guías de consenso norteamericanas, con excepción de las cistografías y estudios de reflujo gastroesofágico.

El propósito de este trabajo fue identificar las diferencias y proponer cambios en ambas guías, a fin de lograr un nivel de armonización entre ellas.

El artículo versa sobre 7 radiofármacos comúnmente utilizados tanto en Europa como en Norteamérica. Los radiofármacos habitualmente utilizados en la población pediátrica, son clasificados en forma alfabética A, B y C, en base a la mayor dosis de radiación suministrada para igual unidad de actividad inyec-

tada, de acuerdo al peso del paciente y a los órganos involucrados (Tabla 1).

El **Grupo A** contiene marcadores de estudios renales y el **Grupo B** contiene todos los trazadores restantes, excepto los trazadores radioiodados para estudios de la glándula tiroides, correspondiente al **Grupo C**.

Tabla 1: Peso de paciente y múltiplos de la Actividad Basal para cada categoría.

Weight	Class	Class	Class	Weight	Class	Class	Class
kg	A	B	C	kg	A	B	C
3	1	1	1	32	3.77	7.29	14.00
4	1.12	1.14	1.33	34	3.88	7.72	15.00
6	1.47	1.71	2.00	36	4.00	8.00	16.00
8	1.71	2.14	3.00	38	4.18	8.43	17.00
10	1.94	2.71	3.67	40	4.29	8.86	18.00
12	2.18	3.14	4.67	42	4.41	9.14	19.00
14	2.35	3.57	5.67	44	4.53	9.57	20.00
16	2.53	4.00	6.33	46	4.65	10.00	21.00
18	2.71	4.43	7.33	48	4.77	10.29	22.00
20	2.88	4.86	8.33	50	4.88	10.71	23.00
22	3.06	5.29	9.33	52-54	5.00	11.29	24.67
24	3.18	5.71	10.00	56-58	5.24	12.00	26.67
26	3.35	6.14	11.00	60-62	5.47	12.71	28.67
28	3.47	6.43	12.00	64-66	5.65	13.43	31.00
30	3.65	6.86	13.00	68	5.77	14.00	32.33

La Actividad Mínima recomendada para cada radiofármaco garantizaría una buena calidad de imagen con la menor actividad razonablemente aceptable. De acuerdo al Grupo del radiofármaco seleccionado y al peso del paciente, la actividad basal será multiplicada por el coeficiente correspondiente en cada caso determinando así la actividad total inyectada en MBq. (Tabla 1).

En las Dosis Sugeridas EAMN versión 2014 (Tabla 2) figuran las cantidades recomendadas de "Actividad Basal" (para el cálculo de la actividad total inyectada en MBq) y la Actividad Mínima recomendada, para 39 procedimientos diagnósticos en Pediatría. Los cambios sugeridos en esta nueva versión están resaltados en color amarillo.

El cambio más significativo corresponde al Acido Dimercaptosuccínico (DMSA). En una reciente revisión sobre biocinética y dosimetría de radiofármacos utilizados comúnmente en diagnóstico⁽³⁾, se determinó que los datos sobre el Acido Dimercaptosuccínico (DMSA) fueron recogidos hace 30

años atrás y no han sido actualizados desde entonces. Esto tiene particular importancia ya que la dosis efectiva publicada por la Comisión Internacional de Protección Radiológica, ICRP 80⁽⁴⁾, está basada en estos datos.

Utilizando modelos farmacocinéticos y series de fantomas no uniformes pediátricos para simular imágenes SPECT con ^{99m}Tc-DMSA, autores reconocidos⁽⁵⁾ convirtieron la dosis absorbida en exceso de riesgo de incidencia de cáncer, e implementaron una rigurosa aproximación entre el beneficio de la calidad de imagen adecuada versus los riesgos de irradiación. Como resultado de esta revisión, los europeos redujeron la dosis en términos de actividad por Kg/peso e implementaron dosis mínima en los pacientes más pequeños, asignando el Grupo B al DMSA.

Recientemente se han incorporado nuevos radiofármacos a la práctica pediátrica como ¹⁸F-FDG y Fluoruro de sodio ¹⁸F para estudios PET, no contando aún con experiencia suficiente en nuestro país. Estas guías serán de gran ayuda para su implementación.

Tabla 2: Dosis Sugerida EAMN Versión 2014.

