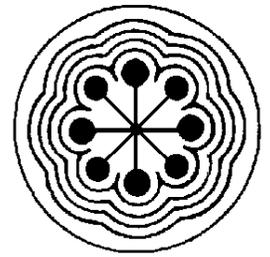




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE  
INVESTIGACIONES NUCLEARES



ININ

FACULTAD DE MEDICINA

*Biocinética y dosimetría del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP  
para la detección específica del  
microambiente tumoral*

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN FÍSICA MÉDICA

P R E S E N T A

*Lic. en Fís. Luis Ángel Coria Domínguez*

Comité de Tutores: Dra. en C. Clara Leticia Santos Cuevas  
Dr. en NyMNT. Gerardo Julián Ramírez Nava  
Dra. en C.S. Liliana Aranda Lara



TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

DICIEMBRE 2022

# Agradecimientos Institucionales

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx) por darme la oportunidad de formar parte de su comunidad estudiantil, y por brindarme siempre su apoyo para enriquecer mi formación profesional.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada durante estos dos años para realizar mis estudios de maestría, con número de apoyo **779480**.

A todos quienes conforman el Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (LANIDER) del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), por su paciencia, confianza, consejos y disposición.

Al Sistema Institucional de Becas de la Universidad Autónoma del Estado de México por la Beca de Escolaridad de Estudios Avanzados otorgada cada inicio de semestre durante mi periodo en la maestría.

Nuevamente, agradezco a la UAEMéx por la Beca de Apoyo a la Retribución Social para Estudios Avanzados.

# Índice

Resumen .....	1
Abstract.....	3
Abreviaturas.....	4
Índice de tablas .....	5
Índice de figuras .....	7
Capítulo 1. Introducción .....	8
<b>1.1. Introducción</b> .....	8
<b>1.2. Planteamiento del Problema</b> .....	10
Capítulo 2. Estado del arte .....	11
<b>2.1. Estado del arte</b> .....	11
<b>2.2. Pregunta de investigación</b> .....	11
<b>2.3. Hipótesis</b> .....	11
<b>2.4. Objetivos</b> .....	11
<b>2.4.1. General</b> .....	11
<b>2.4.2. Específicos</b> .....	11
Capítulo 3. Marco teórico .....	12
<b>3.1 Microambiente tumoral y cáncer</b> .....	12
3.1.1. Generalidades y epidemiología del cáncer .....	12
3.1.2. Microambiente tumoral (MT).....	12
3.1.3. Diagnóstico y detección del cáncer .....	14
<b>3.2. Modalidad de imágenes dual: El SPECT-CT</b> .....	17
3.2.2. SPECT-CT cuantitativo.....	19
3.2.2. Factores que afectan la cuantificación de la actividad radiactiva.....	22
<b>3.3. Modelos radiofarmacocinéticos</b> .....	25
3.3.1. Modelos empíricos .....	25
3.3.2. Modelos analíticos .....	26
3.3.4. Modelos compartimentales.....	26
<b>3.4. Dosimetría interna</b> .....	27
3.4.1. Dosis absorbida, dosis equivalente y dosis efectiva.....	27
3.4.2. Esquema MIRD para el cálculo de dosis interna.....	30
3.5. Software de cálculo dosimétrico OLINDA/EXM .....	37

<b>Capítulo 4. Materiales y Métodos.</b> .....	38
<b>4.1. Materiales</b> .....	38
4.1.1. Radiofármacos .....	38
4.1.2. Equipos y accesorios .....	38
4.1.3. Software.....	38
<b>4.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación</b> .....	39
<b>4.3. Cuantificación de la actividad radiactiva a partir de imágenes y su corrección</b> ...	40
4.3.1. Corrección por atenuación: Método de vistas conjugadas .....	40
4.3.2. Corrección por dispersión: Método de la doble ventana energética.....	44
<b>4.4. Adquisición de las imágenes SPECT/CT</b> .....	45
4.4.1. Corrección por efecto de volumen parcial.....	47
<b>4.5. Cuantificación de imágenes SPECT/CT del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-iFAP de los voluntarios</b> .....	47
<b>4.6. Estimación de la dosis absorbida de radiación por unidad de actividad administrada de los voluntarios</b> .....	49
<b>4.7. Método híbrido para la cuantificación de actividad</b> .....	51
<b>Capítulo 5. Resultados y discusión</b> .....	52
<b>5.1. Cuantificación de imágenes SPECT-CT del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-iFAP en voluntarios sanos</b> .....	52
<b>5.2. Determinación de la dosis absorbida de radiación por unidad de actividad administrada del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-iFAP en los voluntarios.</b> .....	58
<b>Capítulo 6. Conclusiones</b> .....	82
<b>Capítulo 7. Referencias bibliográficas</b> .....	83
<b>Anexos</b> .....	87
<b>A. Artículo aceptado en revista indexada</b> .....	87
<b>B. Artículo publicado</b> .....	88
<b>C. Participación en congreso</b> .....	89

