



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO



FACULTAD DE CIENCIAS

CINÉTICA DEL GA-67 EN RATONES QUE
NO PRESENTAN CAPTACIÓN NORMAL

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
FÍSICA

PRESENTA:

María Ixel Contreras Fuentes

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. en C. Eugenio Torres García

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2018



Dedicado a

Mi familia y todas aquellas personas que me han tendido la mano en este duro andar.

La mariposa recordará por siempre que fue gusano. – Mario Benedetti

Agradecimientos

- *Al Dr. Eugenio Torres García por darnos la oportunidad de crecer profesionalmente a una servidora y compañeros.*
- *Al Hospital Oncológico ISSEMYM por permitirme trabajar en sus instalaciones.*
- *Al Dr. Rigoberto Oros Pantoja por la ayuda brindada en mis trabajos de experimentación.*
- *Al Dr. Federico García-Santibáñez Sánchez por su apoyo en este trabajo y sus cátedras en las que comparte sus conocimientos.*

Índice general

Lista De Abreviaciones	VIII
Resumen	1
1. Introducción	2
1.1. Justificación	2
1.2. Hipótesis	3
1.3. Objetivo general	3
1.4. Objetivos específicos	3
2. Marco Teórico	4
2.1. Radiactividad	4
2.2. Decaimiento radiactivo	5
2.3. Detección de radiación	10
2.4. Radiofármacos	11
2.5. Galio (Ga)	16
2.6. El citrato de Galio-67	18
2.7. Esquema MIRD	22
2.8. Selección de una prueba estadística	29
3. Metodología	30
3.1. Ratones CD1 con cinética ultrarrápida	30
3.2. Datos de actividad en órganos de interés	32
3.3. Modelo Biocinético	34
3.4. Modelo estadístico	35
3.5. Dosimetría	36
4. Resultados y Análisis	37
4.1. Observaciones generacionales de ratones con cinética ultrarrápida.	37
4.2. Registro de datos actividades de órganos de interés	37
4.3. Modelo biocinético de ratones control y prueba estadística de Kruskal-Wallis	38
4.4. Registro de datos dosimétricos.	42
4.5. Resultados de medición en cajas metabólicas	43
5. Discusión	44
6. Conclusiones	45

Índice de figuras

2.1. Dispersión Compton.	9
2.2. Efecto Fotoeléctrico	9
2.3. Contador de pozo	10
2.4. Estructura química Citrato Ga-67	18
2.5. Producción y esquema de decaimiento del citrato de Ga-67	19
2.6. El esquema de Ga-67.	20
2.7. Fases de distribución de un radiofármaco.	25
3.1. Crianza de ratones CD-1	30
3.2. Administración del citrato de Galio-67 por vía intraperitoneal.	31
3.3. Contador de pozo atomlab 100 biodex.	31
3.4. Ratones CD-1.	32
3.5. Bazo, corazón, hígado, pulmón, riñones y timo.	32
3.6. Balanza digital gramera y tubos eppendorf.	33
3.7. Campana de plomo	33
3.8. Cajas metabólicas.	34
3.9. Imágenes de simulación SMC con el código PENELOPE.	36

Índice de tablas

Tabla 1: Características radiofármaco ideal	13
Tabla 2: Características en los radiofármacos diagnósticos y terapéuticos	14
Tabla 3: Características generales del Galio	17
Tabla 4: Isótopos más estables del Galio	17
Tabla 5: Datos principales de las emisiones de radiación	19
Tabla 6: Decaimiento físico; Galio Ga-67, vida-media 78,26 Horas	20
Tabla 7: Dosis recomendadas	21
Tabla 8: Distribución de Chi-cuadrado	35
Tabla 9. Valores S calculados con SMC con el código PENELOPE	36
Tabla10. Registro de actividades en μCi	37
Tabla11. Análisis estadístico de aceptación de datos	38
Tabla 12. Ecuaciones ajustadas del modelo biocinético de ratones con estrés y R^2	42
Tabla 13. Dosimetría de ratones control	43
Tabla 14: Depuración del citrato de galio-67 en la orina de los ratones	43

Índice de gráficas

Gráfica 1: Función ajustada al corazón en ratones control	39
Gráfica 2: Función ajustada del bazo en ratones control	39
Gráfica 3: Función ajustada del hígado en ratones control	40
Gráfica 4: Función ajustada de los riñones en ratones control	40
Gráfica 5: Función ajustada del timo en ratones control	41
Gráfica 6: Función ajustada de los pulmones en ratones control	41
Gráfica 7: Función ajustada de la sangre en ratones control	42

Lista de abreviaciones

μCi.	microcurio unidad de radiactividad 10^{-6} Ci.
Bq.	Becquerelio mide la actividad radiactiva $1 \text{ Bq} = 2,703 \cdot 10^{-11}$ Ci.
Ci.	Becquerelio Curio unidad de radiactividad $1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10}$ Bq.
EudraCT.	Autoridades reguladoras de medicamentos de la Unión Europea.
eV.	Variación de energía cinética que experimenta un electrón al moverse.
Gy.	Gray 100 rad , mide la dosis absorbida de radiaciones ionizantes.
keV.	Electronvoltio (símbolo eV) 10^3 eV
mCi.	milicurio 10^{-3} Ci
MeV.	Megaelectronvoltio $10^3 \text{ keV} = 10^6 \text{ eV}$
MIRD.	Comité de dosis de radiación interna médica
PET.	Tomografía de emisión de positrones.
SPECT.	Tomografía computarizada por emisión de fotón único.
Sv.	Sievert equivalente a un julio entre kilogramo (J Kg^{-1}). $1 \text{ Sv} = 1 \text{ Gy}$

Resumen

El término radiación describe un proceso por el cual la energía producida en una reacción atómica es liberada y transferida a distancia. Las radiaciones se clasifican en ionizantes y no ionizantes dependiendo de su energía para producir iones a partir de los átomos con los que interactúan. Las radiaciones ionizantes pueden ser: radiación electromagnética (rayos x y gamma). La radiación gamma se emite desde el núcleo del átomo radiactivo durante su decaimiento hacia átomos más estables. Este decaimiento puede ir acompañado además por la emisión de rayos x y partículas.

Un radioisótopo es un átomo radiactivo que decae por emisión de partículas radiactivas α, β, γ llegando a un estado estable. El empleo de radioisótopos en medicina, permite tener información sobre el estado y funcionamiento de diferentes tejidos y órganos. Los radioisótopos más usados en aplicaciones diagnósticas, además del Tecnecio metaestable-99, son el Yodo-131, el Galio-67 y el Talio-201. Tras la incorporación al organismo de material radiactivo, hay un período de tiempo durante el cual y a tasa variable, este material está irradiando los tejidos corporales vecinos. Su distribución espacial y temporal está regida por la vía de entrada, la forma fisicoquímica y el comportamiento metabólico del radionucleido y del compuesto transportador. El citrato de Galio-67 tiene una vida media física de 78 horas (3.26 días) y decae por captura de electrones emitiendo rayos gamma.

En el presente trabajo se estudió la cinética del citrato de Galio-67 (radionúclido empleado para la detección de sitios de inflamación e infección) de un grupo control de ratones CD-1 que presentaba una depuración ultra rápida. Por lo anterior se criaron y alimentaron 25 ratones macho CD-1 y 5 hembras CD-1. Entre las 10 y 11 semanas, se les administró el radiofármaco citrato de Galio-67 por vía intraperitoneal, con un promedio de $380.24 \pm 49.35 \mu\text{Ci}$. por ratón. Los ratones que no presentaron captación a las 12 horas fueron sometidos nuevamente al radiofármaco y la depuración de este se cuantificó en un contador de pozo a las 2, 4, 6 y 8 horas. Los datos fueron registrados y procesados para construir el modelo biocinético de depuración ultra rápida.

El radiofármaco (sustancia química con contenido de un átomo radiactivo dentro de su estructura) fue evaluado en: Crías de hembra no captadora de citrato de Galio-67 y macho no sometido ni una vez al radiofármaco, crías de hembra no sometida ni una vez al radiofármaco y macho no captador de citrato de Galio-67, crías de hembra y macho no captador de citrato Galio-67, crías de hembras y machos no sometidos ni una vez al radiofármaco. Con los resultados obtenidos se concluye que la radiofarmacocinética en ratones que presentan rápida depuración se encuentra en las primeras 12 horas a diferencia de las 48 horas en ratones con cinética normal.

Capítulo 1

Introducción

La medicina nuclear se define como la rama de la medicina que emplea los isótopos radiactivos, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas de los componentes del núcleo atómico y técnicas biofísicas afines, para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médica. Las aplicaciones clínicas de los radiofármacos abarcan muchas especialidades médicas [1].

Los radiofármacos de diagnóstico como el citrato de Ga-67, sirven para realizar un estudio fisiológico del órgano. Están compuestos por un radionúclido emisor de radiación gamma procedente del núcleo del átomo, el cual se une a un ligante formando un complejo estable que a su vez se une a una molécula cuyo comportamiento biológico dentro del organismo es el adecuado para el estudio.

Los radiofármacos de diagnóstico utilizan emisiones de rayos gamma con una energía entre 0.1 y 0.2 MeV que permiten su detección externa por instrumentos nucleares externos.

El modelo de distribución de la radiación en el órgano sobre el sistema, tiene un tiempo determinado, en la medicina nuclear, se hace la evaluación del diagnóstico en función del sistema fisiológico [2].

La cinética nos delimitara esencialmente, al estudio de la trayectoria en función del tiempo, para obtener una serie de medidas de concentración del radionúclido en diferentes tejidos, que al graficar en función del tiempo nos resultara en curvas de actividad-tiempo características de un modelo farmacocinético.

1.1. Justificación

Esta investigación tiene como objetivo principal el generar y reportar datos sobre la experimentación de la biodistribución del radiofármaco citrato de Ga-67, debido a la escasa existencia de información en la bibliografía acerca de la cinética ultrarrápida y no captación en animales de experimentación.

Aplicando la metodología de los radiotrazadores, puede obtenerse una serie de medidas de concentración del radionúclido en los diferentes tejidos y graficarlas en función del tiempo postadministración. Las curvas resultantes de actividad-tiempo pueden ser caracterizadas como un modelo farmacocinético empírico, puesto que es una descripción matemática de la distribución del radionúclido incorporado. Este método tiene su mayor aplicación en el desarrollo de nuevos radiofármacos específicamente durante su evaluación biológica en animales de experimentación como ratones o ratas.

El área bajo la curva actividad vs tiempo puede ser evaluada por métodos de integración numérica simples y obtener la actividad acumulada. Es importante tomar suficientes muestras de la distribución y la retención del radiofármaco durante el transcurso del estudio. Por tanto, debe tenerse presente los siguientes criterios:

Colectar los picos de captación rápida y la fase de eliminación rápida, realizar el estudio cubriendo al menos un lapso de tiempo de tres vidas medias efectivas del radiofármaco, colectar al menos dos datos por tiempo, contar 100 % de actividad todo el tiempo, contar las principales vías de excreción (orina, heces, exhalación, etc.). Es deseable tener un conocimiento de la cinética esperada del radiofármaco para realizar un buen diseño del estudio. Si la cinética es ultrarrápida no se obtiene información acerca del caso patológico bajo estudio [3].

1.2. Hipótesis

La radiofarmacocinética en ratones que presentan rápida depuración se encuentra en las primeras 24 horas a diferencia de las 48 horas en ratones con cinética normal.

1.3. Objetivo general

Determinar el modelo biocinético en ratones que presentan una depuración del ga-67 ultrarrápida.

1.4. Objetivos específicos

- Reproducir, criar y reunir un grupo de ratones CD-1 que por el criterio de exclusión después de las 12 horas no presentan actividad.
- Realizar un modelo biocinético de depuración rápida.

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Radiactividad

Definición de radiactividad

La radiactividad es la emisión de partículas o radiación electromagnética de núcleos de átomos inestables. Hoy en día se conocen 112 elementos químicos, entre los existentes en la naturaleza y los generados experimentalmente.

Algunos elementos tienen su núcleo inestable, debido a las interacciones entre los nucleones para alcanzar el equilibrio, han de desintegrarse, es decir, emitir materia o energía hasta alcanzar el equilibrio nuclear. A este fenómeno, natural, se le denomina radiactividad y a los isótopos, cuyo núcleo está desequilibrado, se los denomina radioisótopos. La radiactividad es, por tanto, un fenómeno físico por el cual, los radioisótopos emiten materia o energía hasta convertirse en un isótopo estable, es decir, hasta que su estructura nuclear ha alcanzado una situación de equilibrio. Existen 274 isótopos estables en la naturaleza, y casi 3.000 radiactivos.

La desintegración radiactiva consiste en la emisión de radiaciones, que pueden ser de tres tipos: radiación alfa que es particular en núcleos de Helio-4, beta electrones y gamma radiación electromagnética.