Recommended Amounts in MBq			
Radiopharmaceutical	Class	Baseline Activity (for calculation purposes only) MBq	Minimum Recommended Activity ¹ MBq
¹²³ I (Thyroid)	C	0.6	3
¹²³ I Amphetamine (Brain)	B	13.0	18
¹²³ I HIPURAN (Abnormal renal function)	B	5.3	10
¹²³ I HIPURAN (Normal renal function)	A	12.8	10
¹²³ I mIBG	B	28.0	37
¹³¹ I mIBG	B	5.6	35
¹⁸ F FDG-PET torso	B	25.9	26
¹⁸ F FDG-PET brain	B	14.0	14
¹⁸ F Sodium _ uoride	B	10.5	14
⁶⁷ Ga Citrate	B	5.6	10
^{99m} Tc ALBUMIN (Cardiac)	B	56.0	80
^{99m} Tc COLLOID (Gastric Re_ ux)	B	2.8	10
^{99m} Tc COLLOID (Liver/Spleen)	B	5.6	15
^{99m} Tc COLLOID (Marrow)	B	21.0	20
^{99m} Tc DMSA	B	6.8	18.5
^{99m} Tc DTPA (Abnormal renal function)	B	14.0	20
^{99m} Tc DTPA (Normal renal function)	A	34.0	20
^{99m} Tc ECD (Brain perfusion)	B	32.0	110
^{99m} Tc HMPAO (Brain)	B	51.8	100
^{99m} Tc HMPAO (WBC)	B	35.0	40
^{99m} Tc IDA (Biliary)	B	10.5	20
^{99m} Tc MAA / Microspheres	B	5.6	10
^{99m} Tc MAG3	A	11.9	15
^{99m} Tc MDP	B	35.0	40
^{99m} Tc Pertechnetate (Cystography)	B	1.4	20
^{99m} Tc Pertechnetate (Ectopic Gastric Mucosa)	B	10.5	20
^{99m} Tc Pertechnetate (Cardiac First Pass)	B	35.0	80
^{99m} Tc Pertechnetate (Thyroid)	B	5.6	10
^{99m} Tc RBC (Blood Pool)	B	56.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin (Cancer seeking agent)	B	63.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin2 (Cardiac rest scan 2-day protocol min)	B	42.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin2 (Cardiac rest scan 2-day protocol max)	B	63.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin2 (Cardiac stress scan 2-day protocol min)	B	42.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin2 (Cardiac stress scan 2-day protocol max)	B	63.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin2 (Cardiac rest scan 1-day protocol)	B	28.0	80
^{99m} Tc SestaMIBI/Tetrofosmin2 (Cardiac stress scan 1-day protocol)	B	84.0	80
^{99m} Tc Spleen (Denatured RBC)	B	2.8	20
⁹⁹ Tc TECHNEGAS (Lung ventilation) ³	B	70.0	100

1 The minimum recommended activities are calculated for commonly used gamma cameras or positron emission tomographs. Lower activities could be administered when using systems with higher counting efficiency.

2 The minimum and maximum values correspond to the recommended administered activities in the EANM/ESC procedural guidelines (Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al). EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear Cardiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Jul;32(7):855-97.

3 This is the activity load needed to prepare the Technegas device. The amount of inhaled activity will be lower.

El artículo sobre las nuevas recomendaciones 2014 es sumamente útil como orientación en el paciente pediátrico, y nos sirve de guía en la aplicación de dosis adecuadas, en el contexto de "buenas prácticas" en Medicina Nuclear.

Sin embargo la selección apropiada de la actividad del radiofármaco a administrar en Pediatría dependerá del paciente en estudio, de las características del equipo, los requerimientos específicos de los protocolos clínicos utilizados y del criterio médico. Es decir que la desviación de la actividad administrada sugerida en las Guías de Consenso Internacionales, deberá ser considerada en cada circunstancia.

Bibliografía

1. Gelfand M., Parisi M., Treves T. Pediatric radiopharmaceutical Administered doses: 2010 North American Consensus Guidelines. The Journal of Nuclear Medicine. Vol.52. No. 2. February 2011.
2. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. Radiat Res. 1996; 146:1-27.
3. Eberlein U, Broer JH, Vandevoorde C, Santos P, Bardies M, Bacher K, et al. Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine – a review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:2269–81.
4. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53). Ann ICRP. 1998;28(3):1–126.
5. Sgouros G, Frey EC, Bolch WE, Wayson MB, Abadia AF, Treves ST. An approach for balancing diagnostic image quality with cancer risk: application to pediatric diagnostic imaging of ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid. J Nucl Med. 2011;52: 1923–9.

Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines

Michael Lassman - S Ted Treves (Por el Grupo de trabajo de armonización de dosis pediátrica de la EANM / SNMMI)

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014). DOI 10.1007/s00259-014-2731-9

Raúl C. Cabrejas

SANATORIO MATER DEI (CABA); DIAGNÓSTICO TESLA (MORÓN)

raul.c.cabrejas@gmail.com



Mientras que en el quinquenio '91-'96 la población mundial aumentó un 10% en relación al quinquenio previo, la dosis efectiva anual por persona debida a exposición médica de pacientes aumentó el 35% y la dosis colectiva se incrementó el 50%⁽¹⁾. Esto se debe principalmente al incremento de la disponibilidad y uso de radiodiagnóstico con técnicas de Rx, así como a la aparición de la tomografía multicorte.

A partir de estas estadísticas, y teniendo en cuenta que, según las estimaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica las cifras de dosis efectiva se correlacionan directamente con el riesgo de cáncer mortal radioinducido, la Comunidad Europea decidió implementar la restricción de dosis planteada por la ICRP para optimizar las prácticas diagnósticas a través de niveles de referencia de dosis⁽²⁾. Similar decisión tomó la Sociedad Norteamericana.

El texto del cual ocupa el comentario, presenta los

cambios que fueron efectuados por un grupo de trabajo internacional multidisciplinario, durante el congreso EANM de 2012, sobre las tablas de Niveles de Referencia de Dosis para estudios en Medicina Nuclear de los consensos de las sociedades Norteamericana (SNMMI) y Europea (EANM). El fin de este grupo fue actualizar y armonizar los mismos. Los cambios se efectuaron teniendo en cuenta el avance tecnológico; tanto de los radiofármacos, como de los instrumentos de medición (cámaras gamma/SPECT/PET y equipos híbridos) y de las aplicaciones (nuevos usos, así como procedimientos que ya no se utilizan). De esta forma, se establece un consenso actualizado, mejorado y coherente entre ambas sociedades. Consecuentemente, y basándose en el concepto de Calidad Total, se ha cumplido con un ciclo más de mejora. Esto influye directamente en estas dos sociedades y, secundariamente, en el resto del mundo, ya que estas sociedades son fuente

de 'benchmarking' habitual para la estandarización de procedimientos a nivel mundial. El problema fundamental que se presenta en este punto es que los costos crecientes relacionados con los avances tecnológicos amplían la brecha en los recursos e infraestructura entre las potencias mundiales y los países menos privilegiados⁽³⁾.

Así, aplicar linealmente las dosis sugeridas por los niveles de referencias de estos consensos en Argentina, Latinoamérica en general y otros países con mayor carencia económica, puede llevar a problemas de diagnóstico en algunos casos. Por lo tanto, nos enfrentamos con el reto de adaptar las dosis a administrar a nuestra realidad. Pero debemos adaptar estos valores en forma reflexiva y crítica. No debemos perder de vista que *"el objetivo de un nivel de referencia para diagnóstico es ayudar a evitar la dosis de radiación al paciente que no contribuye al propósito clínico de una tarea de diagnóstico por imágenes"*⁽⁴⁾, asegurando así la buena práctica diagnóstica.

En el caso particular de pediatría, debemos tener muy presente que esta población es más radiosensible y posee una expectativa de vida mucho mayor a la población adulta⁽⁵⁾. De esta población, las niñas son quienes poseen mayor riesgo de incidencia de cáncer radioinducido⁽⁶⁾. Así también, debemos recordar que el metabolismo de los niños es diferente al del adulto, alterando frecuentemente la biodisponibilidad del radiofármaco en comparación con los estándares de adultos, lo que genera mayor dosis efectiva a similar dosis administrada. Por estas razones, los niveles de referencia deben reajustarse para estudios pediátricos.

Habitualmente, estos ajustes son tomados como fracción de dosis respecto del adulto. *"...En cualquier caso, no se deben tomar valores inferiores a un decimo del nivel de referencia para adultos, porque llevarían a tiempos de adquisición excesivamente elevados para mantener inmóviles a los niños"*⁽²⁾. Para facilitar los cálculos de dosis, las sociedades Norteamericana y Europea crearon herramientas digitales que pueden ser accedidas gratuitamente 'online'^(7,8) y que también cuentan con aplicaciones para dispositivos móviles Android e iOS.

En el caso que se determine que las dosis exceden sistemáticamente el nivel de referencia para obtener un diagnóstico adecuado, debería haber una revisión local de los procedimientos y del equipamiento (activímetro, cámara gamma/SPECT/PET) a fin de determinar si la protección ha sido suficientemente optimizada⁽⁴⁾.

