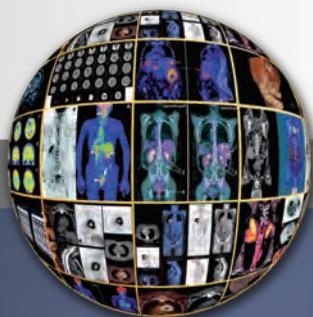




# Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear



Evaluación dosimétrica en tres pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y metástasis pulmonares

[<sup>99m</sup>Tc]Trodac-1: producción, control de calidad y evaluación biológica de un kit liofilizado

Tumor Neuroendocrino de Páncreas

Nuevos Graduados de la Carrera de Especialización en Medicina Nuclear de la promoción 2015-2017.

In Memoriam: Prof. Juan José Touya (h)

In Memoriam: Dr. Osvaldo Degrossi



# Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

Volumen 8 nº 2 y 3

## COMITÉ EDITOR

Directora

**Dra. Marcela Zubillaga**

Secretarios de redacción

**Dra. Mabel Montivero**

**Mg. Carlos Giannone**

**Dra. María del Huerto Velazquez Espeche**

## MIEMBROS DEL COMITÉ EDITOR

Dra. María Silvina Racioppi

Dr. Fernando Faccio

Dra. Elina Degrossi

Dr. Eduardo Rodríguez Raimondo

Dra. María del Carmen Alak

Dra. Lidia Katz

Dra. Irene Arma

Dra. Silvia Lockhart

Dra. Carla Vietti

Dra. Sandra Valest Manjarres

## COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR

Dra. Bastianello, María José

Lic. Castiglia Silvia Gómez de

Dr. Estrada Lobato Enrique (México)

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

Dr. García del Río Hernán

Dr. Gerbaudo Víctor H. (E.E.U.U.)

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

Dr. Masoli Osvaldo

Dr. Mut Fernando (Uruguay)

Dr. Nespral Daniel

Dr. Pastore Francisco

Dra. Parma Patricia

Dra. Salgueiro María Jimena

Dr. San Martín Arturo

Dr. Santos-Oliveira Ralph (Brasil)

Dra. Soroa Victoria

Dr. Sporn Víctor

Dra. Zarlenga Ana Cristina

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](mailto:info@aabymn.org.ar) // Web: [www.aabymn.org.ar](http://www.aabymn.org.ar)

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

ISSN 1852-5857

# DOPA-TEC®

## <sup>99m</sup>Tc Trodat-1

El <sup>99m</sup>Tc -TRODAT-1, principio activo del DOPA-TEC®, es un ligando con alta afinidad al Transportador Activo de Dopamina (DAT), que presenta una excelente tolerancia y perfil de seguridad.

La enfermedad de **Parkinson (EP)** es un trastorno neurodegenerativo común, que es causado principalmente por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra.

La extensión de la degeneración del sistema dopaminérgico en la EP se puede visualizar mediante imágenes de transportador de dopamina por medio de SPECT<sup>1</sup>. **DOPA-TEC** se concentra en las áreas dopaminérgicas, principalmente en las estructuras estriadas (núcleos caudados y putamen), obteniéndose imágenes simétricas cuando no existe EP. Por lo que puede considerarse un marcador para diferenciar pacientes de EP de individuos sanos<sup>2</sup>.

Para la práctica clínica, <sup>99m</sup>Tc -**DOPA-TEC** puede servir como un agente de imagen útil para la detección temprana de la enfermedad de Parkinson<sup>3</sup>. Se ha demostrado que <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT tiene una alta sensibilidad (92%) y especificidad (96 - 100%), para medir el decremento de DAT en pacientes con EP<sup>4</sup>.

La comparación entre de <sup>99m</sup>Tc--TRODAT-1 y 18F-FDOPA, sugiere que <sup>99m</sup>Tc -TRODAT-1 SPECT fusionada con RMN ó TC, puede proporcionar una alternativa fiable al 18F-DOPA PET-CT en la evaluación clínica de los pacientes con EP<sup>5</sup>.



Aprobado por ANMAT  
Disponible a la Venta

## Marcador de Diagnóstico para la Enfermedad del Parkinson



**DOPA-TEC®** al ser marcado con <sup>99m</sup>Tc se posiciona como la alternativa económica y tecnológicamente viable para el diagnóstico de la EP en etapa temprana.



# Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear

Volumen 8 nº 2 y 3

## Sumario

### Editorial

Zubillaga M ..... 5

### Evaluación dosimétrica en tres pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y metástasis pulmonares

Katz L, Robledo J, Glait H, Parma P, Sanabria P, Dominguez P ..... 6

### [<sup>99m</sup>Tc]Trodat-1: producción, control de calidad y evaluación biológica de un kit liofilizado

Salgueiro C, Hernandez M, Leonardi M, D'Orio E, Ceraso V, Castiglia S G de ..... 14

### Tumor Neuroendocrino de Páncreas

Benegas A ..... 22

### Nuevos Graduados de la Carrera de Especialización en Medicina Nuclear de la promoción 2015-2017.

Velázquez Espeche, MH ..... 23

### In Memoriam: Prof. Juan José Touya (h)

Soroa V ..... 25

### In Memoriam: Dr. Osvaldo Degrossi

San Martín AJ ..... 27

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](mailto:haniakollen@gmail.com)

Diseño y diagramación: Alfredo Repetto - e-mail: [aadpetto@gmail.com](mailto:aadpetto@gmail.com)



# Una imagen confiable respalda su diagnóstico

- Radiotrazadores para PET
- Cápsulas  $^{131}\text{I}$
- Productos para Medicina Nuclear
- Medios de contraste para RMN y TC
- Semillas de  $^{125}\text{I}$  para Braquiterapia



**LABORATORIOS BACON S.A.I.C.**

Tel +54(11) 4709-0171 | Fax +54(11) 4709-2636 | [www.bacon.com.ar](http://www.bacon.com.ar) | [ventas@bacon.com.ar](mailto:ventas@bacon.com.ar)

# Editorial

Estimados Lectores:

Con cierto retraso, pero con la constancia que nos caracteriza, vuelvo a ponerme en contacto con Ustedes a través de este nuevo número de la revista.

En esta oportunidad la Dra. Katz y cols. nos presentan un artículo original de evaluación dosimétrica en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y metástasis pulmonares. Nos presentan tres casos que les permiten a los autores concluir que las metástasis funcionantes en el cáncer diferenciado de tiroides aumentan la toxicidad del radioyodo, por lo que su presencia es indicación de dosimetría. Además demuestran que no se requiere elevar los niveles de TSH para realizar tratamiento con radioyodo en estos casos.

La Lic. Salgueiro y cols. nos presentan un detallado relato de la producción, control de calidad y evaluación biológica de un kit liofilizado de [<sup>99m</sup>Tc]Trodat-1, radiotrazador útil para realizar imágenes de transportadores de dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson.

En la sección de imágenes, Alejandro Banegas nos describe el caso de un paciente con un tumor neuroendócrino de páncreas, a través de las imágenes de gammagrafía con <sup>111</sup>In-Octreotide, con imágenes planares y fusionadas.

Felicitemos a los nuevos Especialistas en Medicina Nuclear, que con mucho esfuerzo han logrado alcanzar este título tan meritorio. La Dra. Velázquez Espeche, subdirectora de la carrera de Especialista en Medicina Nuclear de la Universidad de Buenos Aires, nos presenta a los alumnos de la cohorte 2015-2017.

La Dra. Cabrejas, integrante del grupo de nuevos especialistas, nos regala una carta muy emotiva que espero sirva de estímulo para las nuevas generaciones que se formen en esta especialidad tan reconocida, recordando que la Medicina Nuclear es uno de los pilares de nuestra querida Asociación.

Lamento tener que presentar en este número los obituarios de dos maestros de la Medicina Nuclear: el Dr. Touya y el Dr. Degrossi. La Dra. Soroa recuerda con cariño al Prof. Juan José Touya (h), "*un grande Rioplatense*", según sus palabras. Y el Dr. San Martín rememora con mucho respeto las experiencias compartidas con el Dr. Degrossi. Aprovecho este espacio para saludar a los familiares de cada uno de ellos y expresarles mi más sentido pesar.

En el caso particular del Dr. Degrossi, quiero compartir con ustedes el orgullo de haber sido parte de sus proyectos, porque realmente fue un pionero y un grande de la especialidad. Pero fue mucho más que eso... fue muy generoso con las nuevas generaciones a las que les abrió las puertas a nuevas oportunidades y, sobre todo, les brindó desinteresadamente sus conocimientos con una calidez humana que nunca voy a olvidar. Va mi sentido homenaje a quien fuera uno de mis mentores.

Para finalizar, quiero recordarles que la AABYMN la hacemos entre todos y que esta revista es su medio de difusión. Por lo tanto, los invito una vez más a acercar sus trabajos, casos e imágenes para compartir entre los colegas y fomentar la educación continua de una manera plural y federal.

Bienvenidos, los invito a ingresar en el contenido de la publicación y quedando a vuestra disposición para todo efecto relacionado con esta publicación los saludo cordialmente.

**Dra. Marcela Zubillaga**

DIRECTORA

# Evaluación dosimétrica en tres pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y metástasis pulmonares



Dosimetric evaluation in three patients with differentiated thyroid cancer and pulmonary metastases

Katz L<sup>1</sup>, Robledo J<sup>2</sup>, Glait H<sup>1</sup>, Parma P<sup>1</sup>, Sanabria P<sup>1</sup>, Dominguez P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Oncológico de Medicina Nuclear, Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo" (UBA-CNEA).

<sup>2</sup>División Física Médica. Gerencia de Aplicaciones de la Tecnología Nuclear Comisión Nacional de Energía Atómica (GAATEN-CNEA).

lidiademayo@hotmail.com



## Resumen

Las metástasis a distancia en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se producen en una minoría de pacientes. En muy pocos casos son funcionantes, especialmente las pulmonares. Las células tumorales sintetizan hormonas tiroideas en forma autónoma y mantienen la TSH suprimida o en niveles bajos. Su tratamiento es el I-131.

El objetivo de esta comunicación es establecer las diferencias en la cinética del I-131 en relación a la funcionalidad tumoral, y su influencia en la presunta toxicidad del tratamiento.

Se efectuó dosimetría preterapéutica en tres pacientes con CDT con metástasis pulmonares, no funcionantes (caso 1) y funcionantes (caso 2 y 3).

La primera paciente estaba hipotiroidea, el segundo con hipotiroidismo subclínico y el tercero con hipertiroidismo.

Las actividades máximas a administrar se calcularon siguiendo los criterios de Benua Lepper quien establece que la dosis absorbida en médula ósea

para evitar toxicidad del radioyodo no debe superar los 2 Gy, y que la actividad retenida en cuerpo entero a las 48 hs debe ser inferior a 80 mCi en caso de metástasis pulmonares difusas.

Los tiempos de residencia en el pulmón aumentaron con el grado de funcionalidad de las metástasis, incrementando la dosis absorbida, el riesgo de neumonitis y fibrosis pulmonar. Los tiempos de residencia en sangre y cuerpo entero fueron más elevados en los casos de metástasis funcionantes, con la consecuente mayor dosis en sangre y médula ósea, y las actividades calculadas para evitar toxicidad fueron aproximadamente un 50% menores. No se requiere elevar la TSH dado que el I-131 es captado y metabolizado por las células tumorales en forma independiente de esta hormona.