La radiactividad se ha venido midiendo en Curios, unidad que corresponde, aproximadamente, a la actividad de un gramo de Ra^{226} equivalente a 3.7×10^{10} dps (desintegraciones por segundo) Actualmente se utiliza la correspondiente al Sistema Internacional (SI), el Bq (Bequerelio), que es una dps [4].

Emisión gamma

La emisión gamma no es más que una de las formas que tiene un núcleo excitado para ceder energía y tender al estado fundamental. Esta energía fotónica se encuentra, generalmente, entre 1 KeV y 1 MeV [5].

Captura electrónica (ECD)

Un núclido rico en protones decae para disminuir el exceso de carga nuclear positiva y usualmente ocurre cuando su energía de transición es menor a 1.02 MeV.

En este tipo de decaimiento un electrón del orbital interior es capturado transformando un protón en un neutrón y emitiendo un neutrino, por lo que el número atómico del núclido padre es reducido en uno:



Después un electrón de una capa más externa ocupa el lugar del electrón capturado y la energía perdida es emitida como un rayo X que es característico del núclido hijo [6].

Concepto de actividad

La actividad (A) de un radionucleído se define como el promedio de las transformaciones nucleares que ocurren en una cantidad de partículas en un tiempo dado.

$$A = \frac{dN}{dt} = \lambda N \dots \dots \dots (1)$$

Donde λ es la vida media del isótopo.

La actividad es medida en Becquerel (Bq), (1 Bq representa 1 desintegración por segundo). Debido a que esto es una cantidad muy pequeña se utiliza el kilo 10^3 , mega 10^6 o giga 10^9 Bq [7].

2.2. Decaimiento radiactivo

La estabilidad de un núclido es gobernada por el arreglo estructural y la energía de enlace de sus nucleones. Un criterio de estabilidad es la relación neutrón a protón (N/Z) de los núclidos estables, cuando tal valor es muy alto o muy bajo respecto al de referencia los núcleos son inestables y se ajustan a sí mismos ya sea expulsando porciones de su núcleo o emitiendo energía en forma de fotones (rayos gamma) para alcanzar la N/Z del núclido estable posible más cercano, este proceso se denomina decaimiento o desintegración radiactiva [6]. Los radionúclidos pueden decaer por alguno o por una combinación de los siguientes seis procesos:

- **Fisión espontánea**
- **Decaimiento alfa (α)**
- **Decaimiento beta negativo (β^-)**
- **Decaimiento beta positivo (β^+)**
- **Captura electrónica (ECD)**
- **Transición isomérica (IT)**

Leyes de la desintegración radiactiva

Los procesos de desintegración nuclear son estadísticos. (La desintegración de todos los núcleos de una cierta masa no se suceden a intervalos iguales de tiempo), obedecen a leyes estadísticas. En base a esto podemos determinar la velocidad a la que ocurre un proceso de decaimiento en una muestra radioactiva, la cual es proporcional al número de núcleos radioactivos presentes. Si N es la cantidad de núcleos radioactivos presentes en la muestra en algún instante, entonces la razón de cambio de N es:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda * N$$

(λ probabilidad de que un núcleo decaiga en un instante de tiempo.)

Resolviendo la ecuación (1) obtenemos la Ley general de desintegración radioactiva:

$$\frac{N - N_0}{t - t_0} = \frac{\Delta N}{\Delta t} \text{ velocidad de desintegración}$$

Esta velocidad es proporcional al número de núcleos existentes

$$\frac{\Delta N}{\Delta t} = -\lambda dt$$

Reordenando la ecuación y considerando intervalos de tiempo infinitesimales, los incrementos pasan a diferenciales:

$$\frac{\Delta N}{N} = -\lambda \Delta t \longrightarrow \frac{dN}{N} = -\lambda dt$$

Si queremos conocer el número de núcleos (N) que quedan después de un tiempo (t), siendo N_0 el número de núcleos al principio, debemos integrar

$$\int \frac{dN}{N} = \int -\lambda dt$$

$$\ln \frac{N}{N_0} = -\lambda t$$

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

$$N(t) = N_0 * e^{-\lambda t} \dots\dots\dots (2)$$

(N_0 , Número de átomos presentes para $t=0$)

La ecuación (2) muestra que el número de núcleos radioactivos decrece exponencialmente en la muestra. Definimos el período de semi-desintegración, T , como el tiempo necesario para que decaiga la mitad de un número dado de núcleos radioactivos.

Partiendo de la ecuación (2), para un $N = \frac{N_0}{2}$ y despejando t, obtenemos:

$$T = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

Y el tiempo de vida promedio τ , es el promedio del tiempo de vida de todos los núcleos radioactivos en una muestra. Se define como:

$$\tau = \frac{1}{\lambda} \dots \dots \dots (3)$$

En lugar de referirnos al número de núcleos presentes en la muestra, es habitual referirse a la Actividad, que se define como el número de núcleos que se desintegran en la unidad de tiempo, es decir, es la tasa de desintegración de una muestra.

Derivando la ecuación (2) respecto al tiempo obtenemos que:

$$A = \frac{dN}{dt} = -\lambda * N = \lambda * N_0 * e^{-\lambda t}$$

$$A(t) = A_0 * e^{-\lambda t} \dots \dots \dots (4)$$

Donde $A_0 = \lambda N_0$ es la actividad para t=0. Como vemos, la actividad también presenta un decaimiento exponencial respecto al tiempo.

Periodo de semidesintegración o periodo de semivida ($T_{1/2}$)

Es el tiempo que tiene que transcurrir para que el número de átomos radiactivos de una muestra determinada baje a la mitad. Apliquemos esta definición en la ley de desintegración radiactiva:

$$\frac{N_0}{2} = N_0 e^{-\lambda T_{1/2}}$$

$$\frac{1}{2} = e^{-\lambda T_{1/2}}$$

$$\ln \frac{1}{2} = -\lambda T_{1/2} \ln e$$

$$-0,693 = -\lambda T_{1/2}$$

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda} = \frac{\ln 2}{\lambda} \dots \dots \dots (5)$$

Vida media (τ)

Es el promedio de vida o tiempo que, por término medio, tarda un núcleo en desintegrarse. Es la inversa de la constante de desintegración:

$$\tau = \frac{1}{\lambda} = \frac{T_{\frac{1}{2}}}{\ln 2} \dots\dots\dots (6)$$

[8].

Interacción de la radiación ionizante con la materia

La interacción con la materia se puede dar por efecto fotoeléctrico y por dispersión Compton, tomando en cuenta las radiaciones electromagnéticas como partículas. La cantidad de energía transportada por tal paquete de energía o fotón está dada por:

$$E = h\nu \dots\dots\dots (7)$$

Donde,

- E= Energía del fotón (joules)
- h= Constante de Plank ($h= 6.63 \times 10^{-34} J.s$)
- ν = Frecuencia (ciclos/segundo)

Y tomando la ecuación de la energía propagada con la velocidad de la luz:

$$c = \nu\lambda \dots\dots\dots (8)$$

Donde,

- c = Velocidad de la luz (m/s)
- ν = frecuencia (ciclos/segundo)
- λ =longitud de onda (m)

Relacionando la ec. 8 y 9:

$$E = \frac{hc}{\lambda} \dots\dots\dots (9)$$

Procesos de interacción

Los fotones interactúan inelásticamente con los electrones en la materia mediante los procesos de dispersión Compton y efecto fotoeléctrico para la energía de 184 keV [9].

Dispersión Compton

La dispersión Compton es una colisión elástica entre un fotón y un electrón libre; ocurre a energías mayores de 25 keV para tejidos suaves, aire, hueso. El fotón incidente interactúa con un electrón de la capa externa, la enorme diferencia de energía entre el fotón incidente y el electrón de la capa externa resulta de la transferencia de sólo una parte de la energía del fotón al electrón. Puesto que el fotón no transfiere toda su energía al electrón, éste debe ser dispersado con una energía menor que la del fotón incidente. Únicamente la diferencia de energía entre el fotón incidente y el fotón dispersado es transferida al electrón libre.

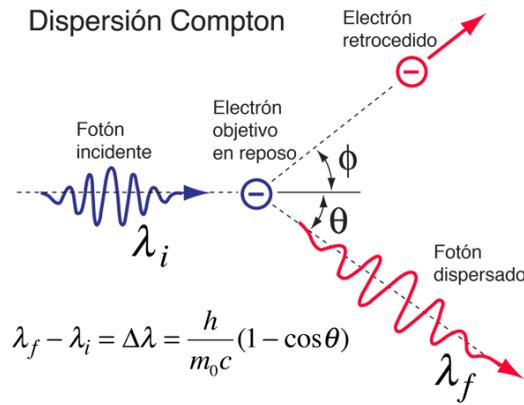


Figura 2.1: Dispersión Compton.

Efecto Fotoeléctrico

El proceso de absorción fotoeléctrica ocurre a energías entre 20 y 80 keV para tejidos blandos, aire y hueso. Para que esta interacción ocurra el fotón incidente debe tener una energía mayor que la energía de enlace del electrón. El fotón incidente interactúa con un electrón de las capas internas (más del 80 % de las interacciones son con electrones de la capa K). El electrón de la capa interna absorbe toda la energía del fotón “desapareciendo el fotón” y expulsando el electrón con un exceso de energía cinética. El fotoelectrón expulsado viajará 1-2 mm a través de la materia creando a su paso pares de iones de otros átomos hasta ceder toda su energía; el fotoelectrón ya en reposo es incorporado a un ion positivo, mientras tanto el átomo blanco original ha quedado con una vacancia en su capa interna; por lo que un electrón de las capas externas rápidamente ocupará la vacancia dejando a su vez una vacancia en su capa correspondiente y emitiendo su exceso de energía en forma de un fotón característico (rayo X característico) [10].

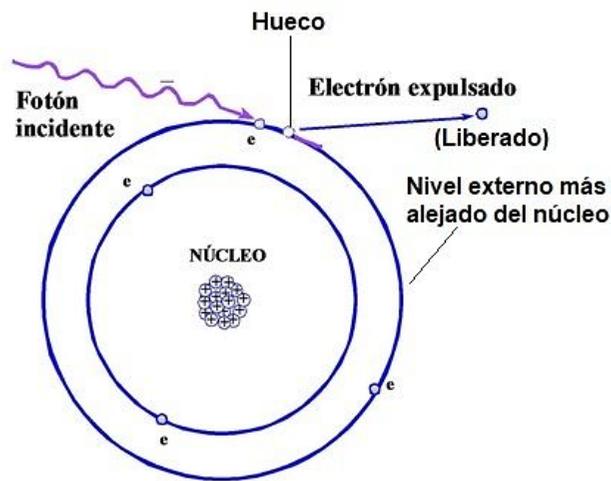


Figura 2.2: Efecto Fotoeléctrico

2.3. Detección de radiación

Cámara gamma

La gamma-cámara, como su nombre indica, es capaz de detectar emisión gamma. Las imágenes que se obtienen pueden ser imágenes planares (imágenes 2D) si la gamma-cámara se sitúa en una sola posición angular, o imágenes tomográficas (en 3D) si la gamma-cámara realiza un barrido alrededor del paciente. (C. Lovera Fernández. Nociones Básicas para entender la M.N.). Mediante esta técnica se obtienen imágenes funcionales, previa administración al paciente de determinados compuestos biológicamente activos, conocidos como radiofármacos que se obtienen a partir de moléculas marcadas como isótopos emisores de radiación gamma (γ) [5].

Contador de pozo

Consta de un cristal de centelleo provisto de un orificio a lo largo del eje del cilindro que permite introducir viales con muestras radiactivas y medirlas en una geometría casi envolvente, con lo cual aumenta el rendimiento de la medición [11].

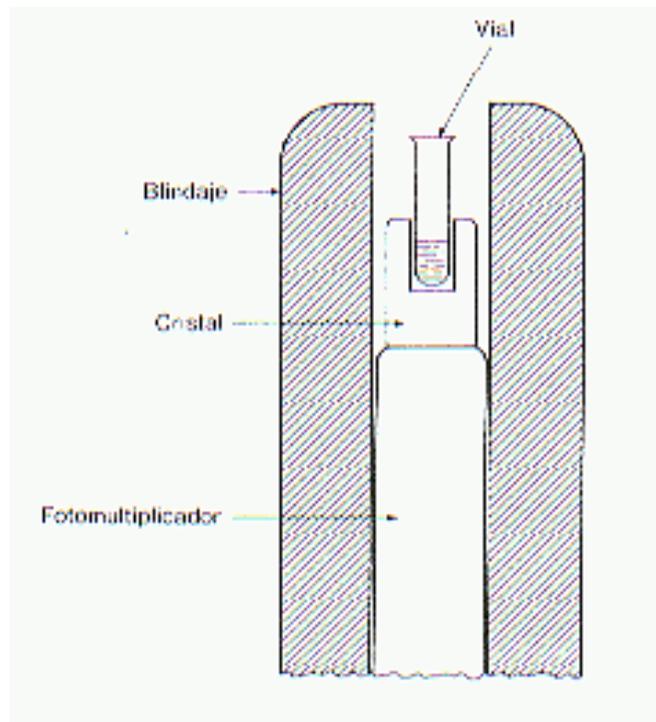


Figura 2.3: Contador de pozo

2.4. Radiofármacos

Definición

Un radiofármaco es toda sustancia química conteniendo un átomo radiactivo dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación, puede ser administrado en humanos con fines diagnósticos y/o terapéuticos.