Si lo anteriormente supuesto ocurre en un Servicio

de Medicina Nuclear, país o región particular donde la optimización del equipamiento y procedimientos ya es máxima, se deberá adaptar el protocolo; aceptando que la dosis que cumpla el precepto ALARA será mayor que la establecida como Valor de Referencia para los países económicamente más favorecidos. Pero siempre se deberá justificar este aumento de dosis. Y es de buena práctica que esta decisión quede documentada en el Manual de Calidad del Servicio de Medicina Nuclear con una justificación adecuada.

Resumiendo, los niveles de referencia para diagnóstico deben ser el resultado de una optimización genérica de la protección, asegurando tanto la calidad de la imagen obtenida, para que siga siendo diagnóstica, como la radioprotección del paciente. La Sociedad Argentina de Radioprotección recomienda que estos valores sean consensuados *"...por las organizaciones profesionales médicas, en conjunto con las autoridades de salud y protección radiológica nacionales; y revisados a intervalos que representen un compromiso entre la estabilidad necesaria y los cambios a largo plazo de las distribuciones de dosis observadas. De esta manera, los valores de referencia serán específicos para una región o país"*⁽⁴⁾.

Referencias útiles en la web

- www.snmmi.org/dose (SNMMI)
- www.ImageGently.org
- www.peddose.net
- www.ImageWisely.org
- www.DiscoverMI.org (SNMMI)
- www.RadiologyInfo.org
- [www.hps.org/public information](http://www.hps.org/public_information) (Health Physics Society Public Information Page)

Bibliografía

1. UNSCEAR; Sources and Effects of ionising Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report of the General Assembly with Scientific Annexes. 2000. New York: United Nations
2. CSN. Material Docente de los Cursos de obtención de licencias y acreditaciones para la operación en instalaciones radiactivas y de radiodiagnóstico. 2010. Recuperado el 10 de 06 de 2014, de Consejo de Seguridad Nuclear: http://csn.ciemat.es/MDCSN/recursos/ficheros_md/1022007845_412200984737.pdf
3. Dondi M, Kashyao R, Paez D y col.; Trends in Nuclear Medicine in Developing Countries. J Nucl Med; 2011; 52: 16S-23S.

4. ICRP105-SAR; ICRP - Publicación 105 - Protección Radiológica en Medicina. Sociedad Argentina de Radioprotección. CABA: VCR impresores SA. 2011.
5. Hall, E; ALARA Concept in pediatric imaging: Oncology; Radiation biology for pediatric radiologists. Ped.Rad.; 2009; 30 (Suppl 1): S57-S64.
6. Fahey FH, Treves T, Adelstein J. (2011). Minimizing and Communicating Radiation Risk in Pediatric Nuclear Medicine. J.Nucl.Med , 52 (8): 1240-1251.
7. Pediatric Injected Activity tool (SNMMI) <http://www.snmmi.org/ClinicalPractice/PediatricTool.aspx?ItemNumber=11216&navItemNumber=11219>
8. Peddose (EANM) http://www.eanm.org/publications/dosage_calculator.php?navId=285