**Palabras clave:** Dosimetría, CDT (carcinoma diferenciado de tiroides), metástasis funcionantes.

## Abstract

Distant metastases in differentiated thyroid cancer (DTC) are very uncommon. Very few of them are functioning metastases, especially the pulmonary ones. In these cases tumor cells synthesize thyroid hormones autonomously and keep TSH suppressed or at low levels. Treatment is I-131.

The objective of this communication is to establish differences in the I-131 kinetics related to tumor functionality, and its influence on the treatment toxicity.

Pre-therapeutic dosimetry was performed in three patients with (DTC) and pulmonary metastases, non functioning (case 1) and functioning (case 2 and 3) ones.

The first patient was hypothyroid, the second with subclinical hypothyroidism and the third with hyperthyroidism.

The maximum activities to be administered were calculated according to the criteria of Benua Lepper which states that the absorbed dose in bone marrow to avoid radioiodine toxicity should not exceed 2

Gy and that the activity retained in whole body at 48 hr should be less than 80 mCi in case of diffuse pulmonary metastases

The residence times in the lung increased as well as the functionality degree of the metastases did, increasing also: the absorbed dose, the risk of pneumonitis and pulmonary fibrosis. Residence times in blood and whole body were higher in cases of functioning metastases, with the consequent higher absorbed dose in blood and bone marrow and the activities calculated to avoid toxicity were approximately 50% smaller.

Elevation of TSH is not required since I-131 is captured and metabolized by tumor cells independently of this hormone.

**Key words:** Dosimetry, DTC (differentiated thyroid carcinoma), functioning metastasis.

## Introducción

Las metástasis a distancia en el Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) se producen en una minoría de pacientes, con tasas informadas entre 4 al 15%<sup>(1)</sup>. La localización más común es en el pulmón, seguida por el hueso<sup>(1,2)</sup>.

En muy pocos casos las metástasis son funcionantes, especialmente las pulmonares. En ellas las células tumorales sintetizan hormonas tiroideas en forma autónoma y mantienen la TSH suprimida o en niveles bajos. Los mecanismos responsables no están claros, entre otros debemos mencionar:

1. Inmunoglobulinas estimulantes de receptores de TSH (TSHR) que provocan el crecimiento de las células tumorales, y el funcionamiento tumoral autónomo.
2. Metástasis de CDT folicular que expresan 5'iodothyronina desyodinasas. Cuando estos pacientes reciben levotiroxina, aumentaría la conversión de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> en la célula tumoral.
3. Mutaciones activadoras del receptor de TSH (TSHR) o de la subunidad alfa de la proteína Gs (Gsa) en el tumor primario o en sus metástasis que pueden conducir a la activación constitutiva de la vía del (AMPC-PKA) y resultar en hipertiroidismo clínico y bioquímico<sup>(1)</sup>.

El tratamiento de las metástasis ávidas de radioyodo se realiza con I-131. El pulmón y la médula ósea son los órganos limitantes a la hora de prescribir la actividad máxima a administrar para prevenir toxicidad<sup>(3)</sup>.

Los pacientes pueden presentarse con hipertiroidismo clínico o subclínico, eutiroidismo o hipotiroidismo subclínico, a pesar de tener una tiroidectomía total.

Existe poca información en la literatura médica sobre la influencia del funcionamiento tumoral en las dosis absorbidas en órganos críticos y si este factor debe o no restringir las actividades a administrar en estos casos.

El objetivo de esta comunicación es establecer las diferencias en la cinética del I-131 en relación a la funcionalidad tumoral, y su influencia en la presunta toxicidad del tratamiento.

## Materiales y métodos

### Pacientes

Se evaluaron tres pacientes para dosimetría preterapéutica que presentaban CDT con metástasis pulmonares en el Servicio de Medicina Nuclear del Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo". Todos

tenían tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar. Los dos primeros casos presentaban vaciamiento ganglionar positivo.

El primer caso, una mujer de 45 años presentó Carcinoma Papilar de Tiroides Variante Folicular (CPTVF) multifocal, con metástasis ganglionares y pulmonares. Estas últimas no funcionantes y macronodulares. Concorre luego de la cirugía para cálculo de dosis ablativa, con valores de TSH de 49.05  $\mu\text{U}/\text{mL}$  (VN 0.27 a 4.20  $\mu\text{UI}/\text{L}$ ), Tg 492 ng/mL (VN 1.4 a 78 ng/mL), Atg 638 IU/mL (VN 0.0 a 115 UI/mL). El barrido corporal total mostró además un importante resto en cuello (**Figura 1**).

El segundo caso, un hombre de 20 años CPTVC (Carcinoma Papilar de Tiroides Variante Clásica) con metástasis pulmonares funcionantes que comprometen difusamente ambos pulmones. Había recibido una dosis ablativa de 200 mCi dos años antes con valores de TSH 0.04  $\mu\text{U}/\text{mL}$ . Luego desarrolló fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria. Concurrió a nuestra Institución para evaluación previa a una segunda dosis presentando TSH de 6.55  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , Tg 2.326 ng/mL, T<sub>4</sub>L 0.9 ng/dL (VN 0.93 a 1.71 ng/dL), Ac, Atg <20.

El tercer paciente, un hombre 75 años con antecedentes de Carcinoma Papilar de Tiroides Variante Folicular (CPTVF) había recibido 100 mCi de I-131 siete años antes como dosis ablativa postquirúrgica inmediata. A la fecha de la consulta presentaba metástasis pulmonares macro y micronodulares, enfisema pulmonar e insuficiencia respiratoria. Sus resultados de laboratorio fueron: TSH 0.005  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , T<sub>3</sub> 2.44 ng/dL (VN 0,8 a 2  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) T<sub>4</sub> 2.38  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (VN 5.10 a 14  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), Tiroglobulina 38.170 ng/mL.

## Métodos

La evaluación dosimétrica preterapéutica se realizó siguiendo el protocolo operacional estandarizado (SOP) propuesto por la European Association of Nuclear Medicine (EANM)<sup>(4)</sup>. Se administró una actividad trazadora de 2 mCi y luego se realizó el monitoreo temporal del compartimiento sanguíneo a través de extracciones de muestras de sangre del paciente (2 mL) y del compartimiento de cuerpo entero (CE) a través de mediciones de retención de actividad en el mismo. Las muestras sanguíneas se midieron en contador de pozo Alfa nuclear Modelo IX y la retención de cuerpo entero fue obtenida por medio de imágenes de cámara gamma realizadas en un equipo Infinia Hawkeye 4 de GE con colimador de alta energía (HEGP) (doble cabezal –autocontorno).

Las mediciones de ambos compartimientos se rea-

lizaron a las 2, 24, 48 y 96 horas. En los casos de retención prolongada (casos 2 y 3) se obtuvieron muestras adicionales a las 144 hs y 192 hs.

Estas mediciones permiten estimar la máxima actividad de <sup>131</sup>I a administrar al paciente para evitar mielotoxicidad y neumonitis y/o fibrosis pulmonar siguiendo los criterios de Benua Lepper<sup>(4,5)</sup> quien establece que para proteger la médula ósea la dosis absorbida en la misma no debe superar los 2 Gy, mientras que para proteger el pulmón la retención de <sup>131</sup>I en cuerpo entero a las 48 hs debe ser inferior a 80 mCi en caso de metástasis pulmonares difusas. Tomando en cuenta este primer criterio la guía de la EANM establece la manera de estimar dicha actividad de la siguiente forma:

$$\frac{D_{\text{blood}}}{A_0} \left[ \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}} \right] = 108 \cdot \tau_{\text{ml of blood}} [\text{h}] + \frac{0.0188}{(\text{wt}[\text{kg}])^{2/3}} \cdot \tau_{\text{total body}} [\text{h}]$$

Siendo  $D_{\text{blood}}$  la dosis absorbida en sangre,  $A_0$  la actividad administrada,  $T_{\text{ml of blood}}$  el tiempo de residencia en sangre en horas por mililitro de sangre,  $T_{\text{total body}}$  el tiempo de residencia de CE en horas, y wt el peso del paciente en kg.

De esta manera se puede limitar la dosis adsorbida en sangre, como órgano subrogante de la médula ósea, a 2 Gy y obtener la máxima actividad a administrar para no superar dicho límite

$$A_{\text{adm.}} [\text{GBq}] = \frac{2}{\bar{D}_{\text{blood}} / A_0 [\text{Gy} / \text{Gq}]}$$

La estimación de la dosis absorbida por unidad de actividad administrada ( $D_{\text{blood}}/A_0$ ) propuesta en la guía de la EANM está de acuerdo al formalismo MIRD amplia y extensamente aceptado para dosimetría interna. La misma se determina por la suma de las contribuciones de la autoirradiación de la sangre atribuida a la radiación no penetrante (componente beta del <sup>131</sup>I) y la irradiación de la radiación penetrante (componente gamma del <sup>131</sup>I) proveniente del CE del paciente.

Para efectuar esta estimación se debe determinar los tiempos de residencia en sangre y CE que se obtienen de las mediciones temporales efectuadas a los compartimientos mencionados. Dichas mediciones sirven para confeccionar la curva de actividad en función del tiempo de cada compartimiento, siendo el área bajo cada curva el tiempo de residencia buscado. El concepto de tiempo de residencia según MIRD indica el número de desintegraciones producidas en el órgano fuente.

## Resultados

**Caso 1:** La paciente con lesiones no funcionantes presentaba importante resto activo en cuello y macrometástasis pulmonares. El tiempo de residencia en sangre fue de 0.003 hs/mL, y en CE de 28.7 horas. El tiempo medio efectivo calculado fue de 41.3 horas. Se estimó que con una actividad retenida en CE de 34.7% y un tiempo de residencia pulmonar de 21.6 horas, la actividad a administrar sin efectos tóxicos a nivel pulmonar sería de 230 mCi; con un límite calculado de 2 Gy en médula ósea la actividad sería de 217 mCi.

**Caso 2:** El paciente presentaba metástasis pulmonares difusas, una dosis previa, signos de fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria e hipotiroidismo subclínico. Los valores calculados fueron de 0.00594 hs/mL de tiempo de residencia en sangre, y 78.8 hs en CE. El tiempo medio efectivo calculado fue de 83.33 horas. Se efectuó una restricción adicional de tasa de dosis<sup>\*(6)</sup> y se estimó que con una actividad retenida en CE de 44.79% y un tiempo de residencia pulmonar de 111 horas, la actividad a administrar sin efectos tóxicos a nivel pulmonar sería de 117.49 mCi.; con un límite calculado y extendido a 3 Gy para evitar toxicidad en médula ósea la actividad máxima a administrar sería de 109 mCi.