Los radiofármacos poseen algunas características únicas. A diferencia de los fármacos tradicionales, son subfarmacológicos y no producen efectos fisiológicos en el cuerpo debido a que se administran sólo en cantidades traza. Esto también significa que su riesgo de toxicidad química es esencialmente nulo; sin embargo, poseen un riesgo inherente a la radiación, y esto limita la cantidad en que pueden ser administrados [6].

Radiofármacos Clínicos

Los trazadores radiactivos de uso in vivo, es decir, los radiofármacos, se van a utilizar normalmente en Medicina Nuclear con tres fines diferentes:

- Exploraciones diagnósticas por la imagen.
- Exploraciones diagnósticas sin imagen.
- Radioterapia metabólica.

Características de los radiofármacos de diagnóstico

Desde el punto de vista estructural los radiofármacos son compuestos que poseen en su constitución algún componente radiactivo. No obstante la estructura química puede ser muy diversa, ya que hay radiofármacos que son átomos radiactivos simples (gases nobles radiactivos), moléculas inorgánicas (cloruro de Tl-201, citrato de Ga-67) y moléculas más complejas (complexonas, derivados de albúmina, anticuerpos monoclonales específicos) marcadas con diversos radionúclidos (In-111, I-131, Tc-99), e incluso células sanguíneas (eritrocitos, plaquetas) marcadas con radionúclidos.

Los radiofármacos se van a emplear siempre en el interior, por lo que su utilización solo puede justificarse por la obtención de un beneficio neto que compense el riesgo que pueda entrañar el empleo del trazador radiactivo por pequeño que este sea, se necesita un adecuado balance riesgo/beneficio.

Para que el balance esté decantado en el sentido de la obtención neta de un beneficio es necesario que el radiofármaco reúna una serie de características que hagan su empleo seguro y eficaz; estas características son:

- **Inercia metabólica:** En los radiofármacos lo que se persigue es que la molécula sea inerte, sin que ejerza ninguna acción farmacológica ni se integre en ninguna ruta metabólica, sino que tras una fijación temporal en el órgano se elimine lo más rápidamente posible. Además, normalmente se administra a concentraciones extremadamente bajas, mucho más bajas que las concentraciones que podrían ejercer alguna acción farmacológica. Los radiofármacos se consideran “microdosis” que de acuerdo a la normativa europea (EUDRACT) deben ser dosis menores a $100 \mu\text{g}$ y $\leq 1/100$ de la dosis con efecto farmacológico.
- **Afinidad por el órgano:** Los radiofármacos empleados tienen una afinidad por un determinado órgano, que puede ser un determinado tejido (tejido hepático, hueso) un órgano (corazón, hígado), o una función celular concreta (captación de yodo por el tiroides, por ejemplo), de forma que tienden a acumularse permitiendo la exploración o el tratamiento que se persigue. La afinidad del radiofármaco por su órgano debe ser lo más alta posible, tanto en exploraciones diagnósticas como en aplicaciones terapéuticas; esto se traducirá en una mejor definición de la exploración o del tratamiento, por lo que disminuye el fondo y la irradiación de otros tejidos.
- **Vida media efectiva corta:** La vida media efectiva $T_E/2$ es la resultante de la vida media física del radionúclido del radiofármaco $T_F/2$ o periodo de semidesintegración) y de la vida media biológica del preparado ($T_B/2$ o tiempo en el que se elimina la mitad del compuesto administrado). La vida media efectiva resultante es inferior a la vida media física y a la vida media biológica. Así, para evitar una irradiación alta del paciente durante una exploración diagnóstica, se procurará que el radionúclido tenga un periodo de semidesintegración corto y que el compuesto se elimine pronto.
- **Emisión radiactiva adecuada:** Los radionúclidos emisores de partículas α no se emplean nunca para marcar radiofármacos por el alto poder ionizante de estas partículas y por ser muy poco penetrantes, los emisores β tampoco se utilizan por ser también muy ionizantes, aunque se emplean en radiofármacos de utilización terapéutica, y en exploraciones diagnósticas se emplean algunos emisores de positrones β^+ de semiperiodo muy corto. El radionúclido que se prefieren en exploraciones diagnósticas son los emisores de radiación γ por ser esta una radiación electromagnética sin masa, muy penetrante y poco ionizante, es decir, poco agresiva. Por lo tanto, el radiofármaco ideal de uso diagnóstico será el que no tenga ninguna acción farmacológica, con una gran afinidad por el órgano, con una vida media efectiva corta, fácilmente asequible, y marcado con un radionúclido emisor de radiación γ con un fotopico entre 100 y 300 KeV [12].

Características radiofármaco ideal

Rápida delineación del foco y extensión de la enfermedad infecciosa.
Acumulación fisiológica no significativa en la sangre, el hígado, el bazo, el tracto intestinal, los riñones, los huesos, la medula ósea y los músculos.
Rápido aclaramiento sanguíneo, rápida acumulación en la zona afectada.
Relación lesión/fondo.
Alta especificidad (discriminación entre infección e inflamación estéril)
Ausencia de toxicidad y de respuesta inmune.
Baja dosis de radiación.
Amplia disponibilidad del radionúclido.
Costos relativamente bajos, preparación sencilla y reproducible.

Tabla 1. Características radiofármaco ideal.

No existe un radiofármaco que pueda ser útil para todas las indicaciones clínicas. La elección del mismo está basada sobre la experiencia preclínica y la situación clínica teniendo en cuenta el mecanismo fisiopatológico de cada enfermedad [13].

Clasificación

De acuerdo al criterio de diseño:

- **Radiofármacos de primera generación**

En la primera generación, simplemente se radiomarcaban compuestos químicos que pudieran ser captados en un órgano determinado sin un receptor específico o se administraban radiopartículas que fueran captadas explotando procesos fisiológicos normales en el cuerpo.

- **Radiofármacos de segunda generación**

Resultado del desarrollo de compuestos de coordinación bien caracterizados, donde un metal se une a un ligante en una geometría bien definida, La biodistribución de estos complejos era determinada por sus propiedades fisicoquímicas tales como carga, peso molecular, geometría espacial y lipofilia.

- **Radiofármacos de tercera generación**

Son únicos en su capacidad para detectar in vivo sitios bioquímicos tales como receptores y enzimas, están compuestos de tres partes: el radionúclido, el agente quelante bifuncional (BFCA) y el fragmento bioactivo que puede ser una proteína, un fragmento proteico, un péptido, DNA o sus análogos, RNA y oligonucleótidos antisentido. El BFCA se encuentra localizado entre el radionúclido y el fragmento bioactivo, de tal forma que este último sirva como un portador del radionúclido al sitio receptor de la célula o molécula blanco.

De acuerdo a su aplicación:

- **Radiofármacos de diagnóstico**

Se dirigen selectivamente a un órgano de interés (agentes de imagen) o se incorporan a un proceso metabólico o fisiológico del organismo (agentes de función *in vivo*). Debido a que el radionúclido es un emisor gamma o de positrones, se pueden obtener imágenes estáticas o dinámicas externas a través de equipos de Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único (SPECT) y Tomografía de Emisión de Positrones (PET). Los radionúclidos que emiten partículas son menos deseables para esta aplicación, por lo que deberían decaer por captura electrónica o por transición isomérica sin ninguna conversión interna.

- **Radiofármacos terapéuticos**

Deben acumularse selectivamente en el tejido u órgano en cuestión, donde las radiaciones emitidas destruyan de manera total o parcial el tejido circundante excesivo e impidiendo la formación de tejido nuevo.

Características	Tipo de radiofármaco	
	Diagnósticos	Terapéuticos
Radionuclídicas	Emisiones penetrantes (rayos γ o rayos χ de alta energía), con la energía adecuada entre 0.1 y 0.2 MeV.	Emisión de radiación no penetrante: α , β^- y β^+ (con energía máxima entre 1 y 2 MeV), conversión interna, electrones Auger, rayos χ o rayos γ de baja energía.
Radioquímicas	Tener una forma química estable <i>in vitro</i> y estabilidad constante <i>in vivo</i> , así como el mínimo de acarreador libre.	
Distribución <i>in vivo</i>	Debe ser tal que después de su administración siga una cinética simple e interpretable cuantitativamente. La velocidad de acumulación del radiofármaco y su depuración del tejido u órgano debe reflejar los procesos fisiológicos, fisiopatológicos y bioquímicos.	
Ejemplos	^{67}Ga , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I , ^{131}I , ^{210}Tl	^{67}Cu , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re .

Tabla 2: Características deseables en los radiofármacos diagnósticos y terapéuticos.

De acuerdo a su mecanismo de localización:

- **Agentes sustrato no específico.**

No participan en una reacción química específica del organismo y permiten el estudio de ciertos procesos fisiológicos, como la fagocitosis.

- **Agentes sustrato específico.**

Participan en una reacción química definida o toman parte en una interacción ligante-sustrato específico.

De acuerdo a su elaboración:

- **Radiofármacos listos para su uso.**

Contienen radionúclidos con una vida media suficientemente larga, lo que permite su distribución y comercialización en una forma lista para su uso.

- **Radiofármacos preparados a partir de productos semimanufacturados.**

Se forman al marcar núcleo-equipos con radionúclidos de vida media corta que se obtienen de generadores.

- **Radiofármacos producidos inmediatamente antes de su administración.**

Estos radiofármacos contienen radionúclidos con una vida media tan corta que el radiofármaco debe producirse inmediatamente antes de su administración al paciente. Aquí se incluyen los radiofármacos emisores de positrones, producidos en un ciclotrón y utilizados en PET.

- **Radiofármacos autólogos**

Este grupo se prepara a partir de muestras del propio paciente, por ejemplo células sanguíneas o proteínas plasmáticas, que tras ser marcados con un radionúclido se administran al mismo paciente del cual se han obtenido.

Mecanismo de acción

Los radiofármacos no suelen presentar acción farmacodinámica por lo que su mecanismo de acción comienza con su fijación en el órgano blanco, seguido del efecto de la radiación emitida por el radionúclido. Se localizan en una determinada región del organismo por uno de los siguientes mecanismos

- Transporte activo
- Bloqueo capilar
- Secuestro celular
- Fagocitosis

- Localización compartimental
- Adsorción química
- Reacción antígeno-anticuerpo
- Unión a receptores
- Difusión simple
- Cambio iónico

La acción de la radiación puede ser:

- Directa: Tiene lugar cuando una partícula ionizante interacciona y es absorbida por una macromolécula biológica, conduciendo a cambios de su estructura o de su función.
- Indirecta.: Implica la absorción de radiación ionizante en medios intracelulares, principalmente agua, dando lugar a la formación de iones y de radicales libres [6].

2.5. Galio (Ga)

Historia

El galio (del latín Gallia, Francia), fue descubierto mediante espectroscopia por Lecoq de Boisbaudran en 1875.

Descripción

El galio es un elemento del grupo III de la tabla periódica con un componente similar al hierro.

Características generales del galio	
Nombre: Galio	Símbolo: Ga
Número atómico: 31	M. atómica (uma): 69,723
Período: 4	Grupo: IIIA (téreo)
Bloque: p (representativo)	Valencias: +1, +3
Propiedades periódicas	
Configuración electrónica: [Ar] 3d ¹⁰ 4s ² 4p ¹	Radio atómico (Å): 1,30
Radio iónico (Å): 1,13 (+1), 0,62 (+3)	Radio covalente (Å): 1,26
Energía de ionización (kJ/mol): 578	Electronegatividad: 1,81
Afinidad electrónica (kJ/mol): 29	
Propiedades físicas	
Densidad (g/cm ³): 5,904	Color: Plateado-blanco
Punto de fusión (°C): 30	P. de ebullición (°C): 2204
Volumen atómico (cm ³ /mol): 11,81	

Tabla 3: Características generales del galio.

Isótopos más estables

isótopo	Abundancia natural	Periodo	Cadena de desintegración	Energía de desintegración	Producto de Desintegración
				MeV	
⁶⁹ Ga	60,1%				Estable con 38 neutrones
⁷¹ Ga	39,9%				Estable con 40 neutrones

Tabla 4: Isótopos más estables del Galio.

Abundancia y Obtención

Se hallan trazas de este metal en minerales como la bauxita, carbón, diásporo, germanita y esfalerita y es subproducto en los procesos de obtención de varios metales.

Aplicaciones

Las aleaciones de galio de fusión se utilizan en algunos termómetros médicos como sustitutos no tóxicos del mercurio. El arseniuro de galio se utiliza en la producción de semiconductores principalmente para diodos láser, diodos emisores de luz y paneles solares. También se utiliza para crear espejos brillantes [14].

2.6. El citrato de Galio-67

Historia

Primer radionucleido empleado para la detección de sitios de inflamación e infección. Este radiofármaco es útil en la detección gammagráfica de lesiones inflamatorias y tumorales.