# Resumen

Las interacciones entre las células malignas y no transformadas crean lo que se conoce como *microambiente tumoral* (MT), el cual se encarga de regular las funciones esenciales de supervivencia y crecimiento del tumor. La comunicación intracelular en el MT está regulada por una red compleja y dinámica de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, enzimas inflamatorias y de remodelación de la matriz extracelular. Estudios recientes han demostrado que la sobre-expresión de la proteína activadora de fibroblastos (FAP) promueve el crecimiento tumoral, mientras que su inhibición ayuda a incrementar la respuesta inmune. La FAP se encuentra sobre-expresada en el 90% de los carcinomas epiteliales humanos. Además, ésta se considera como un blanco molecular, ya que se ha observado que participa en procesos como migración, proliferación, invasividad y angiogénesis en tumores del tipo epitelial como el cáncer de mama, pulmonar, colorrectal y de ovarios.

El diagnóstico por imagen es uno de los primeros pasos en la atención clínica del cáncer, teniendo la medicina nuclear un rol importante en la detección sistemática, estadificación, seguimiento, planificación, tratamiento, evaluación de respuesta y vigilancia a largo plazo de los pacientes. Los procedimientos diagnósticos en medicina nuclear implican el uso de niveles de actividad los cuales no permitan la aparición de efectos determinísticos de la radiación. Con ello, el análisis de riesgo asociado a dichos procedimientos requiere de la cuantificación de la dosis absorbida de todos los tejidos irradiados y órganos de interés del paciente, permitiendo con ello establecer posteriores protocolos de control de calidad que puedan emplearse en procedimientos diagnósticos de manera rutinaria.

Entre las principales herramientas para la dosimetría de radiofármacos empleados para radiodiagnóstico se encuentra la estimación de la biocinética mediante imágenes cuantitativas. El método de vistas conjugadas es considerado como la técnica de imagen 2D más comúnmente utilizada para la evaluación de radiofármacos. Con los recientes avances tecnológicos y el desarrollo de nuevos y sofisticados equipos médicos, tales como la tomografía computarizada por emisión de fotón único/ Tomografía computarizada (SPECT/CT), ha llevado al desarrollo de técnicas más precisas basadas en imágenes 3D. En años recientes, los métodos híbridos de cuantificación (2D/3D) han sido propuestos como una alternativa interesante para la obtención de datos biocinéticos y dosimétricos de una gran cantidad de radiofármacos.

Un radionúclido con amplias aplicaciones diagnósticas en medicina nuclear es el  $^{99m}\text{Tc}$ , un emisor de rayos gamma con propiedades físicas óptimas para la obtención de imágenes. Además, sus propiedades químicas lo convierten en un candidato adecuado para el radiomarcado de una gran cantidad de moléculas que pueden ser empleadas en diferentes procesos diagnósticos. Por tanto, el desarrollo de nuevos ligandos inhibidores de FAP marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  podrían funcionar como radiofármacos de blancos moleculares específicos para el diagnóstico de neoplasias en más de una veintena de tipos de cáncer de origen epitelial.

Por lo anterior, en este proyecto se evaluó biocinética y dosimétricamente el radiomarcado con  $^{99m}\text{Tc}$  del inhibidor de la proteína activadora de fibroblastos en voluntarios sanos a partir de una cuantificación híbrida 2D/3D, lo que permitió evaluar su seguridad en procedimientos diagnósticos y con ello su posible uso para estudios en pacientes con cáncer.

# Abstract

Interactions between malignant and non-transformed cells create what is known as the *tumor microenvironment* (TM), which has been shown to regulate essential functions of tumor survival and growth. Intracellular communication in the TM is regulated by a complex and dynamic network of cytokines, chemokines, growth factors, inflammatory and extracellular matrix remodeling enzymes. Recent studies have shown that overexpression of fibroblast activating protein (FAP) promotes tumor growth, while its inhibition helps to increase the immune response. FAP is overexpressed in 90% of human epithelial carcinomas. In addition, it is considered a molecular target, as it has been observed to participate in processes such as migration, proliferation, invasiveness and angiogenesis in epithelial-type tumors such as breast, lung, colorectal and ovarian cancer.

Diagnostic imaging is one of the first steps in clinical cancer care, with nuclear medicine playing an important role in screening, staging, monitoring, planning, treatment, response evaluation and long-term surveillance of patients. Diagnostic procedures in nuclear medicine involve the use of activity levels which do not allow the occurrence of deterministic radiation effects. Thus, the risk analysis associated with such procedures requires the quantification of the absorbed dose of all irradiated tissues and organs of interest of the patient, thus allowing the establishment of subsequent quality control protocols that can be used in diagnostic procedures on a routine basis.