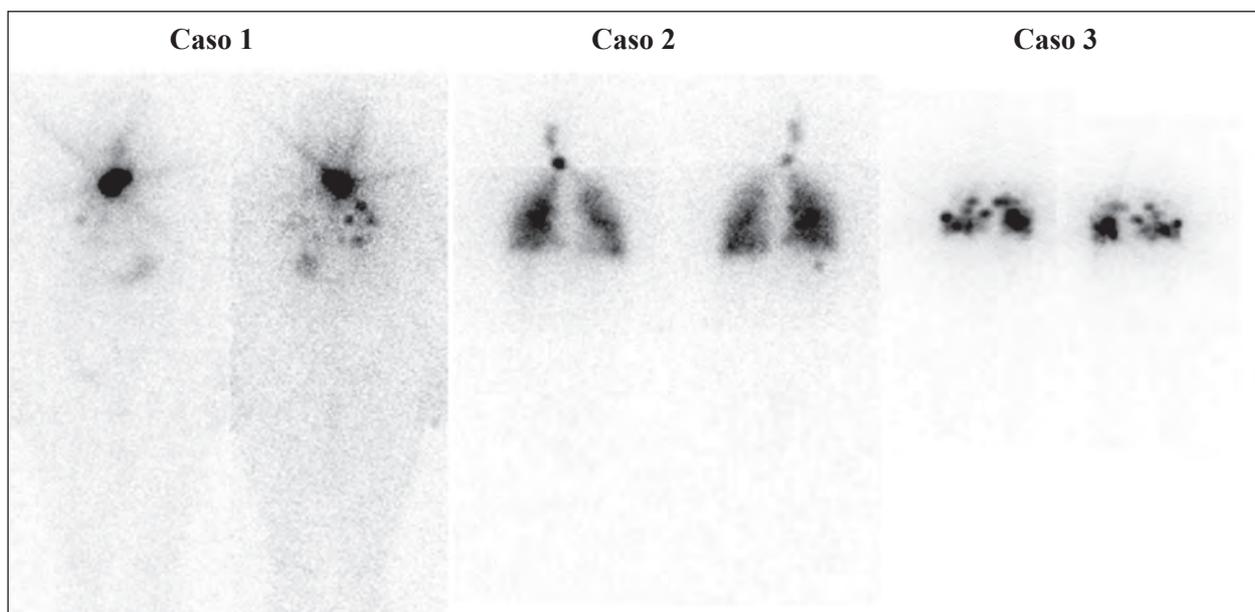
*\*Considerando que este paciente ya presentaba fibrosis pulmonar al momento de realizar la dosimetría, se estimó la actividad límite para pulmón aplicando la restricción de tasa*

*de dosis de 41.1 cGy/h que dio origen al criterio de Benua mencionado arriba (actividad máx. retenida de 80 mCi a las 48hs) el cual involucró el uso de un fantoma adulto femenino, y asumió una retención del 90% en el pulmón a las 48 hs. Para este caso se utilizó dicha restricción de tasa de dosis (41.1cGy/h) pero con un fantoma dentro de los disponibles en la metodología MIRD más acorde a las características físicas del paciente (masculino de 20 años) y utilizando la fracción de retención real del paciente en pulmón a las 48hs (44%) se obtuvo la actividad máxima a administrar para evitar toxicidad pulmonar.*

**Caso 3:** El paciente presentaba metástasis pulmonares macro y micronodulares, enfisema pulmonar e insuficiencia respiratoria. Había recibido una dosis previa y se encontraba francamente hipertiroideo. Los valores calculados fueron de 0.0011 hs/mL de tiempo de residencia en sangre, y 160 hs en cuerpo entero. El tiempo medio efectivo calculado fue de 166.66 horas. Se estimó que con una actividad retenida en CE de 69.2% y un tiempo de residencia pulmonar de 189 horas, la actividad máxima a administrar sin efectos tóxicos a nivel pulmonar sería de 115.56 mCi.; con un límite calculado de 2 Gy en médula ósea la actividad máxima a administrar sería de 157.97 mCi.

Las imágenes obtenidas a las 48 hs para los tres pacientes se muestran en la **Figura 1**.

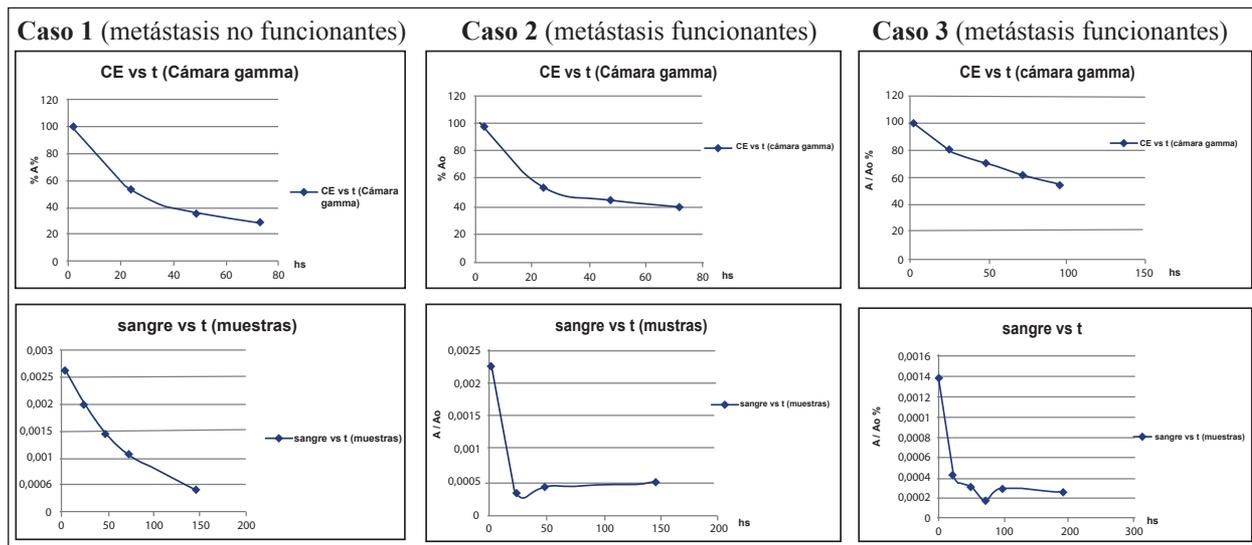
Puede apreciarse captación pulmonar en todos los casos, con distinta distribución, y restos en cuello en los casos 1 y 2.



**Figura 1** Imágenes de CE a las 48 hs para los 3 casos

Las curvas de actividad en función del tiempo para cuerpo entero (fila superior) y sangre (fila inferior) de los tres casos se aprecian en la **Figura 2**. Están

expresadas en porcentaje (%) de actividad (A)/ actividad administrada ( $A_0$ ) en función del tiempo.



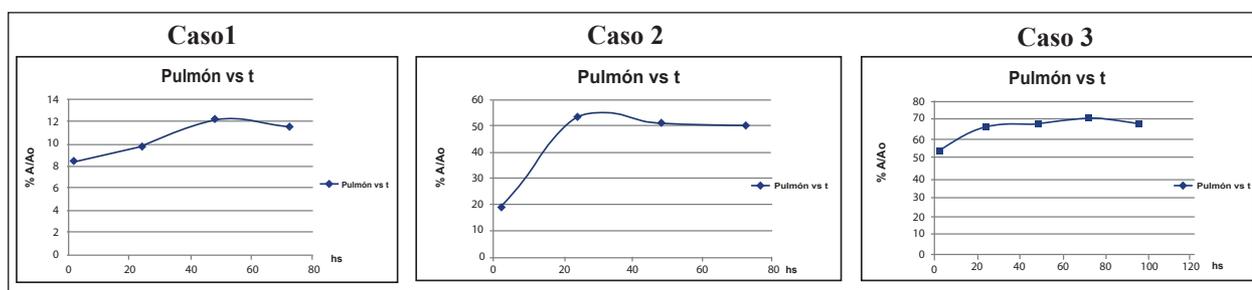
**Figura 2:** Curvas comparativas para los 3 Casos. En la fila superior se muestran las áreas bajo las curvas que representan los valores de los tiempos de residencia de cuerpo entero y en la fila Inferior los valores de los tiempos de residencia en sangre.

Las curvas obtenidas deben ser ajustadas por una función. En general responden a un ajuste combinado bi o triexponencial creciente y/o decreciente. Luego integrando dicha función en el tiempo se obtiene el área bajo la curva que representa los tiempos de residencia necesarios para la estimación de dosis absorbida.

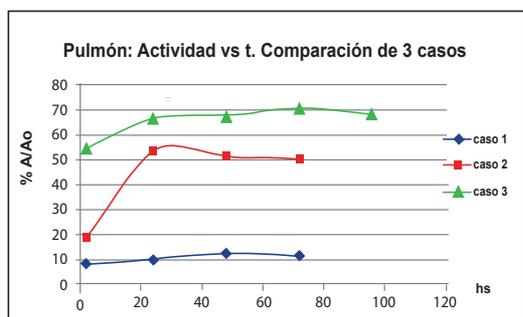
Adicionalmente a los tiempos de residencia se calcularon los tiempos medios efectivos relacionados con la forma de la curva de retención-eliminación.

Estos indican la cinética de retención y eliminación del  $^{131}\text{I}$  en cada caso.

Además de las curvas de retención en CE se obtiene el porcentaje (%) de actividad retenida a las 48 hs que debe ser tenido en cuenta para cumplir con la premisa de proteger al pulmón, como se mencionó más arriba, esta actividad retenida debe ser inferior a 80 mCi en caso de metástasis pulmonares difusas. Se calcularon además los tiempos de residencia en pulmón de los 3 pacientes (**Figuras 3 y 4**).



**Figura 3:** Tiempos de residencia en pulmón de los 3 casos. **Caso 1:** 21.6 hs hipotiroidismo, **Caso 2:** 111 hs hipotiroidismo subclínico, **Caso 3:** 189 hs hipertiroidismo



**Figura 4:** Curva de actividad vs tiempo en pulmón, comparación de los tiempos de residencia en pulmón en los 3 casos (áreas bajo cada curva).

A continuación se resumen en la tabla comparativa los parámetros mencionados para cada uno de los casos.

**Tabla 1**

| Parámetro                   | Paciente 1  | Paciente 2    | Paciente 3   |
|-----------------------------|-------------|---------------|--------------|
| <b>Tr (Sangre)</b>          | 0.003 hs/mL | 0.00594 hs/mL | 0.0011 hs/mL |
| <b>Tr (CE)</b>              | 28.7 hs     | 78.8 hs       | 160 hs       |
| <b>T. Medio Ef.</b>         | 41.30 hs    | 83.33 hs      | 166.66 hs    |
| <b>RCE a 48 hs.</b>         | 34.70%      | 44.79%        | 69.22%       |
| <b>A. retenida a 48 hs.</b> | 75.29 mCi   | 48.82 mCi     | 79.35 mCi    |
| <b>Dosis Abs en M. Ósea</b> | 2 Gy        | 3 Gy          | 2 Gy         |
| <b>Tr pulmón</b>            | 21.6 hs     | 111 hs        | 189 hs       |
| <b>Act. Límite M. Ósea</b>  | 217 mCi     | 109 mCi       | 157.97 mCi   |
| <b>Act. Límite pulmonar</b> | 230 mCi     | 117.49 mCi    | 115.56 mCi   |

**Tabla 1.** Valores de: tiempo de residencia en sangre *Tr* (Sangre), tiempo de residencia en cuerpo entero *Tr* (CE), tiempo medio efectivo (*T.Medio Ef*), retención en cuerpo entero a las 48hs (*RCE a 48 hs*), Actividad retenida a las 48 hs (*A. retenida a 48 hs*), dosis absorbida en médula ósea (*Dosis Abs en M. Ósea*), tiempo de residencia en pulmón (*Tr pulmón*), actividad limitante pulmonar (*Act. Límite pulmonar*), actividad limitante en médula ósea (*Act. Límite M. Ósea*), en los tres pacientes.