El citrato de Ga-67 se comenzó a utilizar en la práctica clínica desde 1969 para el diagnóstico de la enfermedad de Hodgkins, además ha sido usado para diagnosticar otras patologías incluyendo inflamaciones, infecciones y algunas patologías del esqueleto [13].

Descripción General

Es una solución límpida, incolora, con características de inyectable; está descrito en una monografía específica de la Farmacopea Europea [15].

Presentación

Solución estéril, apirógena e isotónica de citrato de galio (^{67}Ga) que se dispensa a pH 6.5-7.5 [16].

Producción

El galio-67 es un radiofármaco producido en un ciclotrón mediante el bombardeo del Zn-68 con protones. Puede contener hasta el 0.2 % de Ga-66 como contaminante.

Tiene una vida media física de 78 horas (3.26 días), decae por captura de electrones y emite rayos gamma, 93 keV con 37 % de abundancia, 185 keV con 20 % de abundancia, 300 keV con 17 % de abundancia, y 394 keV con 5 % de abundancia. Generalmente se utilizan los tres fotopicos más bajos debido a que son los de mayor abundancia [17].

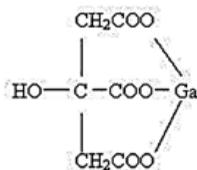


Figura 2.4: Estructura química Citrato Ga-67

Decaimiento del citrato de Ga-67

Ga-67 decae por captura de electrones a Zn-67 estable en 3,26 días.

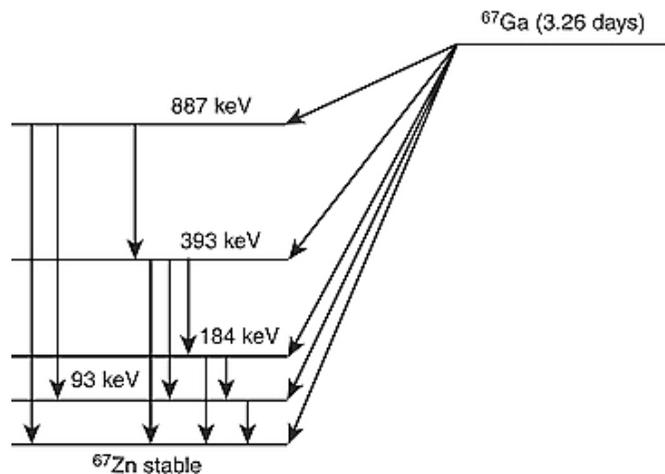


Figura 2.5: Producción y esquema de decaimiento del citrato de Ga-67

Datos Principales de las Emisiones de Radiación

Radiación	Porcentaje medio por Desintegración	Energía (keV)
Gamma-2	2.9	91.3
Gamma-3	35.7	93.3
Gamma-4	19.7	184.6
Gamma-5	2.2	209.0
Gamma-6	16.0	300.2
Gamma-7	4.5	393.5

Tabla5. Datos principales de las emisiones de radiación.

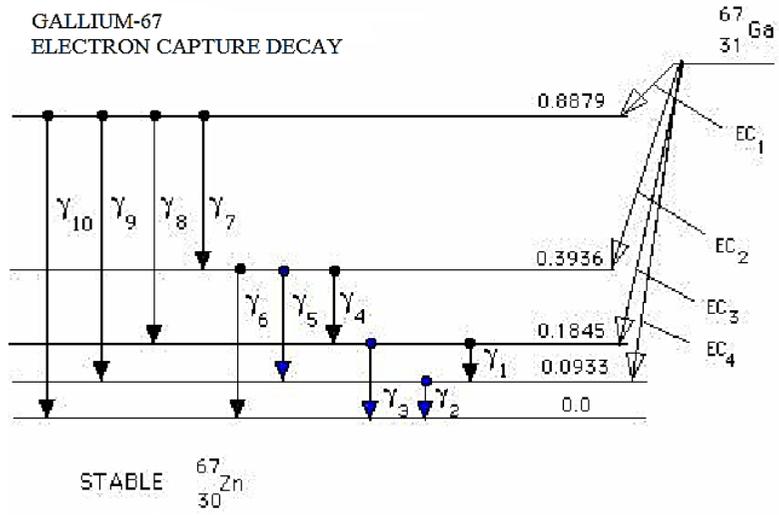


Figura 2.6: El esquema de Ga-67.

Hora	Fracción restante	Hora	Fracción restante
0*	1.000	72 (3d)	0.529
6	0.948	78	0.501
12	0.899	84	0.475
18	0.853	90	0.451
24 (1d)	0.809	96 (4d)	0.427
30	0.767	108	0.384
36	0.727	120 (5d)	0.345
42	0.689	132	0.311
48 (2d)	0.654	144 (6d)	0.279
54	0.620	156	0.251
60	0.588	168 (7d)	0.226
66	0.557		

Tabla6. Decaimiento físico; Galio Ga-67, vida-media 78,26 Horas

Dosis recomendadas

En pacientes adultos son de 74 a 185 MBq (2 a 5 mCi) por vía intravenosa; las dosis pediátricas deben ser establecidas en función del peso, a 1.85 MBq/kg ($50\mu\text{Ci}/\text{kg}$). La obtención de imágenes se realiza entre las 24 y 92 horas tras la administración. En ocasiones puede ser necesario administrar al paciente un enema para limpiar el intestino de radiofármaco, que se elimina con las heces, para que no interfiera en la exploración.

Después de la administración la dosis absorbida en los diferentes órganos depende de la actividad inyectada y de la edad del paciente, como ejemplo se da la dosimetría para un paciente adulto mayor de 18 años y 70 kg. de peso corporal al que se administraron 3 mCi de citrato de galio (Ga-67) [16].

Órgano	Dosis rads/111MBq
Cuerpo Total	0.78
Médula Ósea	1.74
Riñones	1.23
Hígado	1.38
Bazo	1.59
Ovarios	0.84
Testículos	0.72
Estómago	0.22
Intestino Delgado	1.08
Intestino Grueso	1.68
Colon	2.70

Tabla 7: Dosis recomendadas

Medicamentos que pueden interaccionar y afectar a la biodistribución.

Agentes citotóxicos pueden incrementar la captación ósea, los contrastes radiográficos pueden aumentar la captación inespecífica en pulmón, las sustancias que aumentan los niveles de prolactina pueden incrementar la captación en la glándula mamaria; la administración de compuestos de hierro puede alterar la farmacocinética del Ga-67 . Además, la posibilidad de resultados falsos positivos siempre debe ser considerada [15].

Principal inconveniente

La temprana captación intestinal lo contraindica para la detección de infecciones abdominales, y por sobre todo su falta de especificidad ya que es captado por el tejido neoplásico, heridas quirúrgicas recientes, colostomías, granulomas no infecciosos y normalmente por hígado, bazo y médula ósea [16].

2.7. Esquema MIRD

Docimetría

La dosimetría en medicina nuclear evalúa la respuesta del depósito de dosis por radionucleidos en los diferentes tejidos y los posibles riesgos y complicaciones que esto involucre. Esta respuesta de los tejidos biológicos depende especialmente de la “calidad” de la radiación, la energía de las partículas y las propiedades del tejido blanco donde se produce la ionización.

La respuesta del tejido a la radiación posee diferentes fases que pueden ser divididas temporalmente.

Fase física: Interacción de la radiación con los átomos y células del tejido blanco. (Un electrón toma aproximadamente 10 a 18s en atravesar una molécula de ADN)

Fase química: Los átomos y moléculas dañados reaccionan con otras componentes celulares. Las ligaduras químicas se rompen y se producen radicales libres. Esto ocurre unos pocos segundos después de la ionización.

Fase biológica: puede comprender desde unos pocos minutos hasta décadas. En esta se pueden observar daños en la piel poco tiempo después del tratamiento, o se puede generar un nuevo tumor años más tarde.

Magnitudes y unidades dosimétricas

Dosis absorbida, D

Con el término dosis, se define el cociente entre $d\bar{\epsilon}$ y dm , donde $d\bar{\epsilon}$ es la energía media impartida por la radiación ionizante a una masa dm de materia.

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \dots\dots\dots (10)$$

A esta unidad se le da el nombre de gray, abreviado Gy.

Dosis absorbida media en órgano, D_T

Con el propósito de la protección radiológica se ha definido esta magnitud como el cociente,

$$D_T = \frac{\epsilon_T}{m_T}, \text{unidad : Joule} * Kg^{-1} = Gy \dots\dots\dots (11)$$

Donde ϵ_T es la energía total impartida a un tejido u órgano de masa m_T .

Dosis equivalente en un órgano o tejido, H_T

Los estudios radiobiológicos han indicado que iguales dosis de diferentes tipos de RI, no necesariamente presentan igual detrimento biológico. En el caso particular de los neutrones, las diferentes energías producen efectos diferentes. Para ello se ha introducido el término W_R como factor de ponderación (factor de peso), dando por resultado la dosis equivalente.

Esta se define como el producto de la dosis absorbida media en el órgano o tejido T por el factor de ponderación de la radiación

$$H_T = W_R * D_{T,R}, \text{unidad : Joule} * Kg^{-1} = Sv \dots \dots \dots (12)$$

La unidad de la magnitud dosis equivalente en órgano o tejido recibe el nombre de sievert (Sv). Para el caso de campos de radiación compuestos por diferentes tipos de partículas y energías, la expresión más general para la definición de la dosis equivalente en órgano H_T es,

$$H_T = \sum W_R D_{TR} \dots \dots \dots (13)$$

La dosis absorbida y dosis equivalente son numéricamente iguales para radiación beta, x y gamma, no siendo así para la radiación alfa, protones y neutrones.

Dosis efectiva, E

El riesgo de la ocurrencia de efectos de carácter estocásticos, no sólo depende del tipo de radiación considerado por medio del factor W_R sino que distintos órganos y tejidos muestran diferentes radiosensibilidades para determinados efectos. La consideración de este comportamiento se introduce con otro factor de ponderación por órgano o tejido W_T .

La dosis efectiva se define por medio de una doble sumatoria, de los productos de la dosis absorbida media en órgano por los correspondientes factores de ponderación de radiación y de órgano,

$$E = \sum W_T * H_T = \sum W_T * \sum W_R * D_{T,R} \dots \dots \dots (14)$$

Unidad : $J * Kg^{-1}$

Donde $D_{(T,R)}$ indica la dosis absorbida media en el órgano o tejido T debida a la radiación del tipo R. La radiación incidente sobre el cuerpo puede ser producida por una fuente externa por un radionucleído incorporado al cuerpo.

Modelos biocinéticos

La dosimetría interna se refiere a la estimación y evaluación de dosis debida a la incorporación de material radiactivo, dicha incorporación puede darse a través de varias vías, siendo las principales la inhalación y la ingestión. Algunos radionúclidos pueden ser absorbidos también a través de heridas o de la piel intacta o a través de inyección. Debido a que en irradiación interna, el radionúclido se encuentra al interior del cuerpo, es imposible medir la dosis en forma directa. Por ello, se hace necesario emplear modelos, que simulen la cinética metabólica de los materiales cuando son incorporados y el depósito de energía que constituye la exposición a través de representaciones matemáticas. Los modelos biocinéticos están compuestos de dos partes principales modelos metabólicos y Modelos dosimétricos.

El primero está asociado a la simulación del metabolismo del radionúclido, en este se determina la distribución de actividad en los órganos del cuerpo, y los procesos de retención y excreción del radionúclido.

El segundo permite calcular las energías específicas efectivas de radiación, en los órganos por decaimiento del radionúclido.

Modelos metabólicos

Los modelos metabólicos se usan para describir el movimiento de radionúclidos a través del cuerpo luego de la incorporación. Estos modelos dependen de la vía de incorporación (inhalación, ingestión, inyección, etc.), del elemento, de la forma química, de la forma física y del tamaño de partícula en el caso de incorporación por inhalación [18].

Modelos radiofarmacocinéticos

La radiofarmacocinética se considera como parte de la farmacología que estudia los tiempos de recorrido y distribución biológica del radiofármaco en los diferentes fluidos, sistemas orgánicos y órganos de excreción del cuerpo. Se basa en el uso de modelos matemáticos y la interpretación de dichos datos.

Los modelos radiofarmacocinéticos se dividen por lo general en 3 tipos: los modelos empíricos, semiempíricos y compartimentales

Modelos empíricos

En este modelo, después de administrar el radiofármaco se obtiene la concentración del radionúclido en los diferentes tejidos a distintos tiempos. Graficando actividad (A) vs tiempo (t) e integrando directamente se obtiene el área bajo la curva que representa la actividad acumulada en cada tejido u órgano blanco. En este modelo no se hacen suposiciones acerca de la actividad, tiempo antes de la primera ni tiempo después de la última medida. Se aplica en el desarrollo de nuevos fármacos durante su evaluación biológica. En este modelo no se introducen suposiciones simplificadas respecto a la forma analítica de distribución del radionúclido.