Centellografía ósea con ^{99m}Tc -MDP en rata



**Portillo MG; Tesán FC; Giaquinta Romero D;
Zubillaga MB; Salgueiro MJ**

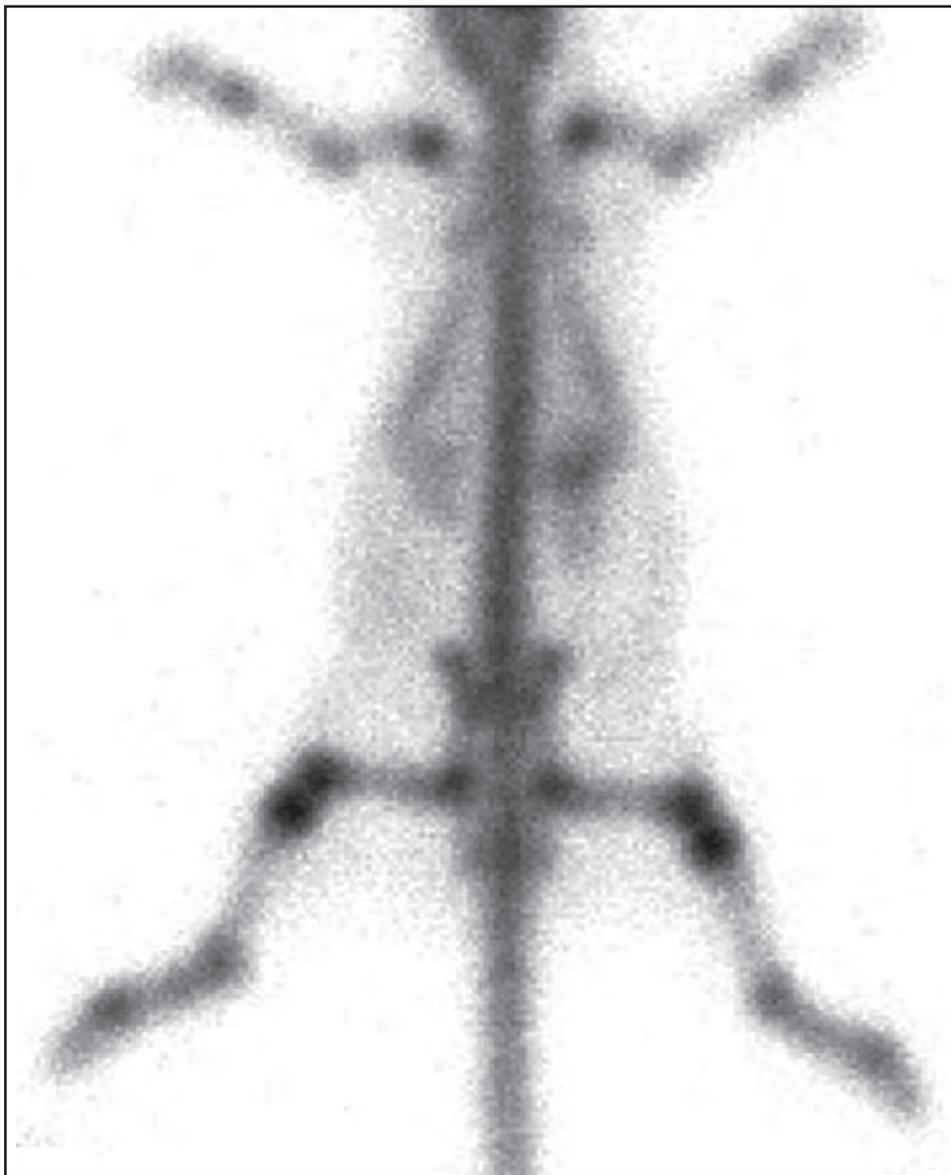
LABORATORIO DE RADIOISÓTOPOS, CÁTEDRA DE FÍSICA, FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA,
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, Bs. As., ARGENTINA.

marianogportillo@gmail.com

vol 5 nº 2: 79
mayo • agosto 2014

**GALERÍA DE
IMÁGENES**

Rata control, hembra, adulto joven, cepa Sprague Dawley de 248 g.



Distribución biológica normal del ^{99m}Tc -metilendifosfonato en una rata de la cepa Sprague Dawley.
Adquisición 120 minutos post inyección de 1,5 mCi del radiofármaco por vía endovenosa
en posición ventral en cámara gamma planar Ohio Nuclear.

CUESTIONARIO

El envío por parte de los asociados a la AABymN, de las respuestas correctas a las preguntas desarrolladas a continuación acreditarán puntaje para la recertificación de la

Especialidad que otorgará la **Comisión de Recertificación**.

LAS MISMAS DEBERÁN SER REMITIDAS A: **info@aabymn.org.ar**

1. **En el proyecto argentino de producción de microesferas, los autores demostraron que la Doxorubicina se liberó de las MEP-D a dosis efectivas in vitro porque:**
 - a. En el modelo de rata híbrida con tumores subcutáneos DHD/K12/TRb de 7- 9 mm de diámetro las MEP-D demostraron efecto antitumoral a 2, 5 y 8 días post inyección intratumoral.
 - b. Se constató que las células de la línea tumoral LM3 en cultivo expuestas a MEP-D provocó la muerte de las células expuestas a MEP y no los controles.
 - c. Se constató que las células de la línea tumoral LM3 en cultivo expuestas a MEP-D provocó la muerte de las células expuestas a MEP y de los controles.
 - d. Los tumores inyectados con Doxorubicina en solución, mostraron signos de necrosis 5 y 8 días post tratamiento.
2. **La demostración definitiva de la meningitis carcinomatosa se basa en:**
 - a. Los síntomas y signos neurológicos como Hipertensión Endocraneana (HTE), déficits motores, diplopía, dolores radicales, síndromes medulares.
 - b. El uso del PET con ^{18}F -FDG, donde se puede observar la captación del radiofármaco como múltiples focos a lo largo del canal medular o, se visualiza una intensa captación principalmente en cola de caballo dependiendo del grado de compromiso leptomeníngeo.
 - c. La Resonancia Magnética con contraste, para observar el realce difuso meníngeo o la modularidad.
 - d. El diagnóstico histológico mediante la verificación de células neoplásicas en el LCR.
3. **El resultado obtenido con el kit liofilizado de HYNIC-[Lys3]BN/EDDA listo para marcar con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es importante ya que si hay acumulación hepatoiliar puede interferir en la detección de tumores “receptor GRP positivo” y sus metástasis en el área abdominal. Por lo tanto, la conjugación del HYNIC a la bombesina:**
 - a. No modifica las propiedades lipofílicas y farmacocinéticas de esta última.
 - b. Produce un radiofármaco con una baja excreción renal.
 - c. Produce un radiofármaco con bajo clearance hepatoiliar.
 - d. Tiene tendencia a acumularse en el hígado e intestino con baja excreción renal debido a su alta lipofílicidad.
4. **Los cambios más significativos realizados por el Grupo de Trabajo integrado por miembros del Comité EANM y de SNMMI, durante el Consenso para Dosis de radiofármacos en Pediatría fueron:**
 - a. Scan cortical renal con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA.
 - b. Cistografía radionucleídica.
 - c. Vaciado gástrico / reflujo.
 - d. Scan de cuerpo entero con ^{123}I -MIBG.