## Discusión

Se compararon tres pacientes con CDT y metástasis pulmonares no funcionantes (caso 1) y funcionantes (casos 2 y 3). Los tiempos de residencia en sangre y CE fueron de 0,003 hs/mL y de 28.7 hs, en el caso 1, de 0.00594 hs/mL y 78.8 hs en el caso 2, y de 0.0011 hs/mL y 160 hs en el caso 3.

Los más elevados se observaron en los casos 2 y 3 generando mayor dosis absorbida por unidad de actividad administrada. La producción y liberación de hormonas marcadas con I-131 a la circulación hace que aumente la dosis en sangre, con la consecuente mayor irradiación a la médula ósea. Esto se evidenció más en el caso 2 en el que se extendió el límite medular a 3Gy, para no subtratar el pulmón debido a que si bien con 75 mCi se alcanzaba el límite para prevenir toxicidad medular de 2 Gy esta actividad parecía insuficiente como tratamiento de las metástasis pulmonares.

De acuerdo a un estudio realizado por Robert Dorn y colaboradores<sup>(7)</sup> donde se realizó evaluación dosimétrica a 124 pacientes que recibieron dosis terapéuticas no se encontró mielosupresión definitiva con dosis absorbidas en médula de hasta 3 Gy, por lo que se decidió extender en el segundo caso la misma a este límite.

En la **Figura 2** se aprecian diferencias en la forma de las curvas, siendo en las de cuerpo entero el área bajo la curva mucho mayor en pacientes con metástasis funcionantes. La curva de sangre de la paciente hipertiroides es una función exponencial decrecien-

te, mientras que en el caso de los pacientes cuyas metástasis fabrican hormonas, tanto en el hipertiroides como en el que presentaba hipotiroidismo subclínico, hay un descenso exponencial inicial y un posterior ascenso que se mantiene en el tiempo debido a la liberación de hormonas y sustancias yodadas a la circulación provenientes del metabolismo de las mismas.

También fue mayor el tiempo medio efectivo en estos dos pacientes. Esto se ve reflejado en la forma de la curva de CE con una pendiente que muestra una cinética lenta comparando con el primer caso.

El porcentaje de retención en CE a las 48 hs también es mayor, sobre todo en el caso hipertiroides. Se ha incorporado la medición de los tiempos de residencia en los pulmones, que si bien no es un valor de dosis absorbida, nos es útil a los fines comparativos y sus valores fueron de 21,6 hs en el hipotiroidismo, 111 hs en el hipotiroidismo subclínico y de 189 hs en el hipertiroides.

Es evidente que el tiempo de residencia en pulmón aumenta con el grado de funcionalidad de las metástasis, siendo mayor en el paciente hipertiroides (**Figura 4**).

La dosis absorbida en pulmón es difícil de determinar debido a que la enfermedad micrometastásica conduce a densidad y composición heterogénea del tejido que complica el cálculo sumado a la estructura anatómica arboriforme de los pulmones, y a que la dosis se deposita heterogéneamente en diferentes lugares como bronquios y alvéolos<sup>(9)</sup>.

La neumonitis y fibrosis está vinculada a altas dosis de radiación y el riesgo aumenta cuando los pulmones están difusamente comprometidos<sup>(8)</sup> (**Figura 1**), como en el caso 2 que recibió una primera dosis empírica de 200 mCi en estado hipertiroideo, luego de lo que desarrolló fibrosis pulmonar.

Como vemos en la **Figura 4**, el tiempo de residencia en el pulmón es francamente mas elevado en un paciente con metástasis que producen hipotiroidismo, por lo que la actividad administrada en esa oportunidad produjo una mayor dosis absorbida en pulmones, pudiendo provocar la neumonitis y fibrosis del parénquima.

Previo a realizar la dosimetría para la segunda dosis terapéutica, el paciente estaba con hipotiroidismo subclínico y en la misma se constató un tiempo de residencia en pulmón prolongado. Se efectuó el cálculo para evitar la toxicidad sobre un órgano ya muy afectado incluso restringiendo mas la actividad acorde a un fantoma similar a su peso, manteniendo la tasa de dosis<sup>(6)</sup>.

También se efectuó esta restricción en el tercer caso, en que el paciente era hipertiroideo y portador de un enfisema, aunque la actividad a administrar fue cercana a la inicialmente calculada (90 versus 115 mCi).

Esta restricción es recomendable en todo paciente con metástasis pulmonares de CDT que requiere tratamiento con I-131 y presenta patología subyacente o en pacientes pediátricos. La partícula  $\beta$  ejerce su efecto terapéutico sobre la célula tumoral, pero la radiación  $\gamma$  de mayor alcance lesiona el parénquima circundante<sup>(9)</sup>.

Los resultados obtenidos también muestran que no se requiere elevar la TSH para producir el efecto terapéutico del radioyodo en estos pacientes dado que este es captado y metabolizado por las células tumorales sin la participación de esta hormona, con una larga vida media efectiva y tiempos de residencia prolongados. Como vemos la captación en las metástasis es elevada desde el inicio en los casos de las funcionantes (casos 2 y 3) y se mantiene en el tiempo, mientras que en la no funcionante (caso 1) se mantiene en valores bajos (**Figura 4**).

En los dos pacientes con metástasis funcionantes pulmonares hubo que limitar la actividad a administrar para proteger el órgano, siendo alrededor de un 50% menor de la calculada para la paciente con metástasis no funcionantes.

En un trabajo publicado por Zhong-Ling Qiu y colaboradores<sup>(1)</sup> se comprobó que la respuesta de las

metástasis pulmonares hiperfuncionantes en CDT al tratamiento con  $^{131}\text{I}$  era mejor que las no hiperfuncionantes y la supervivencia de estos pacientes fue mayor. Es posible que esto se deba a la excelente avidéz por el  $^{131}\text{I}$  de las primeras.

Producir un estímulo adicional con TSHr provocará mayor captación del radioyodo y prolongación del tiempo medio efectivo, con mayor toxicidad, como lo evidencia objetivamente un trabajo publicado por Schneider y colaboradores<sup>(10)</sup> en que en una paciente con metástasis hepáticas funcionantes la TSHr aumentó tres veces y media la captación en las metástasis y duplicó el tiempo medio efectivo y le provocó una severa mielosupresión.

La tiroglobulina es considerada marcador tumoral en el paciente tiroidectomizado con CDT y es indicador de masa tumoral o de excesiva estimulación de la tiroides.

Niveles extremadamente altos de Tiroglobulina se observan en el caso 3 y están vinculados al aumento de la síntesis hormonal. Si bien deberíamos considerar que la mayor dosis absorbida en sangre y consecuentemente en médula ósea se encontraría en este paciente, ya que produce mas hormonas que se liberan a la circulación. Esto no fue así, la mayor dosis en médula la recibió el caso 2, que presentaba metástasis funcionantes con hipotiroidismo subclínico. Una explicación para este hallazgo sería el recambio acelerado del yodo en el hipertiroidismo, donde este es rápidamente metabolizado y vuelto a utilizar para la síntesis hormonal, por lo que su tiempo de permanencia en la circulación es menor. Otra explicación es que la  $T_3$ , tiene una vida media menor que la  $T_4$ , por presentar mayor depuración metabólica y es la única hormona que esta aumentada en este paciente<sup>(12)</sup>.

Ninguno de estos pacientes han presentado repercusión hematológica luego de la administración de las actividades calculadas y continúan en seguimiento. Este estudio mostró que el tiempo medio efectivo del I-131 fue mucho más elevado en los pacientes con metástasis funcionantes, sobre todo en el paciente hipertiroideo. De igual modo presentaron tiempos de residencia mucho más prolongados en sangre, cuerpo entero y pulmones que la no funcionante, con lo que se incrementa significativamente la dosis absorbida, tanto en sangre, que es sustituto de la médula ósea como en el pulmón.

También observamos que no se requiere elevar TSH en los casos de metástasis funcionantes ya que los parámetros dosimétricos indican que el I-131 es captado y ejercerá su efecto terapéutico.

Deandreis y colaboradores sugirieron que la terapia con yodo radiactivo (RAI) guiada por dosimetría es preferible a las dosis fijas en el tratamiento de pacientes de edad avanzada con CDT y en pacientes con metástasis pulmonares difusas bilaterales<sup>(11)</sup>. Habría que agregar a esta lista las metástasis funcionantes del cáncer de tiroides de cualquier localización. Ya que además de aumentar la irradiación del órgano que las contiene, se incrementa la dosis absorbida en sangre y médula ósea.

### Conclusión

Las metástasis funcionantes en el cáncer diferenciado de tiroides aumentan la toxicidad del radioyodo, por lo que su presencia es indicación de dosimetría. No se requiere elevar los niveles de TSH para realizar tratamiento con radioyodo en estos casos.

### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés

### Referencias

1. Zhong-Ling Qiu, Chen-ian Shen, QuanYong Luo. Clinical Management and Outcomes in Patients with Hyperfunctioning Distant Metastases from Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Therapy. *Thyroid*; 2014; X: 1-9.
2. Nixon IJ, Witcher MM, Palmer FL, y col; The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 2012; 22: 884–889.
3. Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocrine-Related Cancer*. 2010; 17: 161–172.
4. Lassmann M, Hänscheid, Chiesa C. y col. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 1405–1412.
5. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, y col. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *AJR*. 1962; 87: 171–182.
6. Sgouros G, Song H, Ladenson PW, y col. Lung toxicity in radioiodine therapy of thyroid carcinoma: development of a dose-rate method and dosimetry implications of the 80 mCi rule. *J Nucl Med*. 2006; 47: 1977–1984.
7. Dorn R, Kopp J, Vogt H y col. Dosimetry guided Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. Largest Safe Dose Using a Risk-Adapted Approach. *J Nucl Med*. 2003; 44: 451-456.
8. Libo Chen, Yan Shen, Yongli Yu y col. Pulmonary Fibrosis Following Radioiodine Therapy of pulmonary Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2010; 20: 337-340.
9. Song H, Ladenson PW, Sgouros G y col. Lung Dosimetry for Radioiodine Treatment Planning in the Case of Diffuse Lung Metastases. *J Nucl Med*. 2006; 47: 1985-1994.
10. Schneider C, Dietlein M, Eschner W y col. Recombinant Human TSH Increases Uptake and Effective Half-life of Radioiodine in Thyroid Hormone Secreting Metastases of Follicular Thyroid Cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012; 120: 160-163.
11. Deandreis D, Rubino C, Tala H, y col. Comparison of empiric versus whole body/blood clearance dosimetry based approach to radioactive iodine treatment patient with metastases from differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. Published online: October 13, 2016.
12. St. Germain D, Hernandez A. Thyroid Hormone Metabolism and Transport. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Jameson JL, De Groot LJ, 7th ed. 2016, p 1323-1335.