Modelos semiempíricos (Analítico)

Para superar la limitante de los métodos empíricos, en cuanto a extrapolar razonablemente un dato más allá del último tiempo de lectura, los datos biológicos obtenidos pueden ajustarse a una función analítica también conocida como “función de distribución”. En el modelo analítico queda implícito que la curva de actividad vs tiempo puede ser ajustada a una función (suma de exponenciales ecuación 15) dependiente del tiempo antes de la primera medición y después de la última medición.

$$Zh(t) = \sum_j A_{h(j)} e^{\lambda_{h(j)} t} \dots\dots\dots (15)$$

Z_h es la función de distribución de la región fuente r_h que representa la actividad corregida por decaimiento radiactivo (Bq) en r_h al tiempo t post-administración (h) del radiofármaco $A_{h(j)}$ es la actividad (Bq) para el j -ésimo componente exponencial en r_h al tiempo $t=0$ y $\lambda_{h(j)}$ es la constante de eliminación efectiva del j -ésimo componente exponencial de la curva actividad vs tiempo en r_h que representa la fracción de la actividad eliminada por unidad de tiempo para el j -ésimo componente exponencial de la curva actividad vs tiempo.

En la mayoría de los radiofármacos, cuando son administrados intravenosamente, se pueden considerar que siguen una fase inicial rápida (distribución), seguida de una etapa lenta (equilibrio y eliminación). Matemáticamente esto se puede representar por una función de distribución biexponencial:

$$Z_h(t) = A_{h(1)}e^{\lambda_{h(1)}t} + A_{h(2)}e^{\lambda_{h(2)}t} \dots\dots\dots (16)$$

Donde $A_{h(1)}$ y $A_{h(2)}$ son constantes relacionadas a la actividad inicial a $t=0$: $A_0 = A_{h(1)} + A_{h(2)}$ las constantes de decaimiento indican la rapidez con la que la curva decae en cada compartimento. Incorporando la función de distribución en la expresión de actividad acumulada e integrando de cero a infinito se obtiene como resultado, en términos generales, la siguiente ecuación 17.

$$\bar{A}(0, \infty) = \sum_j \frac{A_{h(j)}}{\lambda_{h(j)}} \dots\dots\dots (17)$$

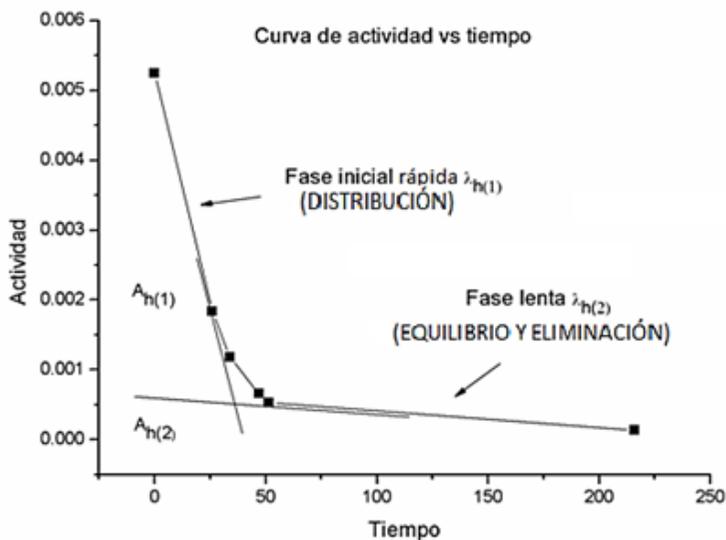


Figura 2.7: Fases de distribución de un radiofármaco.

Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales, o modelos matemáticos de la radiofarmacocinética consideran al organismo dividido en una serie de sectores o compartimentos, en los cuales el fármaco se distribuye de forma homogénea. Un compartimiento no es una región fisiológica o anatómica real, pero es considerado como un tejido o grupo de tejidos que tienen un flujo sanguíneo similar o afinidad por un fármaco. La transferencia de los fármacos entre los compartimentos es gobernada por principios cinéticos de primer orden semejante a la cinética química. La retención de un elemento en el cuerpo entero será descrita por un término exponencial. En los modelos radiofarmacocinéticos se considera la vida media efectiva t_{eff} la cual está en función de la vida media radiactiva $t_{1/2}$ y de la vida media biológica $t_{1/2}^b$ matemáticamente se representa como sigue:

$$\frac{1}{t_{eff}} = \frac{1}{t_{1/2}} + \frac{1}{t_{1/2}^b} \dots\dots\dots (18)$$

La vida media biológica es el tiempo necesario para que la actividad en un órgano disminuya a la mitad debido a la excreción biológica. La constante de decaimiento efectiva

$$\lambda_{eff} = \lambda + \lambda_b \dots\dots\dots (19)$$

[19].

Distribución espacial en dosimetría

A diferencia de lo que ocurre en el caso de la radioterapia externa (teleterapia), en la medicina nuclear en particular no hay un método estandarizado capaz de obtener distribuciones de dosis espaciales exactas y precisas en tratamientos de radioinmunoterapia.

Se deben encontrar los factores para la respuesta de la dosis y la precisión en la estimación de la misma desde las características propias del paciente (masa, dieta, etc.) así como desde los protocolos utilizados para la cuantificación y las características de los actuales equipamientos.

Actualmente, la dosimetría en medicina nuclear es necesaria tanto para la estimación en casos de diagnóstico como en aplicaciones terapéuticas, así como para futuras investigaciones que consideren nuevos desarrollos y radiofármacos.

La estimación de la dosis se realiza considerando fantomas matemáticos virtuales antropomórficos estandarizados, teniendo en cuenta distribuciones de actividad uniformes a lo largo de todo el órgano fuente.

El desarrollo del imaging PET y SPECT ha hecho posible la cuantificación in vivo de la distribución de actividad con una resolución de unos pocos milímetros, lo que constituye el comienzo del desarrollo de métodos de voxelización dedicados a caracterizar la actividad inyectada en el paciente [20].

Métodos de cálculo dosimétrico

Existen al menos tres métodos tradicionales utilizados para realizar dosimetría en medicina nuclear:

- Cálculo por tablas de valores S (S-values)
- Convolución por medio de kernels puntuales de dosis (DPK) y kernels de depósito de energía (EDK).
- Cálculo de transporte y depósito de energía por medio de simulaciones Monte Carlo (MC) full-stochastic.

DPK: Cantidad que representa la dosis media absorbida alrededor de una fuente puntual isotrópica de electrones en un medio homogéneo e infinito.

Los cálculos de DPK sólo son válidos para medios homogéneos e infinitos, por lo que no pueden ser utilizados al considerar inhomogeneidades como la interfaz hueso-aire

EDK: Cantidad análoga pero calculada en base a una fuente de fotones.

Simulaciones MC full-stochastic: Consideran el transporte de radiación completo de cada partícula desde la región fuente hasta el volumen blanco. Se han desarrollado varios códigos MC con el objetivo de realizar el transporte de radiación paso por paso, como es el caso de MCNP.

Las simulaciones MC tradicionales, se debe tener en cuenta que generalmente son realizadas considerando fantomas de referencia, por lo que producen incertezas similares a los valores S.

Valores S: La estimación dosimétrica sobre un fantoma de referencia donde la dosis es calculada para una región blanco definida considerando la fracción de absorción debida a un volumen fuente. Los valores S tabulados consideran la dosis absorbida por un órgano, o regiones a niveles de sub-órgano, vóxel, celular y subcelular.

Las tablas de valores S son utilizadas comúnmente en cálculos que consideran fantomas matemáticos de referencia.

PENÉLOPE

Es un código o conjunto de programas y subrutinas de cómputo para simular, utilizando el método Monte Carlo, el transporte acoplado de fotones, electrones y positrones en casi cualquier medio material (líquido, gaseoso, sólido amorfo), en un intervalo de energía que va de unos cientos de eV a cerca de 1GeV. Los fotones se simulan en forma detallada, mientras que para los electrones y positrones se utiliza un esquema mixto que consiste en combinar la simulación detallada, para los eventos con grandes ángulos de deflexión o grandes pérdidas de energía, y la utilización de simulación condensada para el resto de eventos.

Para utilizar el código, el usuario debe hacer un programa en el lenguaje de programación FORTRAN por medio del cual debe llamar a las subrutinas que llevan a cabo la simulación. Además de este programa se debe crear un archivo, de acuerdo a los lineamientos del código con la geometría del sistema y generar otro archivo de acuerdo al código que contenga todas las características de los materiales en que se simularán las interacciones. Por medio del programa de control que desarrolla el usuario se introducen los parámetros iniciales que se van a simular, se hacen las llamadas a las bases de datos o se calculan las secciones eficaces necesarias para la simulación de las interacciones, se usan los archivos de geometría y materiales y, finalmente, se solicitan las cantidades resultantes de la simulación útiles para nuestro problema como pueden ser: la energía depositada por partícula, el número y tipo de partículas secundarias generadas, el número de electrones, fotones o positrones retrodispersados, etc [21].

Dosimetría MIRD

Generalmente, el método más común para implementar en dosimetría interna consiste en proceder de acuerdo con el esquema MIRD por medio del uso de software especializado, muchas veces de realización propia del instituto o centro de medicina nuclear que lo utiliza. Uno de estos softwares especializados más utilizados es el caso del OLINDA/EXM.

Para determinar de manera precisa la actividad del radiofármaco en los tejidos del cuerpo, se usa el esquema MIRD (establecido por la sociedad de Medicina Nuclear de USA en 1960) y una imagen gammagrafica planar o por medición directa con un contador de pozo. El modelo biocinético se conoce a partir de graficar varios puntos de actividad en el tiempo, con lo que se calcula la actividad acumulada. Por otro lado, de alguna manera experimental o teóricamente se determina la dosis absorbida por unidad de desintegración también conocida en MIRD como valor S. Para el cálculo de dosis absorbida por los pacientes se define como el producto de la actividad acumulada por valor S, es decir:

$$\bar{D} = \tilde{A}XS \dots\dots\dots (20)$$

Donde \bar{D} es la dosis absorbida (Gy ó rad), \tilde{A} es la actividad acumulada (Bq · sec ó μ Ci · hr),

$$\tilde{A} = \int_0^\infty A(t)dt \dots\dots\dots (21)$$

y S es la dosis absorbida por unidad de actividad acumulada, Gy/Bq·sec ó rad/ μ Ci·hr

$$S = \frac{k \sum_i n_i E_i Q_i (T \leftarrow S)}{m_T} \dots\dots\dots (22)$$

Donde n es el número de fotones o partículas con energía E transmitida por transformación nuclear, E es la energía por radiación (MeV), i es el número de transformaciones nucleares en el esquema de decaimiento del radionúclido, Q es la fracción absorbida (fracción de energía de radiación absorbida en el blanco), m es la masa de la región blanco (g o kg), y k es la constante de proporcionalidad (Gy·kg/MBq·MeV o rad·g/ μ Ci·h·MeV) [20].

2.8. Selección de una prueba estadística

La inferencia estadística es la que permite obtener conclusiones en función de los resultados obtenidos en una muestra en estudio representativa [22].

Prueba de Kruskal-Wallis

Este contraste permite decidir si puede aceptarse la hipótesis de que k muestras independientes proceden de la misma población o de poblaciones idénticas con la misma mediana. El único supuesto necesario es que las distribuciones subyacentes de las variables hayan sido medidas por lo menos en una escala ordinal. [23]

La hipótesis de nulidad H_0 plantea la ausencia de diferencias significativas, en tanto que la hipótesis alterna H_i afirma que hay diferencias en las variables de estudio. Es así como las pruebas de significancia estadística conducen a conocer la magnitud de las diferencias y la significancia de los resultados, considerando un nivel significativo cuando la $p < 0.05$, que se interpreta como rechazo de la hipótesis de nulidad y aceptación de la hipótesis alterna y de no existir diferencias estadísticas, la $p \geq 0.05$. [22]

El cálculo de prueba Kruskal-Wallis consiste en una serie de pasos:

- 1.- Identificamos la muestra de la población a la que se le aplico la prueba.
- 2.- Se plantea una prueba de hipótesis nula y una alternativa.
- 3.- Se calcula la frecuencia observada.
- 4.- Se ordenan los n datos de menor a mayor, y se les asignan rangos desde 1 hasta n .
- 5.- Se obtiene la suma de los rangos correspondientes a los elementos de cada muestra, y se halla el rango promedio.
- 6.- Calculamos el estadístico de prueba mediante la ecuación $[K = (N - 1) \frac{\sum_{i=1}^g n_i (\tilde{r} - \bar{r})^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (r_{ij} - \tilde{r})^2}]$
- 7.- Se busca en la tabla de chi cuadrado de acuerdo al tamaño de la muestra y un α (nivel de significancia) el valor que nos permite rechazar o aceptar la hipótesis.

Capítulo 3

Metodología

3.1. Ratones CD1 con cinética ultrarrápida

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana: NOM-062-ZOO-1999 “especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio,” en el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México se seleccionaron ratones de la especie CD-1 para ser apareados. Se criaron y alimentaron 25 ratones macho CD-1 y 5 hembras CD-1.