Among the main tools for the dosimetry of radiopharmaceuticals used for radiodiagnosis is the estimation of biokinetics by means of quantitative imaging. The conjugate view method is considered the most commonly used 2D imaging technique for the evaluation of radiopharmaceuticals. With recent technological advances and the development of new and sophisticated medical equipment, such as single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT), has led to the development of more accurate techniques based on 3D images. In recent years, hybrid quantification methods (2D/3D) have been proposed as an interesting alternative for obtaining biokinetic and dosimetric data for a large number of radiopharmaceuticals.

A radionuclide with wide diagnostic applications in nuclear medicine is  $^{99m}\text{Tc}$ , a gamma emitter with optimal physical properties for imaging. Moreover, its chemical properties make it a suitable candidate for radiolabeling a large number of molecules that can be used in different diagnostic processes. Therefore, the development of new  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled FAP inhibitor ligands could function as radiopharmaceuticals of specific molecular targets for the diagnosis of neoplasms in more than twenty types of cancer of epithelial origin.

Therefore, this project aims to evaluate biokinetically and dosimetrically the radiolabeling with  $^{99m}\text{Tc}$  of the fibroblast activator protein inhibitor in healthy volunteers from a hybrid 2D/3D quantification, which allows to evaluate its safety in diagnostic procedures and thus its possible use for studies in cancer patients.

# Abreviaturas

<b>CFOV</b>	Campo de Visión Central
<b>COR</b>	Centro de Rotación
<b>CT</b>	Tomografía Computarizada
<b>DF</b>	Factor de Dosis
<b>ECM</b>	Matriz Extracelular
<b>FAP</b>	Proteína Activadora de Fibroblastos
<b>FOV</b>	Campo de Visión
<b>LEHR</b>	Colimador de Baja Energía y Alta Resolución
<b>MIRD</b>	Medical International Radiation Dose
<b>MT</b>	Microambiente Tumoral
<b>OLINDA</b>	Organ Level Internal Dosimetry Assessment
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PET</b>	Tomografía por Emisión de Positrones
<b>ROI</b>	Región de Interés
<b>SPECT</b>	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único
<b>TFM</b>	Tubo Foto Multiplicador
<b>UD</b>	Uniformidad Diferencial
<b>UFOV</b>	Campo de Visión Útil
<b>UI</b>	Uniformidad Integral
<b>VOI</b>	Volumen de Interés
<b>2D</b>	Bidimensional
<b>3D</b>	Tridimensional



# Índice de tablas

<b>Tabla 3.1.</b> Factores de ponderación de tejidos recomendados por la ICRP 103. ....	<b>29</b>
<b>Tabla 5.1.</b> Porcentajes de actividad promedio $\pm$ desviación estándar de los voluntarios sanos a quienes se les administró el radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. ....	<b>52</b>
<b>Tabla 5.2.</b> Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del primer voluntario al que se le administró el radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. ....	<b>53</b>
<b>Tabla 5.3.</b> Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del segundo voluntario al que se le administró el radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. ....	<b>53</b>
<b>Tabla 5.4.</b> Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del tercer voluntario al que se le administró el radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. ....	<b>53</b>
<b>Tabla 5.5.</b> Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del cuarto voluntario al que se le administró el radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. ....	<b>54</b>
<b>Tabla 5.6.</b> Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del quinto voluntario al que se le administró el radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. ....	<b>54</b>
<b>Tabla 5.7.</b> Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del sexto voluntario al que se le administró el radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. ....	<b>54</b>
<b>Tabla 5.8.</b> Modelos radiofarmacocinéticos promedio del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP, calculados de los voluntarios sanos empleando una metodología planar. ....	<b>58</b>
<b>Tabla 5.9.</b> Modelos radiofarmacocinéticos promedio del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP, calculados de los voluntarios sanos a partir de la metodología híbrida (2D/3D). ....	<b>59</b>
<b>Tabla 5.10.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del primer voluntario sano, empleando la metodología planar. ....	<b>59</b>
<b>Tabla 5.11.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del segundo voluntario sano, empleando la metodología planar. ....	<b>60</b>
<b>Tabla 5.12.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del tercer voluntario sano, empleando la metodología planar. ....	<b>60</b>
<b>Tabla 5.13.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del cuarto voluntario sano, empleando la metodología planar. ....	<b>61</b>
<b>Tabla 5.14.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del quinto voluntario sano, empleando la metodología planar. ....	<b>61</b>
<b>Tabla 5.15.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos de la sexta voluntaria sano, empleando la metodología planar. ....	<b>62</b>
<b>Tabla 5.16.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del primer voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D). ....	<b>62</b>
<b>Tabla 5.17.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del segundo voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D). ....	<b>63</b>
<b>Tabla 5.18.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del tercer voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D). ....	<b>63</b>
<b>Tabla 5.19.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del cuarto voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D). ....	<b>64</b>
<b>Tabla 5.20.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del quinto voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D). ....	<b>64</b>