# [<sup>99m</sup>Tc]Trodat-1: producción, control de calidad y evaluación biológica de un kit liofilizado



[<sup>99m</sup>Tc]Trodat-1: production, quality control and biological evaluation of a lyophilized kit

Salgueiro C<sup>1</sup>, Hernandez M<sup>1</sup>, Leonardi M<sup>1</sup>,  
D'Orío E<sup>2</sup>, Ceraso V<sup>1</sup>, Castiglia S G de<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tecnonuclear S.A., Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Unidad Radioquímica Hospitalaria, Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo" UBA.

silgomez@tecnonuclear.com



## Resumen

El <sup>99m</sup>TcTRODAT-1, un agente para imagen de transportadores de dopamina (DAT), fue obtenido en una preparación que involucra varios pasos, finalizando en el desarrollo de un kit liofilizado listo para marcar con <sup>99m</sup>Tc. Se realizaron ensayos de marcación de TRODAT-1 con el fin de ajustar las cantidades de principio activo y de los demás componentes: glucoheptonato de sodio, EDTA y Cloruro estannoso. En una marcación típica se disolvieron 200 µg de TRODAT en 100 µL de una solución de etanol (EtOH)/HCl (100 µL HCl 2 N en 2 mL EtOH), 200 µL de HCl 2N, 50 µL de EDTA 0.05 M y 800 µL de SnCl<sub>2</sub>/ glucoheptonato de sodio. Se marcó una fracción de la solución con 25 mCi de pertecneciato de sodio (<sup>99m</sup>Tc) en 0.1 mL. Se calentó el vial durante 30 min a 100°C. Se dejó enfriar y se agregaron 500 µL de buffer fosfato de sodio. Una vez ajustada la marcación se trasladó al área limpia y se obtuvo un kit liofilizado conteniendo 77 µg de TRODAT-1, 35

µg Cl<sub>2</sub>Sn.2H<sub>2</sub>O, 1 mg de EDTA y 10 mg de glucoheptonato de sodio. Para el control de calidad del producto marcado se realizó una extracción líquido: líquido; 2 mL de bicarbonato de sodio 7.8% y 2 mL de hexano: acetato de etilo (1:1), una cromatografía en Whatman 3MM en solución saturada de bicarbonato de sodio, un HPLC en fase reversa y placas de poliéster con matriz de poliamida. Los datos de pureza radioquímica (PR) muestran valores mayores a 95% con todos los métodos descriptos. Se realizaron curvas de regresión lineal para evaluar la concordancia de los datos de las PR de distintas muestras del marcado obtenidas por HPLC, TLC y extracción. Se llevaron a cabo distribuciones biológicas en ratones normales, los cuales fueron inyectados con el compuesto marcado extrayendo y midiendo las estructuras de interés: cerebelo, estriado, corteza, hipocampo como así también algunos órganos de interés. Se obtuvo una relación estriado/

cerebelo de 2.2 coincidente con datos de bibliografía, teniendo una eliminación mayoritaria a través de hígado (15.3%) y también riñón (8.2%). Conclusiones: Nuestros resultados de distribución biológica, como así también de pureza radioquímica y demás ensayos preclínicos, resultaron concordantes con bibliografía lo cual nos permitirá, a través de

un protocolo clínico y las autorizaciones correspondientes, llevar a cabo estudios en pacientes.

**Palabras clave:** transporte de dopamina, derivados de tropano marcados, enfermedad de Parkinson.

## Abstract

<sup>99m</sup>TcTRODAT-1, a novel dopamine transporter imaging agent (DAT), was obtained in a multistep preparation and was improved by the development of a lyophilized kit ready to label with <sup>99m</sup>Tc. Labeling experiences of TRODAT-1 were performed in order to adjust the proper quantities of active principle and other components of the kit such as: sodium glucoheptonate, EDTA and SnCl<sub>2</sub>. 200 µg of TRODAT-1 were dissolved in 100 µL of ethanol (EtOH)/HCl solution (100 µL HCl 2 N in 2mL EtOH) and mixed with 200 µL of HCl 2N, 50 µL of EDTA 0.05 M and 800 µL of SnCl<sub>2</sub>/sodium glucoheptonate. A fraction of this solution was labeled with 25 mCi of sodium pertechnetate (<sup>99m</sup>Tc) in 0.1mL. The vial was heated during 30 min at 100 °C, cooled down and 500 µL of phosphate buffer added. After this experience we translated it to the clean area and we obtained a lyophilized kit containing 77 µg of TRODAT-1, 35 µg of SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, 1 mg of EDTA and 10 mg of sodium glucoheptonate. For the quality control of the labeled product we used: a liquid: liquid extraction (2 mL of sodium bicarbonate 7.8% : 2 mL of hexane : ethyl acetate (1:1)), a paper chroma-

tography in Whatman 3MM with sodium bicarbonate saturated solution, a HPLC and TLC using Polyamide 6 coated PET strip in RP. The radiochemical purity (RP) data were higher than 95% with all the methods used. To evaluate the accordance of RP data of different samples from HPLC, TLC and solvent extraction, linear regression was performed. Biological distributions in normal mice were performed after injection of the labeled compound and removing structures of interest: cerebellum, striatum, hippocampus, cortex and other organs. A ratio of 2.2 striatum/cerebellum was obtained in agreement with bibliography data, with a higher elimination through liver (15.3%) than kidneys (8.2%).

Conclusions: our results in animals, the radiochemical purity and preclinical studies are in agreement with bibliography data that will allow us, using clinical protocols with the proper authorizations, to conduct the clinical studies in patients.

**Keywords:** Dopamine transporter, labeled tropane derivative, Parkinson's disease.

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (PD) es un desorden neurodegenerativo, caracterizado por una pérdida lenta y progresiva de las neuronas dopaminérgicas que conduce a disfunciones motoras tales como temblor, rigidez, lentitud de los movimientos y problemas de equilibrio y coordinación <sup>(1)</sup>.

Las imágenes de los transportadores de dopamina<sup>(2)</sup>, son útiles para evaluar cambios en las funciones del cerebro en pacientes con PD. Es de particular interés proveer un método de diagnóstico, que permita visualizar los cambios en los DAT en individuos con síndrome parkinsoniano, de forma de poder realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad, ya que en muchas ocasiones las manifestaciones clínicas

no son del todo claras. Se han evaluado diferentes ligandos marcados con <sup>11</sup>C como así también con <sup>123</sup>I <sup>(3-4)</sup>.

Si bien el <sup>99m</sup>Tc tiene propiedades físicas muy atractivas, conocidas por todos, es un metal difícil para diseñar pequeñas moléculas marcadas (no peptídicas) que sean útiles para imágenes de receptores o blancos específicos.

Estudios realizados por Meegalla y cols.<sup>(5)</sup> llevaron a diseñar el [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1, radiofármaco cuya estructura intenta simular la de la molécula de cocaína (**Figura 1**). El éxito obtenido por estos investigadores en el diseño de un agente para la visualización de los transportadores activos de la dopamina en el

cerebro, con propiedades comparables de unión y localización “in vivo”, ha significado un avance importante y ha abierto un espacio conveniente para el estudio de los DAT en cerebro<sup>(6-7)</sup>.

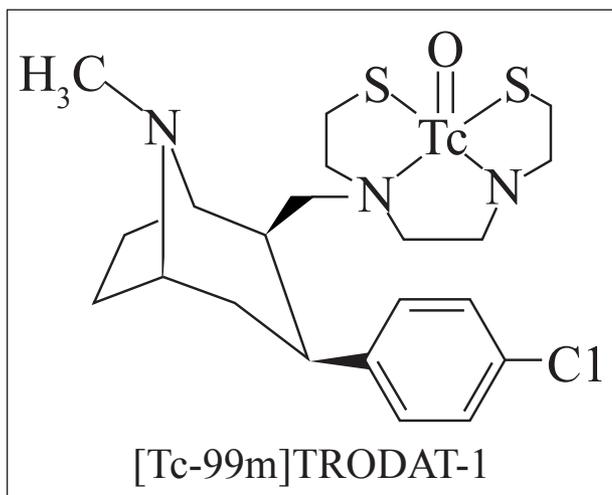


Figura 1. Estructura química del [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1

El [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 es un radiofármaco para uso en SPECT, que ha sido aprobado en nuestro país para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Se ha reportado en la literatura la producción de un kit para marcar con <sup>99m</sup>Tc<sup>(8-9)</sup>.

En nuestro laboratorio (TECNONUCLEAR SA) hemos desarrollado un kit liofilizado, monodosis, que ha sido inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales de ANMAT, para su elaboración y comercialización.

El objetivo del presente trabajo es mostrar los resultados de distintas experiencias realizadas para obtener, primero, un producto marcado en solución y luego, un kit liofilizado listo para ser marcado con <sup>99m</sup>Tc, con sus respectivos controles radioquímicos y biológicos.

### Materiales y métodos

El TRODAT-1 (ethanethiol,2-[[2-[[[(1R,2R,3S,5S)-3-(4-chlorophenyl)-8methyl-8-azabicyclo[2.3.1]oct-2-yl]2mercaptoethyl](2mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]-, trifluoroacetate salt (1:3)) se obtiene de la empresa ABX, Advanced Biochemical Compounds (Radeberg, Alemania). Los otros materiales: glucoheptonato de sodio (GHA), cloruro de estaño dihidratado (SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O), ácido etilendiaminotetraacético disódico (Na<sub>2</sub>EDTA) se obtuvieron de Sigma Aldrich. El HCl, etanol grado absoluto y los solventes de HPLC se obtuvieron de Merck.

Los análisis de HPLC se llevaron a cabo usando una columna C18 de fase reversa (5 μm de tamaño de partícula y 150 x 4.6 mm) marca Hamilton en un

equipo Shimadzu con detector radiométrico Canberra modelo Osprey-DTB. Fase móvil: etanol : buffer fosfato 0.2 M pH 2 (30:70).

Para la realización de las cromatografías en capa delgada se emplearon 2 sistemas diferentes. Para uno de ellos se utilizó papel Whatman 3MM como fase estacionaria y solución de bicarbonato de sodio saturado como fase móvil. En el otro caso, se utilizó poliamida 6 en láminas de TLC-PET de Sigma Aldrich y solventes provenientes de Merck.

Los tests de esterilidad y endotoxinas se efectuaron acorde con lo descripto en las monografías generales de la Farmacopea Europea.

### Marcación y producción de un kit liofilizado:

#### Marcación de soluciones líquidas

El [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 se obtiene marcando el ligando con <sup>99m</sup>Tc, en presencia de SnCl<sub>2</sub> como agente reductor y glucoheptonato de sodio como transquelante. Se realizaron diversas experiencias con el objeto de estudiar la influencia de todos estos componentes en la pureza radioquímica del producto marcado.

El ligando fue disuelto en una solución de etanol-HCl (100 μL de HCl 2 N en 2 mL de etanol) para aumentar su solubilidad. El compuesto se obtiene como un aceite incoloro susceptible a la oxidación en presencia de oxígeno. Una marcación típica consiste en disolver 200 μg de TRODAT-1 en 100 μL de solución etanol/HCl (100 μL de HCl 2 N en 2 mL de etanol), agregar 200 μL de HCl 2 N, 50 μL de EDTA sódico 0.05 M y 800 μL de SnCl<sub>2</sub>/glucoheptonato de sodio (40 μg SnCl<sub>2</sub> y 400 μg de glucoheptonato de sodio por mL). Se marcó una fracción con 25 mCi de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> en un volumen pequeño (no mayor de 1mL) y se calentó el vial durante 30 min a 100°C. Se dejó enfriar y se agregaron 500 μL de buffer fosfato de sodio.