Figura 3.1: Crianza de ratones CD-1

En el Hospital Oncológico ISSEMYM ubicado en Toluca, Edo. De México, en el departamento de Física Nuclear a los ratones con un peso de entre 30-35gr y con una edad de 10-11semanas, se les administró el radiofármaco citrato de Ga-67 por vía intraperitoneal, un promedio de $380.24 \pm 49.35\mu\text{Ci}$ por ratón.



Figura 3.2: Administración del citrato de Galio-67 por vía intraperitoneal.

Posteriormente se midió la actividad de los ratones 12 horas después de la administración del citrato de galio-67 en el contador de pozo marca Biodex Medical System, modelo Atomlab 100 plus, sin que estos tuvieran que ser sacrificados. En el caso de los que no presentaban actividad a las 12h, se procedió a inyectarlos nuevamente, y se realizaron los sacrificios a las 2, 4, 6,8 horas.



Figura 3.3: Contador de pozo atomlab 100 biodex.

De los ratones no captadores se apartaron dos hembras y un macho para reproducción, separados para la siguiente evaluación:

- Crías de hembra no captadora de citrato de Ga-67 y macho no sometido ni una vez al radiofármaco.
- Crías de hembra no sometida ni una vez al radiofármaco y macho no captador de citrato de Ga-67.
- Crías de hembra y macho no captador de citrato Ga-67.
- Crías de hembras y machos no sometidos ni una vez al radiofármaco.



Figura 3.4: Ratones CD-1.

3.2. Datos de actividad en órganos de interés

Para el sacrificio, el más utilizado es el dióxido de carbono en concentraciones superiores a 60%, el dióxido de carbono (anhídrido carbónico) actúa como un agente anestésico y produce rápidamente la pérdida de conciencia (Green 1987).

Después del sacrificio realizado con una cámara de CO_2 se extrajo la sangre por punción cardiaca y los órganos de interés: bazo, corazón, hígado, pulmón, riñones, timo.

La extracción de la mayor cantidad de sangre es de vital importancia cuando se trabaja con radiofármacos ya que si queda algún residuo, esta puede llegar a contaminar los demás órganos afectando el marcaje de radiactividad.



Figura 3.5: Bazo, corazón, hígado, pulmón, riñones y timo.

Después de extraer los órganos se pesaron en una báscula y se colocaron en tubos eppendorf.



Figura 3.6: Báscula digital gramera y tubos eppendorf.

Para concluir, la medición de los órganos estos se llevaron al Hospital Oncológico, en el departamento de Física Nuclear y se colocó órgano por órgano en el contador de pozo un par de minutos para cuantificar su lectura en $[(\mu\text{Ci/g})/\mu\text{Ci}]$. Con el debido cuidado de no contaminar los registros haciendo uso de una campana de plomo.



Figura 3.7: Campana de plomo

Como datos extra se midió en cajas metabólicas la depuración del citrato de galio-67 en la orina de los ratones.



Figura 3.8: Cajas metabólicas.

3.3. Modelo Biocinético

Los resultados obtenidos por el contador de pozo de los órganos de interés, se registraron en Excel y se realizaron correcciones de fondo, tiempo, masa y decaimiento físico. Posteriormente se graficaron en: % de actividad $[(\mu\text{Ci/g})/\mu\text{Ci}]$ vs Tiempo [h], ajustando con la función de distribución de actividad acumulada.

$$Z_h(t) = A_{h(1)}e^{\lambda_{h(1)}t} + A_{h(2)}e^{\lambda_{h(2)}t}$$

Descripción de cálculos y correcciones

- **Actividad por corrección de fondo:** Actividad acumulada menos fondo registrados en μCi (contador de pozo).
- **Corrección por decaimiento físico (μCi):** Desintegración radiactiva ecuación número cuatro ($A(t) = A_0 \cdot e^{(-\lambda \cdot t)}$ corrección por decaimiento físico (μCi)).

Donde:

A_0 = Actividad por corrección del fondo (actividad acumulada menos el fondo).

$-\lambda$ = Constante de desintegración para el citrato de Ga-67 (0.00887).

t = Periodo de semidesintegración $T/2$ (corrección de tiempo en horas).

- **Corrección por masa ($\mu\text{Ci}/\text{gr}$):** Corrección por decaimiento físico (μCi) entre peso del órgano (gr).
- **Corrección por actividad administración ($\%/gr$):** Corrección por masa($\mu\text{Ci}/\text{gr}$) entre Actividad total en el ratón.

Donde:

Actividad total en el ratón = Actividad inicial (μCi) – Fondo (μCi) – Actividad remanente en la jeringa (μCi).

3.4. Modelo estadístico

- Se utilizó la prueba estadística de Kruskal-Wallis, nuestro objetivo fue probar si un grupo de datos proviene de la misma población.
- Calculamos el estadístico de prueba mediante la ecuación $[K = (N - 1) \frac{\sum_{i=1}^g n_i (\tilde{r}_i - \tilde{r})^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (r_{ij} - \tilde{r})^2}]$
- Y se buscó en la tabla de chi cuadrado de acuerdo al tamaño de la muestra y un α (nivel de significancia) el valor que nos permitió rechazar o aceptar la hipótesis.

g=Grados de libertad, p=Área a la derecha

El valor x de la tabla cumple para X es chi-cuadrado con grados de libertad $P(X > x) = p$

g	p										
	0.001	0.025	0.05	0.1	0.25	0.5	0.75	0.9	0.95	0.975	0.999
1	10.827	5.024	3.841	2.706	1.323	0.455	0.102	0.016	0.004	0.001	0
2	13.815	7.378	5.991	4.605	2.773	1.386	0.575	0.211	0.103	0.051	0.002
3	16.266	9.348	7.815	6.251	4.108	2.366	1.213	0.584	0.352	0.216	0.024
4	18.466	11.143	9.488	7.779	5.385	3.357	1.923	1.064	0.711	0.484	0.091
5	20.515	12.832	11.07	9.236	6.626	4.351	2.675	1.61	1.145	0.831	0.21
6	22.457	14.449	12.592	10.645	7.841	5.348	3.455	2.204	1.635	1.237	0.381
7	24.321	16.013	14.067	12.017	9.037	6.346	4.255	2.833	2.167	1.69	0.599
8	26.124	17.535	15.507	13.362	10.219	7.344	5.071	3.49	2.733	2.18	0.857
9	27.877	19.023	16.919	14.684	11.389	8.343	5.899	4.168	3.325	2.7	1.152
10	29.588	20.483	18.307	15.987	12.549	9.342	6.737	4.865	3.94	3.247	1.479
11	31.264	21.92	19.675	17.275	13.701	10.341	7.584	5.578	4.575	3.816	1.834
12	32.909	23.337	21.026	18.549	14.845	11.34	8.438	6.304	5.226	4.404	2.214
13	34.527	24.736	22.362	19.812	15.984	12.34	9.299	7.041	5.892	5.009	2.617
14	36.124	26.119	23.685	21.064	17.117	13.339	10.165	7.79	6.571	5.629	3.041
15	37.698	27.488	24.996	22.307	18.245	14.339	11.037	8.547	7.261	6.262	3.483
16	39.252	28.845	26.296	23.542	19.369	15.338	11.912	9.312	7.962	6.908	3.942
17	40.791	30.191	27.587	24.769	20.489	16.338	12.792	10.085	8.672	7.564	4.416
18	42.312	31.526	28.869	25.989	21.605	17.338	13.675	10.865	9.39	8.231	4.905
19	43.819	32.852	30.144	27.204	22.718	18.338	14.562	11.651	10.117	8.907	5.407
20	45.314	34.17	31.41	28.412	23.828	19.337	15.452	12.443	10.851	9.591	5.921

Tabla 8: Distribución de Chi-cuadrado.

3.5. Dosimetría

En el cálculo de dosis absorbida de órganos de interés, se utilizó el método MIRD, utilizando la ecuación $\bar{D} = \tilde{A}XS$, se calculó la actividad acumulada $\tilde{A} = \int_0^\infty A(t)dt$. Y el valor S se calculó con SMC con el código PENELOPE con la geometría descrita en la siguiente figura estos valores se muestran en la tabla 9.

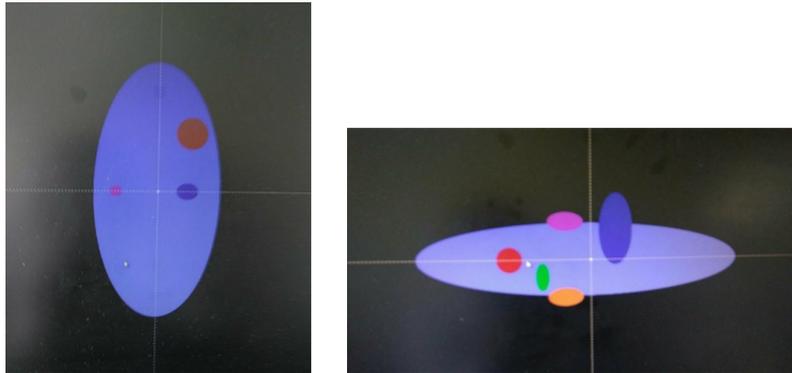


Figura 3.9: Imágenes de simulación SMC con el código PENELOPE.

Órgano	$S = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i(T \leftarrow S)}{m_T}; \left[\frac{Gy}{\mu Ci} * h \right]$
Bazo	4.94E-06
Corazón	4.98E-06
Hígado	4.38E-06
Pulmón	N/A
Riñón	4.38E-06
Timo	2.47E-06

Tabla 9. Valores S calculados con SMC con el código PENELOPE.

No aplica valor S en el pulmón, porque no se tiene el valor.

Capítulo 4

Resultados y Análisis

4.1. Observaciones generacionales de ratones con cinética ultrarrápida.

La primera experimentación se realizó con crías de hembras y machos no sometidos ni una vez al radiofármaco, de los 16 ratones control CD-1 inyectados, tres a las ocho horas no presentaban captación del citrato de Galio-67. Un macho no captor se seleccionó para reproducción.

Se inyectaron también 5 hembras de las cuales 2 a las 8 horas no presentaban captación del citrato de Galio-67, estas fueron seleccionadas para reproducción.

En la segunda experimentación que se efectuó, se inyectaron 9 ratones CD-1, de los cuales 6 a las 8 horas no presentaban captación (4 de estos hijos de madre no captora de galio). Se inyectaron nuevamente a los 6 ratones al día siguiente con 400 μCi de citrato de Galio-67. El resultado fue la obtención del modelo de 2, 4, 6 y 8 horas.

4.2. Registro de datos actividades de órganos de interés

Ratón	Órgano	Medición del citrato de Ga-67 en (μCi) a las 2 horas	Medición del citrato de Ga-67 en (μCi) a las 4 horas	Medición del citrato de Ga-67 en (μCi) a las 6 horas	Medición del citrato de Ga-67 en (μCi) a las 8 horas
Raton1	Corazón	0.0178	0.0141	0.001	0
Raton2		0.0158	0.0154	0	0
Raton1	Bazo	0.0168	0.0093	0.0013	0
Raton2		0.0143	0.0105	0	0
Raton1	Hígado	0.0244	0.0219	0.0005	0
Raton2		0.0183	0.0159	0	0
Raton1	Riñones	0.0251	0.0231	0.0005	0.0001
Raton2		0.0212	0.0223	0	0
Raton1	Timo	0.0268	0.0079	0.0011	0
Raton2		0.0219	0.0070	0.0000	0
Raton1	Pulmón	0.0218	0.0163	0.0250	0
Raton2		0.0201	0.0220	0.0000	0
Raton1	Sangre	0.3043	0.0575	0.001	0.0004
Raton2		0.7195	0.0462	0	0

Tabla10. Registro de actividades en μCi

4.3. Modelo biocinético de ratones control y prueba estadística de Kruskal-Wallis

Los puntos de actividad en el tiempo mostrados en la tabla 10 se ajustaron y se recreó el modelo biocinético. El modelo biocinético fue obtenido con los datos de cada órgano registrados por el contador de pozo, haciendo correcciones por actividad inyectada, fondo, tiempo, masa y decaimiento físico. Los resultados se graficaron y ajustaron de forma exponencial en Origin, y se graficó % de actividad $[(\mu\text{Ci/g})/\mu\text{Ci}]$ vs Tiempo [h]. Los modelos biocinéticos de los órganos con su ecuación de ajuste se muestran en las siguientes gráficas (1-7), Con su respectivo análisis estadístico de aceptación de los datos utilizados.

Hipótesis del modelo estadístico

Nula H_0 : No existen diferencias estadísticamente significativas.