<b>Tabla 5.21.</b> Modelos radiofarmacocinéticos del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos de la sexta voluntaria sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D).....	<b>65</b>
<b>Tabla 5.22.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva promedio del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP calculados de seis voluntarios sanos (1 mujer y 5 hombres) utilizando una metodología planar. ....	<b>66</b>
<b>Tabla 5.23.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva promedio del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP calculados de seis voluntarios sanos (1 mujer y 5 hombres) utilizando una metodología híbrida.....	<b>67</b>
<b>Tabla 5.24.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el primer voluntario, empleando el método planar.....	<b>68</b>
<b>Tabla 5.25.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el segundo voluntario, empleando el método planar. ....	<b>69</b>
<b>Tabla 5.26.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el tercer voluntario, empleando el método planar. ....	<b>70</b>
<b>Tabla 5.27.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el cuarto voluntario, empleando el método planar. ....	<b>71</b>
<b>Tabla 5.28.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el quinto voluntario, empleando el método planar. ....	<b>72</b>
<b>Tabla 5.29.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por la sexta voluntaria, empleando el método planar.....	<b>73</b>
<b>Tabla 5.30.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el primer voluntario, empleando el método híbrido (2D/3D). ....	<b>74</b>
<b>Tabla 5.31.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el segundo voluntario, empleando el método híbrido (2D/3D).....	<b>75</b>
<b>Tabla 5.32.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el tercer voluntario, empleando el método híbrido (2D/3D). ....	<b>76</b>
<b>Tabla 5.33.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el cuarto voluntario, empleando el método híbrido (2D/3D). ....	<b>77</b>
<b>Tabla 5.34.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el quinto voluntario, empleando el método híbrido (2D/3D). ....	<b>78</b>
<b>Tabla 5.35.</b> Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por la sexta voluntaria, empleando el método híbrido (2D/3D). ....	<b>79</b>

# Índice de figuras

<b>Figura 3.1.</b> Esquema simplificado de las componentes del microambiente tumoral y su contribución a la progresión tumoral.....	<b>13</b>
<b>Figura 3.2.</b> Esquema de decaimiento del $^{99m}\text{Tc}$ .....	<b>16</b>
<b>Figura 3.3.</b> Equipo Symbia Truepoint SPECT/CT marca Siemens® ...	<b>18</b>
<b>Figura 4.1.</b> Segmentación y contorno del hígado de voluntario sano, utilizando el software OSIRIX MD® .....	<b>46</b>
<b>Figura 4.2.</b> Administración del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP en voluntarios sanos... ..	<b>47</b>
<b>Figura 4.3.</b> Interfaz del software OLINDA/EXM Versión 1.1. para el cálculo de dosis absorbida del $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.....	<b>50</b>
<b>Figura 5.1.</b> a) Imágenes planares y b) Imagen SPECT/CT abdominal del segundo voluntario a quien se le administró $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. ....	<b>55</b>
<b>Figura 5.2.</b> a) Imágenes planares y b) Imagen SPECT/CT abdominal del tercer voluntario a quien se le administró $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP .....	<b>56</b>
<b>Figura 5.3.</b> a) Imágenes planares y b) Imagen SPECT/CT abdominal del cuarto voluntario a quien se le administró $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. ....	<b>57</b>
<b>Figura A.1.</b> Envío de artículo a revista indexada.. ..	<b>87</b>
<b>Figura A.2.</b> Artículo aceptado y publicado en revista <i>Pharmaceuticals</i> .....	<b>88</b>
<b>Figura A.3.</b> Constancia de participación en congreso.....	<b>89</b>

# Capítulo 1. Introducción

## 1.1. Introducción

Actualmente, el cáncer continúa posicionándose como la principal causa de muerte y como un obstáculo importante en el incremento de la expectativa de vida en todos los países a nivel mundial. De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019, el cáncer ocupa la primera o segunda causa de muerte antes de los setenta años en 112 de los 183 países a nivel mundial [1].

En los últimos años se han estudiado mecanismos en los cuales se llevan a cabo las diferentes interacciones proteicas y se ha demostrado que, si bien son indispensables para el desempeño de una gran cantidad de procesos biológicos, algunas de estas se encuentran relacionadas con la progresión de distintas enfermedades, incluyendo el desarrollo del cáncer [2].

Hoy en día, las ciencias radiofarmacéuticas han avanzado en la investigación y desarrollo de diferentes técnicas diagnósticas dirigidas empleando inhibidores sintéticos de las interacciones protéicas, péptidos y proteínas radiomarcadas para la detección específica de diversas neoplasias, utilizando para ello métodos *in vivo* [3].