Dr. Armando Amín

Marcelo Rodríguez

PRESIDENTE DE LA
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR



Armando fue un amante de la Cardiología, siempre supo que ese sería su destino profesional; ya como estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario concurría al Servicio de la especialidad.

Su avidez por obtener una sólida formación médica lo llevó a ingresar en la Residencia de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires, allí cosecho compañeros y amigos de la especialidad con los cuales compartió la actividad profesional e institucional y la amistad durante toda la vida. Allí continuó un año más luego de finalizada la Residencia, con una beca de perfeccionamiento en el Servicio de Medicina Nuclear, Sección Cardiología.

Su formación internacional la obtuvo mediante una beca por concurso abierto de la Sociedad Argentina de Cardiología. Francia lo recibió para permanecer durante un año como Becario en Cardiología Nuclear del Centre Cardiologique du Nord, en Saint Denis, dentro del Gran Paris. Allí nació el cariño por el idioma y la cultura de Francia que siguió cultivando a su regreso en la Alianza Francesa de Santa Fe, de la cual fue miembro y colaborador hasta su fallecimiento.

Su perfil fue el de un gran emprendedor con una infatigable voluntad y capacidad de trabajo. Formó equipos, capacitó a jóvenes profesionales y volcó su experiencia tanto en la Provincia Santa Fe como en Entre Ríos.

Inició y desarrolló junto a sus colegas, socios y amigos la Unidad Coronaria del Sanatorio Privado San Gerónimo de Santa Fe. A ese gran desafío se entregó apasionadamente siendo uno de los pilares para que

germinara un gran Servicio de Cardiología con destacadas figuras. Se formó y trabajó hasta su último día en el Servicio de Ecocardiografía; también fue partícipe desde el inicio y por varios años de la Recuperación de Cirugía Cardiovascular.

Como investigador participó tanto en trabajos de Investigación Básica como Aplicada a lo largo de toda su carrera, compartiendo la autoría de sus publicaciones.

Inmediatamente de concluir su Residencia se integra a la Sociedad Argentina de Cardiología como miembro Titular de la Sociedad de Cardiología de Santa Fe. Más adelante se incorpora como miembro Titular de la Federación Argentina de Cardiología, donde entre otras responsabilidades, fue secretario de su Comité de Cardiología Nuclear.

Fue Miembro fundador de la Asociación Argentina de Cardiología Nuclear. Allí desempeñó activamente distintos roles, participando en Congresos y otras actividades en cada lugar del país en los que se desarrollaran actividades en pos del progreso de la Cardiología desde el primer al último día.

Integró numerosas sociedades científicas internacionales, entre otras: American Society of Nuclear Cardiology, American Heart Association, Member Cardiopulmonar & Critic Care Council, American Stroke Association.

Su Especialidad en Cardiología Nuclear fue Certificada en 1998 y Recertificada en 2006 por la Asociación Argentina de Cardiología Nuclear.

Su actitud fue siempre la de generar consensos, mediando en tiempos de conflictos inter societarios priorizando la unidad y los intereses generales sobre los particulares.

Distribuyó su tiempo entre la atención de sus pacientes y la responsabilidad sobre los estudios nucleares y la actividad docente.

Colaboró en la incorporación de la Residencia de Cardiología dentro de su Servicio en el Sanatorio San Gerónimo, acreditada por la FAC, participando así en la actividad docente.