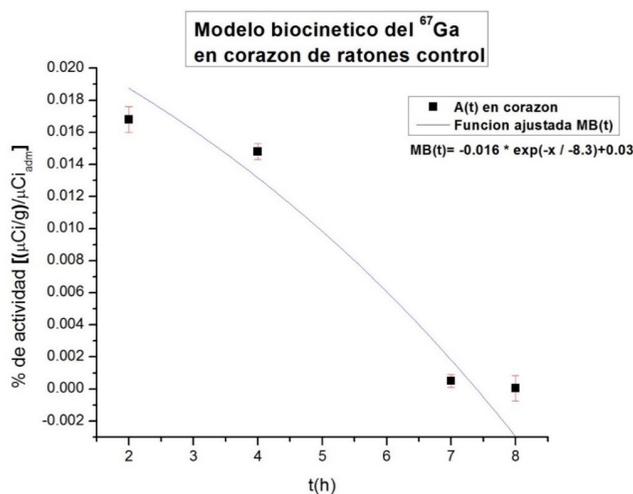
Alternativa H_1 : Existen diferencias estadísticamente significativas.

$\alpha = 0.05$

Órgano	Errores en la predicción Ratón 1 y 2			Estadístico k - w $H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1)$	Nivel significancia	Grado de libertad	Estimación por tabla	La hipótesis
Bazo	11	7	3	4.57015	0.05	3	5.991	Si (5.991 > 4.570) "se acepta"
Corazón	11	7	3	4.57015	0.05	3	5.991	Si (5.991 > 4.570) "se acepta"
Hígado	10	8	3	3.71305	0.05	3	5.991	Si (5.991 > 3.713) "se acepta"
Pulmón	7	7	7	-0.00105	0.05	3	5.991	Si (5.991 > -0.001) "se acepta"
Riñón	9	9	3	3.42735	0.05	3	5.991	Si (5.991 > 3.427) "se acepta"
Timo	11	7	3	4.57015	0.05	3	5.991	Si (5.991 > 4.570) "se acepta"
Sangre	11	7	3	4.57015	0.05	3	5.991	Si (5.991 > 4.570) "se acepta"

Tabla11. Análisis estadístico de aceptación de datos utilizados en graficas de modelos biocinéticos.

En la siguiente gráfica 1, para el análisis la curva de actividad vs tiempo resultante de nuestros datos biológicos obtenidos se ajustaron a una función analítica exponencial, a las 2 horas se puede observar la fase inicial y a las 8 horas la fase de eliminación. Dentro de esas horas habría que hacer nuevos análisis y obtener la medición de nuevos datos cada meda hora o cada hora ya que se puede percibir como de 4 a 7 horas el radiofármaco decae extremadamente rápido; no apreciándose con claridad la curva exponencial ajustada a nuestros datos, quedando como interrogante si fue un error experimental o si dentro de las 2 a 4 horas no hay cambio significativo para dar paso a una fase rápida seguida de estas primeras horas.

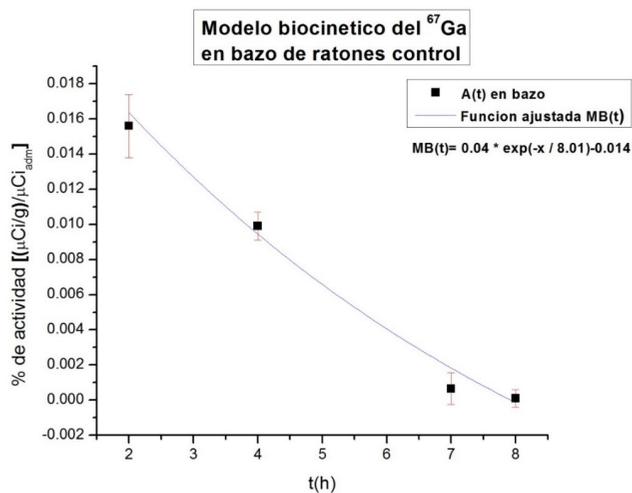


Gráfica 1. Función ajustada al corazón en ratones control.

Ecuación del modelo biocinético: $-0.016 \cdot \exp(-x / -8.3) + 0.03$

R^2 : 0.82877

En la gráfica 2, la curva de actividad vs tiempo resultante de los datos biológicos obtenidos del bazo se ajustó a la función analítica exponencial con mayor precisión, quedando claramente marcada la depuración ultrarrápida.

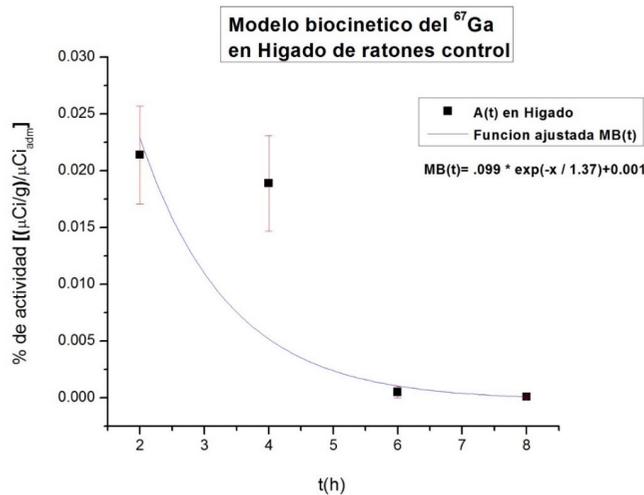


Gráfica 2. Función ajustada al bazo en ratones control.

Ecuación del modelo biocinético: $0.04 \cdot \exp(-x / 8.01) - 0.014$

R^2 : 0.95523

En la gráfica 3, se vuelve a observar el comportamiento del gráfico del corazón. Dentro de las 4 a 6 horas no se aprecia con claridad el ajuste, ya que la depuración de 2 a 4 horas es casi similar habría que obtener como se mencionó anteriormente datos de medición con un rango de tiempo más corto para observar más claramente lo que sucede en las primeras horas de medición.

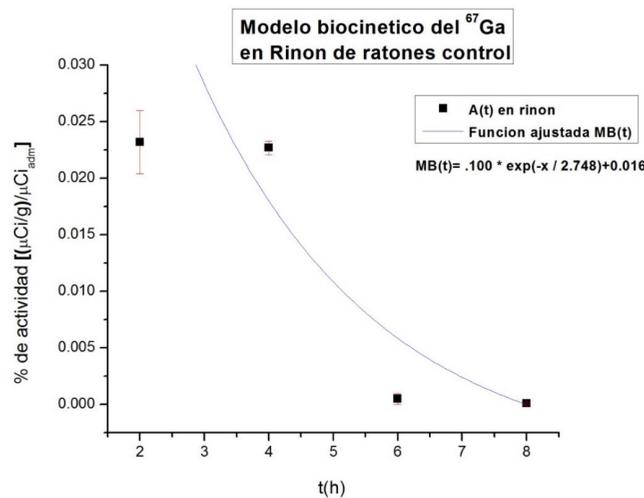


Gráfica 3. Función ajustada al hígado en ratones control.

Ecuación del modelo biocinético: $.099 \cdot \exp((-x / 1.37) + 0.001$

$R^2: 0.92001$

Nuevamente en la gráfica 4, podemos percibir un patrón de comportamiento como en la medición del corazón, nuestro ajuste no es el esperado, aunque podemos apreciar la fase inicial y la de depuración ultrarrápida.

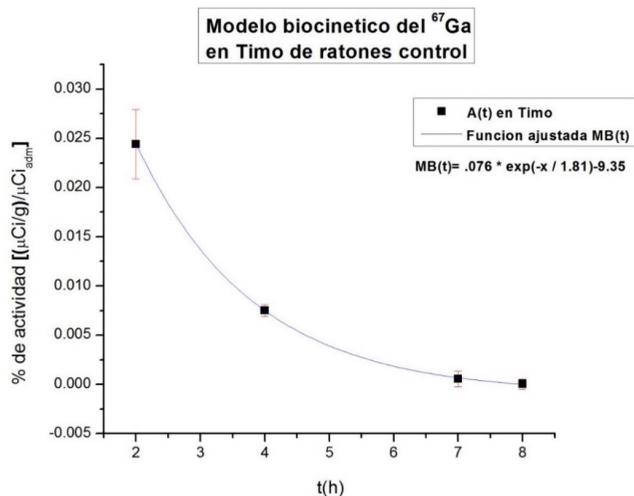


Gráfica 4. Función ajustada a riñones en ratones control.

Ecuación del modelo biocinético: $.100 \cdot \exp((-x / 2.748) + 0.016$

$R^2: 0.92659$

En el resultado del modelo biocinético del timo gráfica 5, los datos obtenidos se ajustan con más claridad a la función exponencial; se ve claramente la rapidez con la que la curva decae.

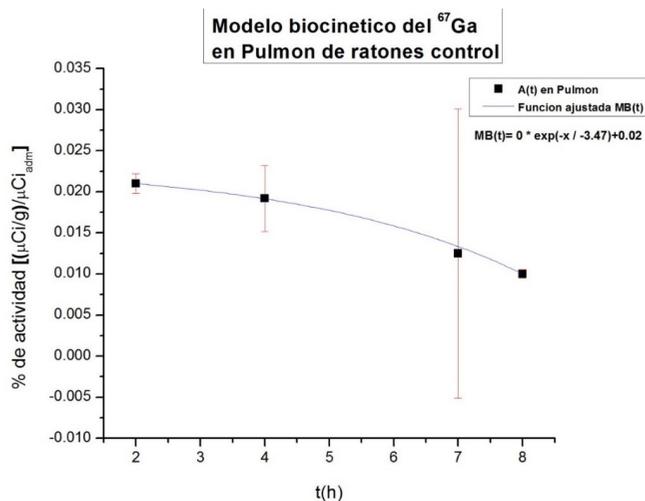


Gráfica 5. Función ajustada al timo en ratones control.

Ecuación del modelo biocinético: $.076 \cdot \exp((-x / 1.81) - 9.35)$

R^2 : 0.99931

En el gráfico 6, del modelo biocinético del pulmón, observamos una fase intermedia de estabilidad en la captación del radiofármaco, seguida de una fase de depuración rápida. Igualmente nuevas mediciones en la fase intermedia ayudarían a observar con más claridad el comportamiento específico.

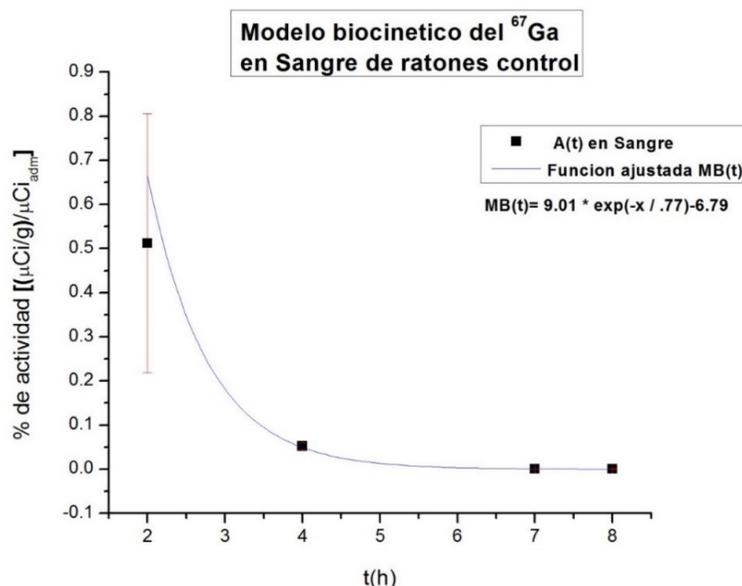


Gráfica 6. Función ajustada a pulmones en ratones control.

Ecuación del modelo biocinético: $0 \cdot \exp(-x / -3.47) + 0.02$

R^2 : 0.9999

La región de interés con mayor captación de citrato de Ga-67 es la de la sangre, esta puede ser una de las consecuencias de que sea la mejor gráfica obtenida en cuanto a términos de decaimiento, como se muestra en el gráfico 7.



Gráfica 7. Función ajustada a sangre en ratones control.

Ecuación del modelo biocinético: $9.01 \cdot \exp(-x / .77) - 6.79$

R^2 : 0.93052

4.4. Registro de datos dosimétricos.

Órgano	Ecuación del modelo biocinético	Estadística (R^2)
Bazo	$A(t): (0.04 - 0.014) \exp(-t / 8.01)$	0.95523
Corazón	$A(t): (-0.016+0.03) \exp(-t / 8.3)$	0.82877
Hígado	$A(t): (.099+0.001) \exp(-t / 1.37)$	0.92001
Pulmón	$A(t): (0.02) \exp(-t / -3.47)$	0.9999
Riñón	$A(t): (.100+0.016) \exp(-t / 2.748)$	0.92659
Timo	$A(t): (.076 + 9.35) \exp(-t / 1.81)$	0.99931
Sangre	$A(t): (9.01-6.79) \exp(-t / .77)$	0.93052

Tabla 12. Ecuaciones ajustadas del modelo biocinético de ratones control y R^2 .

Resultados calculados de dosis absorbida y dosimetría, tomando los valores de S de la tabla 9.