Las interacciones entre las células malignas y no transformadas crean el microambiente tumoral (MT), el cual está ampliamente implicado en la progresión del cáncer [6]. La comunicación intracelular en el MT está regulada por una red compleja y dinámica de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, encimas inflamatorias y de remodelación de la matriz extracelular. Estudios recientes han demostrado que la sobre-expresión de la proteína activadora de fibroblastos (FAP, por sus siglas en inglés) promueve el crecimiento tumoral, mientras que su inhibición ayuda a incrementar la respuesta inmune [7]. La FAP se encuentra sobre-expresada en el 90% de los carcinomas epiteliales humanos, incluyendo el cáncer de mama, pulmonar, colorrectal y de ovarios [8]. Esta proteína se considera como un blanco molecular, ya que participa en procesos como migración, proliferación, invasividad y angiogénesis en tumores del tipo epitelial [9].

Estudios recientes han posicionado al  $^{68}\text{Ga}$ -iFAP como un candidato promisorio para el diagnóstico y tratamiento en diferentes tipos de cáncer [10]. Sin embargo, las múltiples desventajas de los generadores de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  actuales conllevan a diversos problemas en el proceso de radiomarcado de moléculas con  $^{68}\text{Ga}$ , siendo los más importantes su alto costo de producción y la presencia de contaminación o impurezas [11].

## *Capítulo 1. Introducción.*

Los procedimientos diagnósticos en medicina nuclear implican el uso de niveles de actividad radiactiva que no permitan la aparición de efectos determinísticos de la radiación. Con ello, el análisis de riesgo asociado a dichos procedimientos requiere de la cuantificación de la dosis absorbida de todos los tejidos irradiados y órganos de interés del paciente. Para esto, los estudios dosimétricos son fundamentales para el uso e introducción de un nuevo radiofármaco, puesto que permiten determinar el rango de actividad radiactiva requerido para realizar un procedimiento, siendo vital para obtener la autorización clínica de los organismos reguladores correspondientes [4].

Entre las principales herramientas para la dosimetría de radiofármacos empleados para radiodiagnóstico se encuentra la estimación de la biocinética mediante imágenes cuantitativas. El método de vistas conjugadas es considerado como la técnica de imagen 2D más comúnmente utilizada para la evaluación de radiofármacos. Con los recientes avances tecnológicos y el desarrollo de nuevos y sofisticados equipos médicos, tales como la tomografía computarizada por emisión de fotón único/ Tomografía computarizada (SPECT/CT), ha llevado al desarrollo de técnicas más precisas basadas en imágenes 3D. En años recientes, los métodos híbridos de cuantificación (2D/3D) han sido propuestos como una alternativa interesante para la obtención de datos biocinéticos y dosimétricos de una gran cantidad de radiofármacos [12].

Un radionúclido con amplias aplicaciones diagnósticas en medicina nuclear es el  $^{99m}\text{Tc}$ , un emisor de rayos gamma con propiedades físicas óptimas para la obtención de imágenes. Además, sus propiedades químicas lo convierten en un candidato adecuado para el radiomarcado de una gran cantidad de moléculas que pueden ser empleadas en diferentes procesos diagnósticos [13]. Por tanto, el desarrollo de nuevos ligandos inhibidores de FAP marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  podrían funcionar como radiofármacos de blancos moleculares específicos para el diagnóstico de neoplasias en más de una veintena de tipos de cáncer de origen epitelial [14].

Por lo anterior, en este proyecto se evaluó biocinética y dosimétricamente el radiomarcado con  $^{99m}\text{Tc}$  del inhibidor de la proteína activadora de fibroblastos (iFAP) en voluntarios sanos a partir de una cuantificación híbrida 2D/3D, lo cual permitió evaluar su seguridad en procedimientos diagnósticos y con ello su uso para estudios en pacientes con cáncer.

## **1.2. Planteamiento del Problema**

Al día de hoy, el cáncer continúa estableciéndose como un grave problema de salud pública a nivel mundial. Una caracterización molecular adecuada de la masa tumoral permitiría facilitar la elección de estrategias que puedan ser adecuadas para la terapia del paciente. Para ello, estudios recientes han demostrado que el microambiente tumoral, el cual consiste en la interacción de las células normales, moléculas, vasos sanguíneos y células de cáncer, regula las funciones esenciales de sobrevivencia y crecimiento del tumor. Las interacciones entre las componentes celulares y estructurales del MT permiten que las células cancerosas se vuelvan invasivas y se diseminen del sitio primario a ubicaciones distantes, a través de una cascada metastásica compleja y de varios pasos.