En los últimos años pudo ver con gran orgullo como su hija seguía sus pasos formándose en Cardiología como Residente en su Centro, en el que siempre trató de volcar su experiencia y conocimientos.

Viendo su carrera en retrospectiva seguramente dedicó a sus pacientes y actividades científico profesionales muchas horas y preocupaciones que restó a la familia y proyectos personales.

Con sus aciertos y errores ha marcado un camino que nos motiva a continuar construyendo, cada día, una mejor especialidad médica. Su legado nos invita cultivar la armonía, la lealtad y la amistad al interior de esta comunidad; estoy seguro de que esta será la mejor forma de recordarlo.

Tan solo nos queda un: *adiós amigo Armando, se te va a extrañar.*

Reglamento de la Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

La revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear es el órgano oficial de difusión de la AABYMN. La versión impresa se distribuye gratuitamente a los miembros de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear y la versión electrónica es de acceso totalmente libre, con el objetivo de difundir los artículos entre todos los miembros de la comunidad científica para fines de investigación, de docencia y de la práctica clínica.

Es una publicación periódica cuya base se cimenta en dos principios fundamentales: a) Publicar las investigaciones más interesantes en lo que respecta a los temas de y relacionados con la Biología y Medicina Nuclear siempre que se ajusten a los requerimientos científicos y técnicos establecidos por el Comité Editor. b) Proporcionar una rápida respuesta a los autores en la revisión y publicación de los artículos. Todos los trabajos originales serán sometidos al arbitraje de dos revisores independientes de trayectoria reconocida en el tema que permanecerán anónimos. Así mismo los revisores no tendrán acceso a conocer los nombres de los autores ni el lugar o lugares donde fue realizado el trabajo hasta la publicación del mismo. Los revisores se expedirán dentro de los treinta (30) días de recibidos los artículos como trabajo “aceptado sin modificaciones”, “aceptado con modificaciones” o “rechazado”. El fallo es inapelable. La Dirección se reserva el derecho de introducir – con el conocimiento de los autores- las modificaciones que considere necesarias.

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

Las secciones a desarrollar por la revista son:

- 1) Editorial
- 2) Artículos originales
- 3) Actualizaciones y/o revisiones
- 4) Artículos especiales (compuestos por Comunicaciones Breves, Ateneos Anatomoclínicos, Resolución de problemas clínicos, Reporte de casos)
- 5) Imágenes en Biología y Medicina Nuclear
- 6) Información General (Comentarios de libros, revistas o material informativo, congresos, jornadas, información sobre las actividades de interés científico de la especialidad).
- 7) Correo de lectores o Cartas al Editor

Los trabajos deberán remitirse acompañados por una solitud de publicación firmada por uno de los autores, por correo electrónico a la dirección:

revista@aabymn.org.ar

Formato gráfico: La presentación de los artículos se realizará en castellano (en inglés para autores de habla no hispana) en un archivo de Word, tamaño de página A4, en tipografía Arial tamaño 10 con un interlineado de 1,5 pudiendo incluir tablas e imágenes. Las referencias a las citas bibliográficas deberán estar expresadas en superíndice. Las ilustraciones correspondientes al trabajo deberán presentarse en

archivos en cualquiera de los formatos siguientes: jpg, tiff o psd pudiendo ser en escala de grises o en color (CMYK), con adecuado contraste, en tamaño de 9 x 12 cm o mayor y con una resolución de 300 dpi. Cumplidas las condiciones anteriores podrán estar insertadas en su correspondiente caja de imagen dentro del archivo de Word en el que se envía el trabajo colocando a continuación de cada una el epígrafe de la misma y en la ubicación correspondiente. Las tablas deberán ser confeccionadas en forma clara, numeradas en caracteres romanos y con su título correspondiente. Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados al pie de las tablas. Deberán tener como máximo una extensión de 1 página.

Los artículos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

- a) Título; en todos los casos en español e inglés.
- b) Resumen (en castellano y en inglés). Debajo de cada uno colocar 3 palabras claves (en castellano e inglés);
- c) Introducción;
- d) Materiales y métodos;
- e) Resultados;
- f) Discusión;
- g) Conclusiones;
- h) Bibliografía.

Título: Deberá ser consignado sin abreviaturas, será breve y preciso. En renglón aparte se detallará la nómina de autores, separados por comas, comenzando por el apellido completo, seguido de las iniciales de los nombres. En el párrafo siguiente el nombre de la/s institución/es u hospital/es (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo. En caso que el trabajo haya sido realizado en más de una institución, agregar atrás del nombre de cada autor un número en superíndice que lo relacione con la institución declarada en el párrafo siguiente. Aclarar en todos los casos el autor a quien se deberá dirigir la correspondencia mediante la inclusión del domicilio postal (mencionando el país de origen), Tel/Fax y el e-mail del autor.