Órgano	$\tilde{A} = \int_{t=2}^{t=\infty} A(t)dt$	$S = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i(T \leftarrow S)}{m_T}$	$D = \tilde{A}XS$
	$\tilde{A} [\mu Ci * h]$	$S [Gy/\mu Ci * h]$	$D [Gy]$
Bazo	0.0207125	4.94E-06	1.0232E-07
Corazón	0.0116606	4.98E-06	5.8069E-07
Hígado	0.001626	4.38E-06	7.1219E-07
Pulmón		N/A	
Riñón	0.0149908	4.38E-06	6.4460E-07
Timo	0.399221	2.47E-06	9.8607E-07

Tabla 13. Dosimetría de ratones control.

4.5. Resultados de medición en cajas metabólicas

En la siguiente tabla se puede observar la secuencia de depuración en menos de 8 horas de citrato de Ga-67 en ratones CD-1.

La mayor parte de la depuración de citrato de Galio-67 se presenta por vía renal. En los ratones 2,7 y 9 observamos como su orina contiene gran cantidad de citrato de Ga-67.

RATON	HORA DE MEDICIÓN EN EL CONTADOR DE POZO	CITRATO DE Ga-67 INYECTADO CON CORRECCIÓN DE FONDO (μCi)	HORA DE MEDICIÓN EN EL CONTADOR DE POZO	CITRATO DE Ga-67 CAPTADO CON CORRECCIÓN DE FONDO (μCi)	HORA DE MEDICIÓN EN EL CONTADOR DE POZO DE CAJA 24HRS (μCi)
2	11:11	296.94	05:55	26.58	0.51
3	11:12	306.42	05:50	16.4	0.01
5	11:16	243.46	06:02	22.17	0.08
6	11:18	283.85	06:03	26.25	0.03
7	11:19	298.09	07:15	134.2	0.47
9	11:21	290.76	05:28	34.94	0.74

Tabla 14: Depuración del citrato de galio-67 en la orina de los ratones.

Capítulo 5

Discusión

Se observó que los ratones control presentaron descendencia con cinética ultrarrápida. Ya que en la primera experimentación se obtuvieron menos ratones no captares en comparación con nuestra segunda prueba que incluía crías de ratones no captares. El porcentaje de los hijos de ratones control con cinética ultrarrápida normalmente es de 10 %, pero bajo las condiciones de reproducción con animales de cinética ultrarrápida hay un cambio donde se mejora el comportamiento, elevándolo del 10 % a más del 50 %. Esto se reporta como una técnica para la obtención de ratones control con cinética ultrarrápida.

En los resultados de las gráficas (1-7), los datos biológicos obtenidos cada dos horas, (en un mismo tiempo dado) se compararon entre sí por el método estadístico K-W, mostrando que no existen diferencias significativas.

Al graficar los datos biológicos se aprecian claramente las fases iniciales y de eliminación, pero se observó que se tienen que hacer más mediciones en rangos de tiempo más cortos dentro de las horas 3 a 5, ya que se presentan fases lentas seguidas de etapas muy rápidas no apreciándose con claridad el ajuste a nuestra función analítica exponencial.

Al tener una depuración más rápida en un organismo (dentro de las primeras 24 horas), significa que los órganos están afectados y que existe inflamación. La velocidad de depuración en grupos estrés de ratones es más apresurada, esto quiere decir que el mecanismo biológico de un ratón estresado está saturado de hierro, aumentando la ferritina sérica en varios órganos, por lo tanto, al inyectar un radiofármaco análogo del hierro como el Ga-67, no hay unión con los órganos y el cuerpo lo depura más rápido [Cediel G y cols, 2009, Barrios Y y cols, 2010]. En comparación con los datos de este trabajo la anterior depuración descrita de 24 horas en órganos de ratones, significa que deberían estar afectados por alguna inflamación; sin embargo la depuración obtenida fue muy rápida (menos de ocho horas), no encontrándose los órganos afectados.

Jaimes Hernández en 2018, encontró una mayor asimilación de dosis absorbida para ratones control en (bazo, corazón, hígado, pulmón y timo), comparado con las conseguidas en este trabajo.

Con base en el esquema MIRD se tiene que cuando existe menor captación de actividad y mayor velocidad de depuración, el grupo de ratones con los que se trabaja recibe menos dosis absorbida.

Capítulo 6

Conclusiones

Los ratones con biocinética ultrarrápida tienen descendencia en esa misma característica en mayor proporción. De los resultados de la crianza más del 50 % de las crías de ratonas no captadoras de citrato de Ga-67 también reprodujeron este comportamiento de la no captación.

La mayor parte de la depuración de citrato de Galio-67 se presenta por vía renal, corroborado por los registrados de actividad en las cajas metabólicas.

Aun con la cinética ultrarrápida el galio-67 se encuentra en mayor proporción en la sangre.

El citrato de Ga-67 tiene una vida media física de 78 horas (3.26 días), pero en los resultados obtenidos, la depuración se realizó en menos de 8 horas; ya que los ratones utilizados a las 8 horas presentaban una actividad de Ga-67 en todas las regiones de interés casi nula.

En el presente estudio se muestra que los ratones con cinética ultrarrápida depuran el Ga-67 en menos de ocho horas. Aunque no se puede asegurar que estos ratones sean sanos.

Glosario

- **Bequerelio.** Unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades que mide la actividad radiactiva. Un becquerel se define como la actividad de una cantidad de material radiactivo con decaimiento de un núcleo por segundo. Equivale a una desintegración nuclear por segundo. La unidad de Bq es por consiguiente inversa al segundo.
- **Biodistribución.** Conjunto de los fenómenos que rigen el reparto de un principio activo en el organismo.
- **Bioterio.** Lugar físico donde se crían, mantienen y utilizan animales de laboratorio.
- **Ciclotrón.** Es un tipo de acelerador de partículas cargadas que combina la acción de un campo eléctrico alterno, que les proporciona sucesivos impulsos, con un campo magnético uniforme que curva su trayectoria y las redirige una y otra vez hacia el campo eléctrico.
- **Citrato.** Son las sales del ácido cítrico.
- **Contador de pozo.** Contador de radiaciones gamma.
- **Curios.** Representa la cantidad de material en la que se desintegran $3,7 \cdot 10^{10}$ átomos por segundo, o $3,7 \cdot 10^{10}$ desintegraciones nucleares por segundo, que es más o menos la actividad de 1 g de ^{226}Ra (isótopo del elemento químico radio).
- **Distribución exponencial.** Esta ley de distribución describe procesos en los que nos interesa saber el tiempo hasta que ocurre determinado evento, sabiendo el tiempo que pueda ocurrir desde cualquier instante dado t , hasta que ello ocurra en un instante t_f .
- **Ferritina.** Es la principal proteína almacenadora de hierro en los vertebrados.
- **Fotópico.** La parte del espectro de rayos gamma de un material causada por el efecto fotoeléctrico.

- **Función de distribución.** Asociada a una variable aleatoria real: X (mayúscula) sujeta a cierta ley de distribución de probabilidad, es una función matemática de la variable real: x (minúscula); que describe la probabilidad de que X tenga un valor menor o igual que x .
- **Gray.** Unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades que mide la dosis absorbida de radiaciones ionizantes por un determinado material. Un gray es equivalente a la absorción de un julio de energía ionizante por un kilogramo de material irradiado.
- **Ionización.** Fenómeno químico o físico mediante el cual producen iones, estos son átomos o moléculas cargadas eléctricamente debido al exceso o falta de electrones respecto a un átomo o molécula neutra.
- **Isótopo.** Átomos de un mismo elemento, cuyos núcleos tienen una cantidad diferente de neutrones, y por lo tanto, difieren en número másico.
- **Ligante.** O ligando es un ión o molécula que se une a un átomo de metal central para formar un complejo de coordinación. El enlace entre el metal y el ligando generalmente involucra la donación de uno o más pares de electrones del ligando. La naturaleza del enlace metal-ligando oscila entre el enlace covalente y el enlace iónico.
- **Molécula.** Es un grupo eléctricamente neutro y suficientemente estable de al menos dos átomos en una configuración definida, unidos por enlaces químicos fuertes (covalentes o enlace iónico).
- **Neutrino.** Partícula subatómica elemental sin carga.
- **Nucleones.** Nombre colectivo para dos partículas: el neutrón y el protón.
- **Núclido.** Cada una de las posibles agrupaciones de nucleones: protones y neutrones.
- **Positrones.** Partícula elemental, antipartícula del electrón. Posee la misma cantidad de masa y espín; sin embargo, esta es positiva. No forma parte de la materia ordinaria, sino de la antimateria, aunque se producen en numerosos procesos radioquímicos como parte de transformaciones nucleares.
- **Radionúclido.** Un nucleído radiactivo, radionucleidos o radionucleido es un nucleido inestable y que por tanto degenera emitiendo radiaciones ionizantes.
- **Radiotrazadores.** Radiofármacos para evaluar las funciones corporales y para diagnosticar y tratar enfermedades.

- **Sievert.** Unidad derivada del SI que mide la dosis de radiación absorbida por la materia viva, corregida por los posibles efectos biológicos producidos.
- **Término exponencial.** La incógnita aparece únicamente en los exponentes de potencias para ciertas bases constantes.
- **Transición isomérica.** Proceso de desintegración radioactiva que sucede en los átomos cuyo núcleo está meta-excitado.
- **Transferrina.** Proteína transportadora específica del hierro en el plasma.

Bibliografía

- [1] Chang, R. Química, Edición 6, 993 páginas, McGraw-Hill, 1998.
- [2] Luna Gutiérrez, M. A. Evaluación de la cinética de internalización del radiofármaco ^{99m}Tc -N2S2-TAT (49-57) Lys3-BN con fines diagnósticos, empleando ensayo cometa. Universidad Autónoma del Estado de México. Myrna Alejandra Luna Gutiérrez. Enero 2011
- [3] Silvia Verdera, E. y Gómez de Castiglia, S. Radiofármacos terapéuticos. Asociación latinoamericana de sociedades de biología y medicina nuclear. 2011.
- [4] González, V. Radiactividad y Salud. Real Acad. Farm. 67. 2001.
- [5] Heredero del Brío, G. Diseño mecánico de una Gamma-cámara de mano para aplicaciones médicas. Universidad Carlos III de Madrid. 2013.
- [6] Sánchez García, M. Diseño y optimización del proceso de producción del radiofármaco ^{177}Lu -DOTA-Nal 3-Octreótido para el tratamiento de tumores gastroenteropancreáticos. Universidad Autónoma Del Estado De México. Noviembre 2013.
- [7] Rojo, A.M. y Michelin, S.C. Dosimetría interna en medicina nuclear, dosis absorbida en el feto por la administración de radiofármacos a la madre. Autoridad Regulatoria Nuclear Argentina. 2004.
- [8] Moreno Romero, F. Apuntes, Escritos y Ensayos Científicos. Elementos básicos de física nuclear. Sierra de las Villas (Villacarrillo, Jaén). 2004.
- [9] Jaimes Hernández, D. Modelo biocinético y dosimetría del citrato de Galio 67 en ratones con estrés fisiológico inducido. Universidad Autónoma Del Estado De México. 2018.
- [10] Azorín Vega, C. Simulación de la interacción de fotones en la materia usando el método Monte Carlo. Instituto Politécnico Nacional. Noviembre 2009.
- [11] Gotta, M. y Gasser, S. M. Nuclear organization . January 1997.
- [12] Gómez Perales, J. Radiofarmacia. Licencia Creative Commons. Febrero de 2016.
- [13] Hernández Cairo, A. Marcaje de ciprofloxacina con Tc-99m para el diagnóstico de infecciones. Comparación y evaluación preclínica de dos métodos. Centro de Investigaciones (CIC) Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). 2009.
- [14] Chang, R. Química, Edición 11, 1168 páginas, McGraw-Hill, 2013.
- [15] Mallol Escobar, J. Manual de radiofarmacia. Ediciones Díaz de Santos, 2008.

- [16] Edwards C.L y Hayes R.L. Radionucleidos Y Radiofármacos. Nucl.Med. 21: 1980.
- [17] Valencia Vázquez, J. Validación de la gammagrafía con Ga-67 como método de seguimiento en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Noviembre 2016.
- [18] Peña Marín, V. Método de evaluación de dosis por ingestión de polonio, bismuto y plomo como materiales radiactivos naturales. Universidad nacional de Colombia. 2011.
- [19] Ramírez Franco, J. Efecto de la rh-TSH en la dosimetría del 131I con altas actividades en ablación de remanente en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Universidad Autónoma del Estado de México. 2013.
- [20] Pérez, P. Modelo y desarrollo de un sistema de cálculo integrado para aplicaciones de medicina nuclear. Universidad Nacional de Córdoba. Diciembre, 2013.
- [21] Rojas, L. El método Montecarlo en dosimetría y otras aplicaciones. 2011.
- [22] Gómez-Gómez, M. y Danglot-Banck, C. Cómo seleccionar una prueba estadística. Enero-febrero 2013.
- [23] Grupo de innovación educativa. Pruebas no paramétricas. Universidad de Valencia, 2000.