La proteína de activación de los fibroblastos (FAP), una peptidasa anclada a la membrana, se expresa en gran medida en los fibroblastos asociados al cáncer en más del 90% de los tumores epiteliales y contribuye a la progresión y a un pronóstico desfavorable de más de una veintena de diferentes tipos de cáncer. Con ello, la FAP se considera un objetivo prometedor para estudios basados en radionúclidos utilizados en el diagnóstico y el tratamiento de los tumores, así como para el diagnóstico de las enfermedades no malignas asociadas a una remodelación de la matriz extracelular. Investigaciones recientes han desarrollado una gran variedad de inhibidores de la FAP basados en quinolonas (iFAP) acoplados a quelantes que muestran una unión específica a la FAP humana y murina con una internalización rápida y casi completa. Debido a la elevada captación por parte del tumor y a la escasa acumulación en los tejidos normales, así como a una rápida eliminación del mismo, se ha observado un alto contraste para la obtención de imágenes iFAP obtenidas en estudios PET/CT a cortos intervalos de tiempo posterior a la administración del trazador.

Las propiedades físicas y químicas del  $^{99m}\text{Tc}$  lo han establecido como uno de los candidatos óptimos para estudios de imagen en medicina nuclear, siendo empleado en el radiomarcado de moléculas que pueden utilizarse para el diagnóstico de diversas patologías. La evaluación dosimétrica de macromoléculas radiomarcadas con  $^{99m}\text{Tc}$  en las regiones de interés es una herramienta clave para su autorización y aplicación clínica, siendo el método más preciso la obtención de modelos biocinéticos y dosimétricos a partir de imágenes cuantitativas SPECT/CT tridimensionales.

Por lo anterior, en este proyecto se busca evaluar biocinética y dosimétricamente el radiomarcado con  $^{99m}\text{Tc}$  del inhibidor de la proteína activadora de fibroblastos en voluntarios sanos a partir de una cuantificación híbrida 2D/3D, lo cual permita evaluar su seguridad en procedimientos diagnósticos y con ello su posible uso para estudios en pacientes con cáncer.

## **Capítulo 2. Estado del arte**

### **2.1. Estado del arte**

### **2.2. Pregunta de investigación**

¿Podrá el  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP ser considerado un radiofármaco diagnóstico seguro para la detección del microambiente tumoral a partir de la determinación de su comportamiento biocinético y evaluación dosimétrica utilizando un método de cuantificación de imagen híbrida?

### **2.3. Hipótesis**

El comportamiento biocinético y evaluación dosimétrica del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP a partir de un método de cuantificación de imagen híbrida permitirán considerarlo un radiofármaco diagnóstico seguro para la detección del microambiente tumoral.

### **2.4. Objetivos**

#### **2.4.1. General**

Obtener datos radiofarmacocinéticos y evaluar dosimétricamente al  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP para la detección específica del microambiente tumoral.

#### **2.4.2. Específicos**

- Adquirir y procesar las imágenes planares y de SPECT-CT de voluntarios sanos a los que se les haya administrado  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP a diferentes tiempos de adquisición.
- Cuantificar las imágenes adquiridas de los voluntarios en órganos y regiones de interés utilizando una metodología híbrida.
- Obtener los modelos biocinéticos para calcular la dosimetría del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP en órganos y regiones de interés de los voluntarios estudiados, mediante la metodología MIRD y el software OLINDA/EXM.

## **Capítulo 3. Marco teórico**

### **3.1 Microambiente tumoral y cáncer**

#### **3.1.1. Generalidades y epidemiología del cáncer**

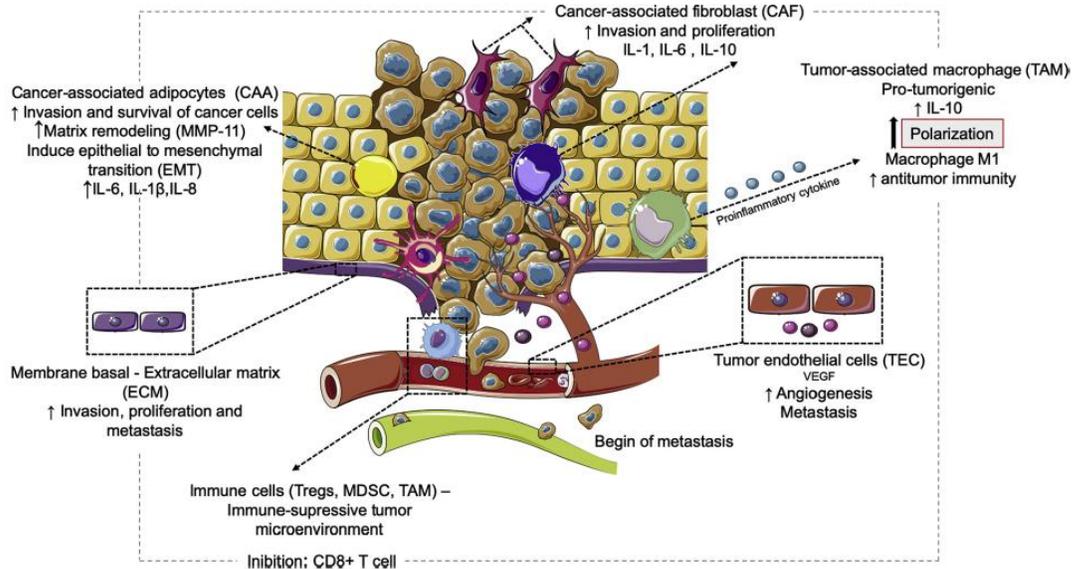
El cáncer se define como una enfermedad de origen multifactorial, caracterizada por la transformación de células sanas, lo cual da lugar a un aumento descontrolado en su proliferación celular e inhibición de los procesos de muerte celular programada (*Apoptosis*), con la capacidad de invadir tejidos u órganos [13]. Entre los agentes etiológicos para el desarrollo de esta enfermedad pueden encontrarse las mutaciones somáticas, la exposición a carcinógenos y las infecciones producidas por organismos como bacterias y virus, o actores genéticos hereditarios. Dichas afectaciones son capaces de estimular el ciclo celular y producir una mayor acumulación de mutaciones, ayudando al establecimiento de esta enfermedad. Hoy en día se han descrito más de cien formas distintas de cáncer, las cuales se definen a partir del órgano o tejido en el cual éste se origina [14].