Se ensayaron diferentes cantidades de TRODAT-1, desde 200 a 50 μg y se marcaron en presencia de Na<sub>2</sub>EDTA.

Se determinó el efecto en la PR, de diferentes cantidades de GHA (0.32 a 10 mg) en presencia de una cantidad fija de SnCl<sub>2</sub> (35 μg), como así también el efecto de diversas cantidades de SnCl<sub>2</sub> usando una cantidad fija de GHA (10 mg).

#### Formulación de kit liofilizado

A partir de las experiencias de marcación en solución se optimizó la formulación para preparar un kit liofilizado. Se realizó la elaboración en un área limpia grado A (ISO 5) a fin de obtener un producto estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

Durante todo el proceso se trabajó en atmósfera de nitrógeno grado farmacéutico para evitar la oxidación del compuesto.

## Controles de Calidad

### Pureza radioquímica

La Pureza Radioquímica se determinó utilizando diferentes métodos analíticos. En primer término e inmediatamente posterior a la marcación se realiza una extracción con solventes.

### Extracción con solventes

Para ello se utilizó una mezcla de solventes formada por partes iguales de una solución de bicarbonato de sodio con una concentración de 7.8% (fase acuosa) y una mezcla (1:1) de hexano y acetato de etilo (fase orgánica). En dicha mezcla se sembró una alícuota del producto marcado equivalente a una actividad no menor a 1.5 mCi. Luego de agitar enérgicamente el vial de extracción y esperar a que se produzca la separación de fases se tomaron con jeringas independientes 1 mL de cada una de las fases superior e inferior para luego medirlas en un activímetro calibrado. La pureza radioquímica del radiofármaco obtenida a través de esta metodología se calculó a través de la siguiente fórmula.

$$\% \text{ Pureza} = \frac{\text{Actividad en 1 mL de fase orgánica} \times 100}{\Sigma(\text{actividades en ambas fases})}$$

En este sistema cromatográfico el [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 se encuentra en la fase orgánica, mientras que las impurezas como el coloide, el glucoheptonato y el pertecnetato libre en la fase acuosa. Se deberá obtener como mínimo el 90% de pureza.

### Cromatografía en papel con bicarbonato

Para la realización de la determinación de la pureza radioquímica del [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-TRODAT se utilizó además una cromatografía en papel empleando como fase estacionaria una tira de papel Whatman 3MM de 20 mm x 90 mm y como fase móvil solución saturada de bicarbonato de sodio.

Una vez retirada la placa y secada se la seccionó en 4 fragmentos. Se determinó la actividad de cada uno de los fragmentos por medio de la medición en un equipo contador de centelleo sólido y se calculó el porcentaje de pureza radioquímica del [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1, teniendo en cuenta que la distribución esperable es la siguiente:

Rf (0.00-0.25): [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1

Rf (0.50 - 0.75): pertecneciato libre

Rf (0.75 – 1.00):  $^{99m}\text{Tc}$  glucoheptonato

Valor de aceptación: no menor de 90 %

## HPLC

Los análisis de HPLC se llevaron a cabo en el equipo descrito en Materiales y Métodos. El flujo empleado fue de 0.8 mL/min. Los tiempos de retención hallados se encontraron entre los 2 y 3 minutos para el tecnecio libre y el  $^{99m}\text{Tc}$  GHA y entre 16 y 18 minutos para el caso del [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1, observándose en este caso una separación entre dos picos mayor a la reportada por Chen et al<sup>(9)</sup>.

## TLC en placas de poliéster con matriz de poliamida

Por otra parte se efectuaron análisis utilizando otro sistema cromatográfico. En este caso se realizó una cromatografía en capa delgada empleando membranas de poliamida como fase estacionaria y una mezcla de tolueno, acetonitrilo y trietilamina en relación 75:25:05 (V/V/V) como fase móvil. La placa se cortó en fragmentos de Rf = 0.1, y cada uno de ellos fue medido en un equipo contador de centelleo sólido para determinar la distribución del radiofármaco y las purezas. En este sistema, se espera que el [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 se desplace con el solvente (Rf = 0.8 – 1.0) y las impurezas ( $^{99m}\text{Tc}$ -glucoheptonato y pertecnetato libre) deben quedar retenidas en el punto de siembra (Rf = 0.0 – 0.2).

## Estudios en animales

Las experiencias en animales tuvieron por objeto la caracterización de los sitios de unión del TRODAT-1 marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ . Se llevaron a cabo distribuciones biológicas en ratones normales, los cuales fueron inyectados con el compuesto marcado (10-50  $\mu\text{Ci}$ ) extrayendo y midiendo algunos órganos de interés: pulmón, riñones, hígado, cerebro. Se extrajeron también las regiones del cerebro: cerebelo, estriado, corteza, hipocampo y se calculó %Dosis Inyectada/g. Se graficaron las relaciones de estriado, corteza e hipocampo con respecto a cerebelo.

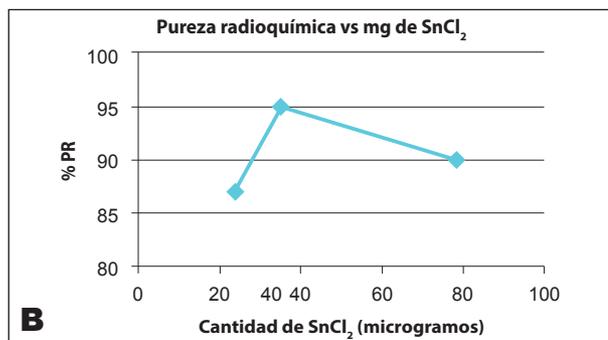
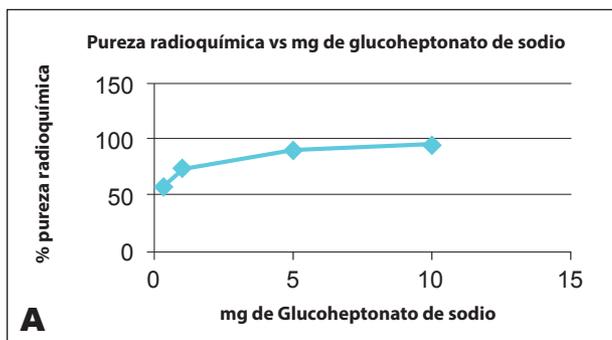
La metodología empleada fue aprobada por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) del I. de Oncología Dr. Roffo.

## Resultados

En la **Figura 2A**, en donde se grafica la variación de PR en función del agregado de mg de glucoheptonato de sodio, se observa un aumento en la PR, la cual comienza con un valor del 50% para 0.32 mg de GHA hasta más del 95% para 10 mg de GH. Con respecto a la variación de la PR en función de las cantidades de TRODAT-1 (50-200  $\mu\text{g}$ ) no se observaron diferencias en los datos obtenidos de PR. Para

optimizar la cantidad de SnCl<sub>2</sub> en la fórmula, se estudió la variación de la PR con respecto al agregado

de SnCl<sub>2</sub> en: 24, 35 y 78 µg. Los resultados (**Figura 2B**) mostraron que el valor óptimo es de 35 µg/vial.



**Figura 2.** Pureza Radioquímica (PR) en función del agregado de Glucoheptonato de sodio (A) y SnCl<sub>2</sub> (B).

### Formulación del kit

La formulación del kit liofilizado resultante fue: 77 µg de TRODAT-1, 35 µg Cl<sub>2</sub>Sn.2H<sub>2</sub>O, 10 mg de glucoheptonato de sodio y 1 mg de EDTA sódico. La solución se ajustó a pH 4, se esterilizó y liofilizó durante 48 hs.

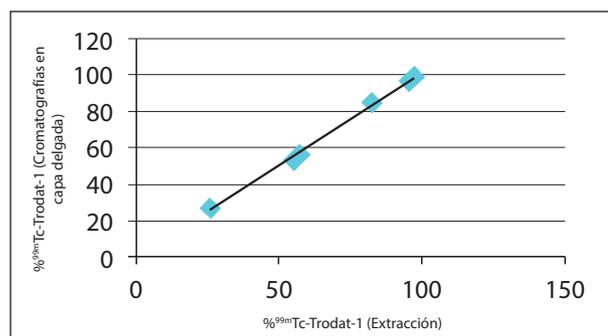
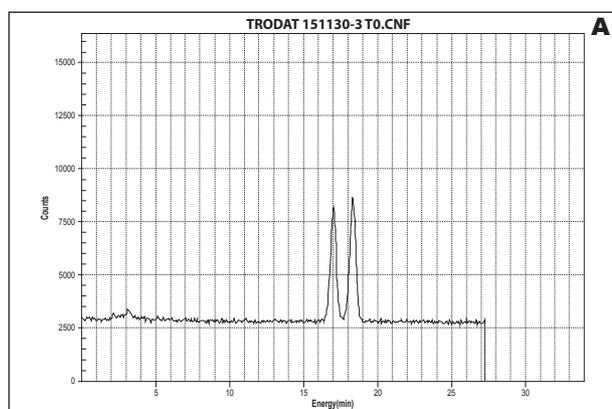
El resultado obtenido fue un polvo liofilizado estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

### Controles de calidad producto terminado

Los datos de PR por extracción líquido-líquido (líq-líq) muestran valores siempre mayores a 95%.

En las **Figuras 3A y 3B** se muestran los resultados típicos de las corridas cromatográficas en bicarbonato y en HPLC.

Se graficó la PR del compuesto obtenida en las placas cromatográficas vs la PR obtenida en la extracción líq-líq. Se realizó una regresión lineal según se muestra en la **Figura 4**. La recta que mejor se adapta a los puntos obtenidos tiene una pendiente de 1.02 y un R<sup>2</sup> de 0.997.