Resumen (castellano e inglés): Cada trabajo deberá presentar un resumen en castellano y otro en inglés los cuales proporcionarán por sí mismos una idea concisa de cada uno de los puntos antes mencionados; no deben ser más extensos de 250 palabras cada uno. Deberán consignarse 3 palabras claves en español y 3 en inglés, utilizando términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

Introducción: Deberá incluir los fundamentos y objetivos del trabajo.

Materiales y métodos: Detallará claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las características del material, la metodología empleada y el

método estadístico utilizado en la evaluación de los resultados. En el caso de los estudios clínicos, se debe incluir una declaración que indique la aprobación del Comité de Ética Institucional o autoridad competente y además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

Resultados: Deberán estar expresados con claridad en forma cualitativa o cuantitativa (utilizando valores numéricos expresados en las unidades internacionales habituales) en forma de texto, tablas y/o gráficos.

Discusión: Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

Conclusiones: Deberá ser concreta expresando claramente las conclusiones del trabajo.

Referencias: Los autores son responsables de verificar la exactitud e integridad de los referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de volumen dos puntos, página inicial, guión, página final. Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. EJEMPLO: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJ Coben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh

Las Editoriales serán consideradas para su publicación exclusivamente las realizadas a solicitud del Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión no mayor de 2 páginas (respetando el formato gráfico detallado más arriba), con un máximo de 5 referencias bibliográficas, figurando al final el nombre del autor y su e-mail.

Los Artículos originales deben ser originales e inéditos en el país. Se podrán publicar en este ítem aquellos trabajos de autores argentinos que fueron publicados en revistas extranjeras, siempre que cuenten con la debida autorización del Editor responsable de la revista en la que fuera publicado originalmente. En lo posible con una extensión no mayor de 10 páginas (respetando el formato gráfico detallado más arriba).

Las Actualizaciones y/o revisiones serán solicitadas por el Comité Editor. En lo posible con una extensión no mayor de 10

páginas (respetando el formato gráfico detallado más arriba). Artículos especiales estarán compuestos por Ateneos Anatómoclínicos, Reporte de casos, Resolución de problemas clínicos y Comunicaciones breves. Los reportes de casos no deberán exceder de 3 páginas, con un máximo de 3 ilustraciones. En el caso de los ateneos anatómoclínicos se procederá de la misma forma que en los artículos originales.

Imágenes en Biología y Medicina Nuclear destinados a exponer claramente temas de diversa índole. Ocuparán 1 página (respetando el formato gráfico detallado más arriba) y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse 1 cita bibliográfica haciendo constar sólo el nombre de la revista y su identificación.

Información General: En lo posible tendrán una extensión no mayor de 4 páginas (respetando el formato gráfico detallado más arriba)

En el Correo de lectores o Cartas al editor se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. En lo posible con una extensión no mayor de 2 páginas (respetando el formato gráfico detallado más arriba) y se aceptarán hasta 4 citas bibliográficas.

El Comité Editor acusará recibo de los artículos presentados, informando acerca de la aceptación, modificación o devolución dentro de los 30 días de la recepción.

El Comité Editor se reserva el derecho de introducir las modificaciones que sean necesarias para una mejor compaginación de la Revista o por razones económicas.

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores. Estos deberán retener una copia del original pues la Revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado.

Conflicto de Interés: Los autores deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés con la institución o algún miembro del equipo de trabajo. Asimismo, podrán recusar alguno de los evaluadores explicando las razones de la recusación.

El trabajo que se envíe para su publicación en esta revista no podrá ser enviado a ninguna otra.

Cesión de derechos de autor Todo el material publicado en la revista está cedido a la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviara a los autores de cada trabajo aceptado el formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado.

Comité Editor
Revista AABYMN



Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

Educación continua para Médicos y Técnicos

Últimas 3 charlas

23 de Agosto

CARDIOLOGÍA NUCLEAR Y SUS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

20 de Septiembre

TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Noviembre (fecha a determinar)

PET (F18- COLINA) RF (PET)

Aranceles:

Médicos \$ 500.- Técnicos \$ 300.-

**Para mayor comodidad
y evitar las demoras
en el momento de la acreditación
sugerimos realice el pago
en forma anticipada**

INFORMES E INSCRIPCIÓN:

info@aabymn.org.ar