Actualmente, el cáncer continúa posicionándose como la principal causa de muerte y como un obstáculo importante en el incremento de la expectativa de vida en todos los países a nivel mundial. De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019, el cáncer es la primera o segunda causa de muerte antes de los setenta años en 112 de los 183 países, además de posicionarse en tercer o cuarto lugar en otros 23 países. En general, la carga de incidencia y mortandad por cáncer se encuentra en rápido crecimiento a nivel mundial, teniendo como causas principales tanto el crecimiento como el envejecimiento de la población, así como los cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, la mayoría de los cuales se encuentra asociado con el desarrollo económico [1]. En particular, de acuerdo con cifras reportadas en el año 2020, los cánceres de tipo epitelial representan un aproximado del 30% en cifras tanto de incidencia, mortandad y prevalencia a nivel mundial [1].

#### **3.1.2. Microambiente tumoral (MT)**

Las interacciones entre las células malignas y no transformadas forman lo que se conoce como microambiente tumoral (MT), el cual se ha visto se encuentra ampliamente implicado en la progresión del cáncer [6]. La comunicación intercelular en el MT está regulada por una red compleja y dinámica de citosinas, quimiocinas, factores de crecimiento, enzimas inflamatorias y de remodelación de la matriz extracelular. Estudios recientes han demostrado que la sobre-expresión de la proteína activadora de fibroblastos (FAP) promueve el crecimiento tumoral, mientras que su inhibición ayuda a incrementar la respuesta inmune (Figura 3.1.) [7]. La FAP está sobre-expresada en el 90% de carcinomas epiteliales humanos, incluyendo el cáncer de mama, pulmonar, colorrectal y de ovarios [8].





**Figura 3.1.** Esquema simplificado de las componentes del microambiente tumoral y su contribución a la progresión tumoral (Imagen tomada de [15]).

### 3.1.2.1. Fibroblastos en el MT y su papel en la progresión del cáncer

Los fibroblastos son tejidos celulares conectivos de origen mesenquimal los cuales están presentes en la matriz extracelular (*ECM*, por sus siglas en inglés). Éstos realizan auto-síntesis y participan en procesos tales como el depósito y remodelación de la *ECM*, en la regulación de la inflamación y en la cicatrización. Estas células también tienen la capacidad de formar la membrana basal, además de producir una gran cantidad de factores de crecimiento. Con ello, estos han adquirido un gran interés en el estudio del desarrollo de la progresión tumoral puesto que son una de las componentes más abundantes dentro del estroma. Es bien sabido que los fibroblastos tienen la capacidad de estimular la progresión de células malignas epiteliales, tanto *in vivo* como *in vitro* en cáncer de próstata, siendo estos uno de los primeros estudios que identificaron la relación entre los fibroblastos y el desarrollo del cáncer [15].

Bajo condiciones normales, los fibroblastos en el organismo son células inactivas que son activadas mediante varios estímulos y se convierten vulnerables a modificaciones epigenéticas, lo cual podría explicar su función como precursores de otros tipos de células. Un proceso carcinogénico en un fibroblasto puede cambiar su estructura y función, promoviendo características fenotípicas y una remodelación excesiva de la *ECM*. Los fibroblastos asociados al cáncer poseen diferentes fenotipos de fibroblastos de tejido normal con una mayor expresión de proteínas de la matriz y secreción anormal de enzimas proteolíticas, las cuales podrían facilitar el potencial invasivo de las células tumorales [15].