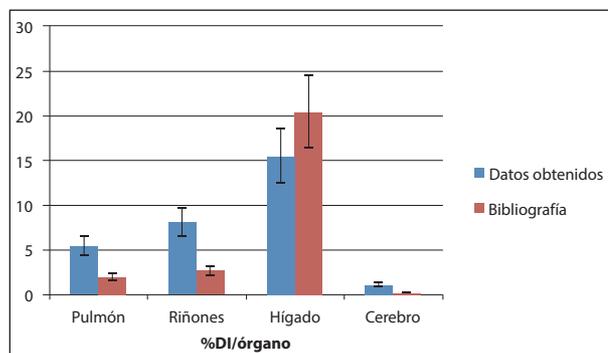


**Figura 4.** PR de Cromatografía con bicarbonato de sodio vs extracción líq-líq. Regresión lineal

| Papel 3mm bicarbonato saturado |        |          |      |
|--------------------------------|--------|----------|------|
|                                | TC     | TC-FONDO | %    |
| PS                             | 471810 | 471480   | 95,6 |
| MEDIO 1                        | 6170   | 5840     | 1,2  |
| MEDIO 2                        | 8970   | 8640     | 1,8  |
| FC                             | 7400   | 7070     | 1,4  |
| FONDO                          | 330    | 0        | 0    |
| TOTAL                          |        | 493030   |      |

### Ensayos In-vivo

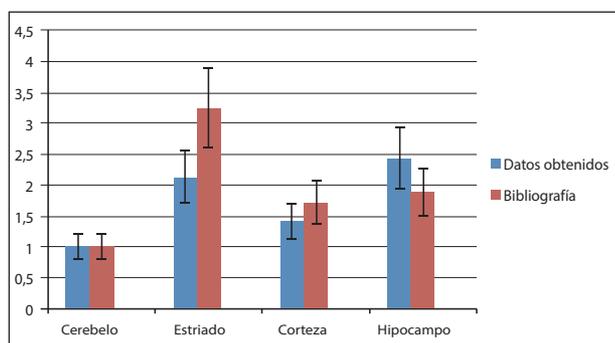
Con respecto a las biodistribuciones se obtuvo una relación estriado/cerebelo de 2.2, coincidente con datos de bibliografía (**Figura 6**), teniendo una eliminación mayoritaria a través de hígado (15.3%) y también riñón (8.2%) (**Figura 5**).



**Figura 5.** Comparación de biodistribución del [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 a los 60 min post inyección entre nuestros resultados y los obtenidos por Choi et al<sup>(8)</sup>.

**Figura 3.** Perfiles cromatográficos. A: Perfil de HPLC del [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1. Rt=16-18 min.

B: Cromatografía en Whatman 3MM y solución saturada de bicarbonato de sodio como solvente.



**Figura 6.** Relaciones regionales del cerebro. Se grafica %DI órgano/%DI Cerebelo (60 minutos). Comparación con Bibliografía<sup>(8)</sup>.

## Discusión

Los agentes usados en imágenes in vivo del sistema dopaminérgico con PET y SPECT, representan actualmente los radiofármacos más utilizados dentro de los nuevos radiofármacos de cerebro. Los ligandos para transportadores de dopamina son útiles para evaluar la integridad de los sistemas dopaminérgicos presinápticos, los cuales son muy afectados en la enfermedad de Parkinson<sup>(2)</sup>.

El [<sup>123</sup>I] beta-CIT(2-beta-carboximetoxi-3beta(4-iodofenil)tropano) se comenzó a usar en los años 90 y produjo un inicio importante para el desarrollo de nuevos productos<sup>(3)</sup>. Actualmente el [<sup>123</sup>I]ioflupano(N-w-fluoropropil-2beta-carbometoxi-3beta-(4-iodofenil) nortropano, está aprobado por la FDA y disponible en el mercado

El [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT -1 es un ligando con alta afinidad al DAT que presenta una excelente tolerancia y perfil de seguridad<sup>(10)</sup>. Tiene varias ventajas por sobre los compuestos iodados para su uso en la práctica diaria, como por ejemplo la de no tener que depender de un ciclotrón, la de tener una vida media más corta (6 horas), permitiendo la adquisición de las imágenes el mismo día (idealmente a las 4 horas) de su administración y la de ser más económico<sup>(11-12)</sup>. Varios estudios demostraron su utilidad en la evaluación de la función dopaminérgica pre-sináptica<sup>(13)</sup>. También se trata de un derivado del tropano, pero la relación estriado/fondo es inferior a las de los otros compuestos marcados con <sup>123</sup>I (<sup>123</sup>I-beta-CIT y <sup>123</sup>I-FP-CIT). De todos modos, diversos estudios han demostrado su utilidad para el diagnóstico in vivo de distintos tipos de parkinsonismos. La pérdida de terminales dopaminérgicas a nivel del estriado en algunos síndromes extrapiramidales que coincide con una reducción de la captación al DAT y que excede con la reducción fisiológica a edades avanzadas, es indicativa de una etiología degenerativa.

El desarrollo de pequeñas moléculas marcadas con <sup>99m</sup>Tc para imágenes de receptores se ha incrementado en los últimos años. Los derivados del tropano, incluida la cocaína, tienen una alta afinidad por los DAT. El desarrollo de [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 se basó en la formación de un complejo neutro y lipofílico (TcO(III)N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> core), capaz de penetrar la barrera hematoencefálica intacta y mostrar una alta captación en los blancos (**Figura 1**).

La preparación de [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 se lleva a cabo haciendo reaccionar el ligando con <sup>99m</sup>Tc-pertecnecciato de sodio en medio ácido, en presencia de SnCl<sub>2</sub> y glucoheptonato de sodio como transquelante, (en forma de un kit liofilizado).

El TRODAT-1 es poco soluble en agua por lo cual se aumenta su solubilidad en una solución de HCl en etanol.

El ligando tiene una tendencia a oxidarse en aire y formar una ligadura S-S disulfuro. Si bien al comienzo de las experiencias fraccionábamos el TRODAT-1, posteriormente fuimos usando y especialmente en la liofilización, todo el ligando que llegaba a nuestro laboratorio con el fin de evitar esta oxidación. Si el ligando no se disuelve convenientemente y se deja en stock se obtienen marcaciones inconsistentes. La marcación a través de un kit liofilizado, nos permite obtener un producto con una pureza radioquímica mayor del 90%.

En los ensayos previos al desarrollo del kit se estudió la influencia de la cantidad de TRODAT-1 en la pureza radioquímica (50 a 200 µg), no observándose diferencias en la misma. Por lo tanto minimizamos la cantidad de producto (77 µg) con el fin de no provocar ningún efecto farmacológico que pudiera existir. Además según los autores, el TRODAT-1 libre, sin marcar, con una lipofilicidad reducida debido a los dos grupos tioles libres, no podría pasar la barrera hematoencefálica y esta se convertiría en un mecanismo de purificación del material no marcado<sup>(8)</sup>.

Se usa cloruro de estaño para reducir el <sup>99m</sup>Tc el cual ha probado ser útil en la mayoría de los kits usados en Radiofarmacia, por lo cual está fuera de discusión. Con respecto al GHA se utiliza para estabilizar el estaño y como agente transquelante débil. Cuando se determina la pureza radioquímica con los distintos métodos, encontramos un pico de impureza consistente con el <sup>99m</sup>Tc glucoheptonato, ver **Figura 3**. Se varió la cantidad de GHA desde 0.32 mg hasta 10 mg y se obtuvo una PR que comenzó con 50% y que fue creciendo a medida que se incrementa la cantidad de glucoheptonato hasta llegar al valor máximo con una cantidad de 10 mg/vial. Este exceso de

GHA podría mejorar la solubilidad del ligando al igual que cuando se usa manitol<sup>(8)</sup>.

Para el caso del SnCl<sub>2</sub>, se realizaron diferentes ensayos con cantidades que van desde los 24 a los 78 µg SnCl<sub>2</sub>/vial, obteniéndose los mejores resultados para el agregado de 35 µg (**Figura 2**).

La eficiencia de formación del complejo marcado es muy sensible a la actividad específica de la solución de partida del <sup>99m</sup>Tc-pertecneiato. Por lo tanto es necesario mantener la concentración de <sup>99</sup>Tc tan baja como sea posible, para lo cual se debe usar un eluido de <sup>99m</sup>Tc recientemente obtenido, proveniente de un generador eluido frecuentemente (el período de interelución no debe ser superior a 24hs).

La determinación de la PR por medio del HPLC (**Figura 3**) mostró un perfil similar al de literatura, con 2 picos correspondientes al producto marcado, cuyos Rt eran muy cercanos y en ocasiones solapados<sup>(9)</sup>.

Se realizaron experiencias con varios métodos de elución para las placas de TLC y a su vez se usaron varias placas de TLC pero con resultados poco satisfactorios. Con relación a la cromatografía efectuada con papel y solución saturada de bicarbonato, hemos podido lograr una buena separación y cuantificación de las posibles impurezas del radiofármaco, para lograr determinar en forma rápida y efectiva la calidad del mismo previo a su aplicación.

El gráfico de PR del compuesto obtenida en las placas cromatográficas vs la pureza obtenida en la extracción líq-líq, muestra una muy buena concordancia y la regresión lineal (**Figura 4**) muestra que la recta que mejor se adapta a los puntos obtenidos posee una pendiente de 1.02 y un R<sup>2</sup> de 0.997. También se hicieron los gráficos de regresión lineal HPLC vs TLC en bicarbonato y HPLC vs membranas de poliamida, obteniéndose una buena concordancia con la cromatografía en bicarbonato no así en cambio con la matriz de poliamida. Por lo tanto las cromatografías que se usan en nuestro laboratorio para determinar la PR son: extracción líq-líq, Papel Whatman y HPLC. Dada la muy buena correlación obtenida entre la extracción líq-líq y la cromatografía en papel Whatman, estos sistemas podrán usarse en los Centros de Medicina Nuclear una vez marcado el producto y antes de ser inyectado al paciente. Se realizaron estudios en animales (biodistribuciones %DI/órgano) en comparación con los datos obtenidos por Choi et al<sup>(8)</sup> a 60 min post inyección (**Figura 5**). Se obtuvieron datos comparables que demuestran que el compuesto marcado se elimina por hígado y en menor proporción por riñón. La **Fi-**

**gura 6** muestra la comparación entre la distribución regional en cerebro (%DI/gr) de nuestros datos y los de literatura<sup>(8)</sup> también a 60 min post inyección, obteniéndose una relación de 2.2 para estriado/cerebelo.

### Conclusión

A través de la marcación de un kit liofilizado con <sup>99m</sup>Tc se puede obtener un producto ([<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1) útil para realizar imágenes de transportadores de dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson.

### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Postuma RB et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Movement Disorders*. 2015; 30: 1591-1599.
2. Garcia Solis D. Imagen de neurotransmisión dopaminérgica en los síndromes parkinsonianos. *Rev Esp Med Nuclear*. 2005; 24: 255-77.
3. Hank FK, Mei-Ping K and Seok Rye Ch. Radiopharmaceuticals for Single-Photon Emission Computed Tomography Brain Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2003; XXXIII: 2-13.
4. Zhu L, Phoessi K and Kung AF. PET/SPECT imaging agents for neurodegenerative diseases. *Chem.Soc.Rev*. 2014; 43: 6683-6691.
5. Meegalla SK et al. Synthesis and Characterization of Technetium-99m-labeled Tropanes as Dopamine Transporter-Imaging Agents. *J Med Chem*. 1997; 40: 9-17.
6. Kung HF. Development of Tc-99m labeled tropanes: TRODAT-1 as a dopamine transporter imaging agent. *N Med Biol*. 2001; 28: 505-508.
7. Shinto AS. et al. Correlative <sup>99m</sup>Tc-labeled Tropane derivative Single Photon Emission Computer Tomography and Clinical Assessment in the staging of Parkinson Disease. *World J Nucl Med*. 2014; 13: 178-183.
8. Choi SR, Kung MP, Plossl K, Meegalla S, Kung HF. An improved kit formulation of a Dopamine Transporter Imaging Agent. *Nucl Med Biol*. 1999; 26: 461-466.

9. Chen ZP, Wang SP, Tang J, Li Mm Liu CY, Xu XJ, Cao GX. Simplified method for determining radiochemical purity of  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1. *J. of Radioanalytical and Nucl Chem.* 2008; 277: 591-594
10. Korde A et al. Single vial freeze-dried TRODAT-1 kit: Preparation and demonstration of clinical efficacy of [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TRODAT-1 in Indian scenario. *Appl Rad Isot.* 2015; 96: 57-62.
11. Kung HF, Kung MP, Wey SP, Lin KS, Yen TCh. Clinical acceptance of a molecular imaging agent: a long march with [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TRODAT. *Nucl Med Biol.* 2007; 34: 787-789.
12. Verdera S, Leon A, Martirena J. TRODAT: marcación con  $^{99m}\text{Tc}$ , control y estudio de estabilidad. Abstracts XXII Congreso de ALASBIMN, Cartagena de Indias, Colombia 2009; 46: AJ45-5.
13. Leon A, Verdera S.  $^{99m}\text{Tc}$  TRODAT. *Avances en Radiofarmacia, ALASBIMN 2009.* 74-79.
14. Dresel S, Kung MP, Plossl K, Meegalla S, Kung MF. Pharmacological effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 to the central dopamine transporter in rat. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25: 31-39.

# Tumor Neuroendocrino de Páncreas

## Pancreatic Neuroendocrine Tumor



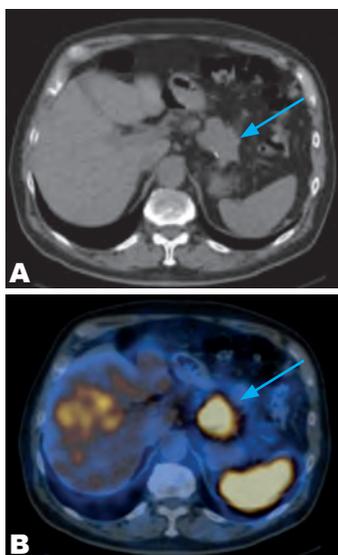
Benegas A

Centro de Medicina Nuclear y Molecular (CEMENER), Paraná; Entre Ríos.

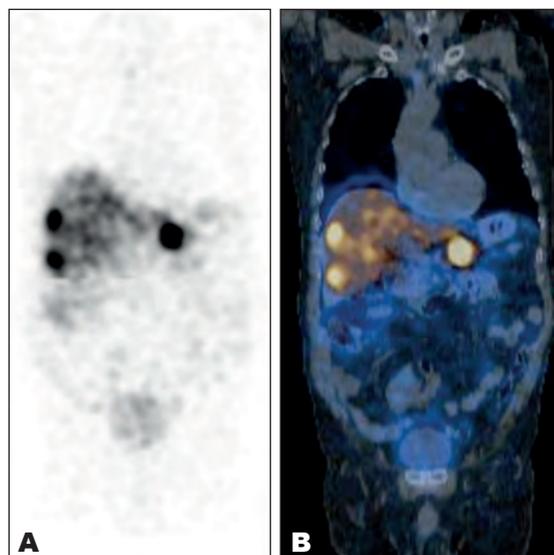
alejandro.benegas@cemener.org.ar



Paciente de 72 años de edad con diagnóstico reciente de Tumor Neuroendocrino de páncreas bien diferenciado remitido al servicio de Medicina Nuclear para estadificación inicial. Se realizó gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -Octreotide, con imágenes planares y fusionadas (obtenidas con equipo híbrido Discovery NM/CT 670 de 16 detectores), visualizándose lesión sólida en topografía del cuerpo y cola del páncreas con hipercaptación del radiotrazador (**Figura 1A y 1B**, flechas), asociado a múltiples lesiones hepáticas en lóbulo derecho en relación con secundarismo (**Figura 2A y 2B**).



**Figura 1.** Imágenes de tomografía computada (A) y fusión SPECT/CT (B).



**Figura 2.** Imágenes de SPECT (A) y fusión SPECT/CT (B).

**Nota:** No contamos con imágenes de otro método diagnóstico al momento del examen.

Entre las técnicas de medicina nuclear para visualizar tumores neuroendocrinos la gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -pentetreótido es la de uso más extendido en la actualidad. Se trata de un análogo radiomarcado de la somatostatina con afinidad para los receptores de membrana de dicha hormona. Estos receptores se encuentran sobreexpresados en las células de los tumores neuroendocrinos. Las imágenes fusionadas SPECT/CT proporcionan información anatómica adicional, aumentando el rédito diagnóstico.

# Nuevos Graduados de la Carrera de Especialización en Medicina Nuclear de la promoción 2015-2017.



VOL 8 Nº 2 Y 3 : 23-24  
MAYO - DICIEMBRE 2017

ARTÍCULO ESPECIAL

Velázquez Espeche, María del Huerto  
Subdirectora de la carrera

*Felicitaciones queridos alumnos, un grupo de estudiosos y entusiastas profesionales, que no dudo serán exitosos y excelentes Especialistas en Medicina Nuclear.*



1. Molina, Rodrigo
2. Romero, Romina
3. Casali, Dante
4. Alak, María del Carmen (DIRECTORA DE LA CARRERA)
5. Sosa, Miryam
6. Arceluz, María José
7. Cabrejas, Verónica
8. Velazquez Espeche, María del Huerto (SUBDIRECTORA)

## Carta de una alumna

Hoy culminan estos dos años de aprendizaje, de intercambio con gente muy valiosa, profesionales que con todo esmero dedicaron su tiempo y compartieron su saber, brindando lo mejor para formar una nueva camada de Médicos Nucleares.

A su vez, para cada uno de los 6 que hoy nos llamamos orgullosos Especialistas, empieza una nueva etapa en la que todas aquellas herramientas que nos entregaron serán puestas en práctica, con el fin de ser mejores profesionales y poder brindar una mejor asistencia a nuestros pacientes, que son, sin más, el objetivo central de nuestra formación.

Me llevo de estos dos años muchos conocimientos nuevos; pero también un círculo de personas en las que puedo apoyarme en mi quehacer profesional futuro, en quienes confiar. Me llevo amistades y recuerdos inolvidables.

Gracias a cada uno de los que fueron parte de ello.

Me tomo el atrevimiento de agradecer especialmente y con el corazón a quienes me enseñaron los valores fundamentales para que hoy llegue a ser lo que soy, Mariana Levi de Cabrejas y Raúl Cabrejas, mis padres; a quien es un pilar fundamental para mí, mi hermano mayor, Raúl Carlos Cabrejas; y mi familia nuclear que comprende y me apoya en mi formación.

Gracias.

**Verónica L. Cabrejas**



**Prof. Juan José Touya (h)**



Soroa V



Recordando a un grande Ríoplatense: el Prof. Juan José Touya (h)

Para los amigos y colegas que tuvimos el privilegio de estar con él algún tiempo fue y seguirá siendo el querido POCHO Touya.

Así expresaba sus preclaros pensamientos al recibir el nombramiento de Profesor AD-Honorem de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República Uruguay:

*“Viendo hacia dónde va la medicina, cuáles son las metas de la humanidad, viendo que para las próximas décadas de este siglo la meta de fisiólogos y científicos es entender como funciona el cerebro, y que para ello es necesario tener una sólida base en matemáticas, física cuántica y nanotecnología, propongo: que la universidad cree un programa multidisciplinario en el que estudiantes puedan en forma opcional aprender matemáticas superior, física cuántica, y nanotecnología para en un futuro cercano poder investigar fisiología y patología cerebral”.*

El Centro de Medicina Nuclear del Uruguay, en el Hospital de Clínicas, lo tiene como responsable de su creación que se originó por un trabajo científico programado en conjunto con su colega Fernando Muxí sobre la función hepática con radioisótopos (1962), llegando a Director del Centro en 1965.

Debo mencionar que desde 1969–1972 la Revista de Biología y Medicina Nuclear, en ese entonces Órgano Oficial de ALASBIMN, lo tuvo como Editor Jefe.

Fue Fundador de la Sociedad Uruguaya de Medicina Nuclear (SUBIMN) en Agosto 1965.

Residía en EEUU desde 1972; pasó por la Universidad de Vanderbilt y la de U.C. San Francisco, en Fresno, California, EEUU. Allí implementó el prestigioso *Preceptorship en SPECT*, aceptando a norteamericanos que aprendían la técnica de imágenes y su interpretación. Recibió a innumerables latinoamericanos, transmitiendo sus conocimientos con la apertura de los grandes y con la firmeza que lo caracterizaba.

Lo cierto es que el tiempo que estuve, lo admiré por su saber, aprendí a quererlo, tal, que no quería dejar el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital St. Agnes de Fresno, donde Pocho era el Jefe.

Vale como anécdota que había un enorme frasco en el Servicio, que se llenaba con monedas, de los que cometíamos errores, para vaciarlo comprando pizza para el servicio. Yo debo haber alimentado al plantel algún mes.

Entró en nuestro recuerdo el 31 de Julio del 2017, en la ciudad de Menlo Park, en California, EEUU.

La pérdida para sus familiares es grande. Mi pesar, por no contar con sus consejos, a los que recurrí a menudo y no solo a nivel profesional, no lo es menos.

Disculpame Pocho por no hacer una mejor reseña de tus logros y de tu carácter, quise despedirte con este mínimo adiós.



## Dr. Osvaldo Degrossi



San Martín AJ



Se me encargó, escribir un obituario sobre el Dr. Osvaldo Degrossi, para publicar en la revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear. Nunca pensé en el arduo trabajo que tenía por delante. No quería reflejar lo clásico, dígame condolencias, saludos, pérdidas, adjetivos varios etc.

¿Pero qué puedo decir?

Lo conocí hace muchos años, cuando yo ingresaba en la especialidad y me hice miembro de la entidad por intermedio del Dr. Fermepin; lo vi, en ese entonces, en su madurez, con pipa, más delgado y con más cabellera. Enseguida me asombró su locuacidad simpática, su capacidad de explicar y de discutir los casos y de proponer siempre posturas distintas.

A través del tiempo fui más cercano a él, en distintos congresos, clases, ateneos, incluso acompañándolo en un curso de capacitación de Carcinoma Diferenciado de Tiroides en un momento muy difícil de mi vida y últimamente en el vídeo conmemorativo de los cincuenta años de la Asociación, junto al resto de los socios fundadores.

¿Cual es el resumen de su vida profesional? Honestidad, capacidad de trabajo y de lectura, que no es poco, hasta los últimos años de su vida con la publicación de su último libro.

Quizás un término antiguo lo resume, fue el patriarca de la Medicina Nuclear, con más amigos que enemigos, con muchos más conocimientos que desconocimientos.

Debemos recordarlo, por lo menos yo, con un sabor agradable que perdurará para siempre, que persiste mas allá de lo físico y ojalá que los futuros médicos sepan al leer su nombre que fue un profesional con extrema solvencia en la especialidad.

Creo que todos y hablo sin equivocarme, que todos los que te conocimos te vamos a recordar en las reuniones científicas en que se proponga el debate, es lo mínimo que podemos hacer para despedir a un grande.

Un gran saludo y condolencias a tus seres queridos, muy seguro de que estarán orgullosos de portar tu apellido.

# 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 AAB-YMN. 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 Anatómicos, 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 solicitud 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 Anatómicos, 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 anatómicos 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