En tejidos sanos, los fibroblastos son responsables de inhibir el crecimiento de células cancerosas, lo que sugiere un rol en la supresión de crecimiento epitelial en un proceso que requiere el contacto directo de las células de cáncer con los fibroblastos, con lo cual se encuentran en proceso de conversión a fibroblastos asociados a cáncer. En los tumores, sus funciones varían desde el estimular las células tumorales para promover la proliferación, migración e invasión, inmunosupresión tumoral, y la secreción de factores pro-inflamatorios [9]. Los fibroblastos asociados a cáncer pueden tener una influencia en la respuesta tumoral, tales como el factor CXCL12, el cual se encuentra fuertemente implicado con el aumento en la capacidad proliferativa de las células cancerosas [15].

### **3.1.3. Diagnóstico y detección del cáncer**

En el diagnóstico del cáncer suele ser necesario realizar exámenes mediante imágenes en los cuales, en muchos casos, se utilizan pequeñas cantidades de radiación. Procedimientos como la Tomografía Computarizada (*CT*, por sus siglas en inglés) y la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (*SPECT*, por sus siglas en inglés) son importantes para tomar decisiones clínicas, por ejemplo, en lo que respecta al tratamiento y el seguimiento de patologías [16].

El diagnóstico por imagen es uno de los primeros pasos en la atención clínica de la enfermedad. Las áreas de radiodiagnóstico y medicina nuclear cumplen una importante función en la detección sistemática, la estadificación (conocer el alcance de cáncer, por ejemplo, el tamaño del tumor y si éste se ha propagado desde el tumor primario a otro lugar), el seguimiento, la planificación del tratamiento, la evaluación de la respuesta al tratamiento y la vigilancia a largo plazo de los pacientes [16].

Se requiere de un diagnóstico fiable para determinar el lugar en que se encuentra el tumor primario y para evaluar su tamaño y propagación a tejidos circundantes y a otros órganos y estructuras del cuerpo. Con ello, resulta fundamental que el diagnóstico sea correcto para decidir qué enfoque terapéutico adoptar y emitir un pronóstico [16].

#### **3.1.3.1. Medicina nuclear diagnóstica**

La medicina nuclear diagnóstica es una especialidad la cual utiliza radionúclidos emisores de radiación gamma que, al atravesar la materia, produce en sus átomos una serie de fenómenos como ionizaciones y excitaciones los cuales permiten que ésta pueda ser detectada. El procedimiento diagnóstico en medicina nuclear se basa en imágenes funcionales, las cuales aportan información del funcionamiento de los órganos mediante algún rasgo en su metabolismo o capacidad de retención de determinadas sustancias, éstas pueden ser obtenidas mediante la detección de la radiación gamma emitida por los radiofármacos inyectados al paciente a partir de sistemas de detección y formación de imágenes conocidos como cámaras gamma [17].

### Capítulo 3. Marco Teórico.

Un *radiofármaco* es un compuesto radiactivo el cual se utiliza para la formación de imágenes de procesos biológicos de interés clínico, permitiendo determinar su ubicación en el organismo mediante la radiación ionizante que este emita [18]. Un radiofármaco consta de dos componentes, un radionúclido y una sustancia (fármaco) el cual es marcado y que actúa como vehículo transportador del radionúclido hasta el tejido u órgano de interés. Por un lado, la porción farmacéuticamente activa determina la actividad radiactiva que será medida, mientras que la porción radiactiva emitirá una cantidad de radiación tal que pueda ser medida por dispositivos como el escáner SPECT.

Las principales propiedades que debe poseer un radiofármaco para su uso diagnóstico son [18]:

- 1) Tiempo de vida media corto.
- 2) Eliminación corporal con una vida media efectiva aproximadamente igual al tiempo utilizado para realizar el examen, a modo de prevenir subsecuentes exposiciones en el organismo.
- 3) Ser emisor  $\gamma$  puro por transición isomérica.
- 4) Los rayos  $\gamma$  emitidos deberían ser monoenergéticos ( $\approx 150$  keV).
- 5) Tener una alta actividad radiactiva específica.
- 6) Localizarse en gran medida y rápidamente en el sitio blanco.
- 7) Decaer en un núcleo hijo más estable.
- 8) Capacidad de unirse de manera fácil y efectiva al compuesto químico a temperatura ambiente.
- 9) Tener fácil capacidad de producción.
- 10) No debe ejercer efectos farmacológicos en el organismo.

Dentro de los radiofármacos utilizados con fines diagnósticos, se sabe que el 90% de los radiofármacos actualmente empleados consisten en compuestos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . A continuación, se mencionan algunas de las propiedades físicas y químicas que hacen que éste radionúclido sea idóneo para realizar estudios diagnósticos en medicina nuclear.

### 3.1.3.2. $^{99m}\text{Tc}$

El tecnecio 99 metaestable ( $^{99m}\text{Tc}$ ) es un radionúclido emisor  $\gamma$  ( $E_\gamma = 141 \text{ keV}$ , 89% de abundancia,  $t_{1/2} = 6 \text{ horas}$ ) con amplias aplicaciones diagnósticas en medicina nuclear (Figura 3.2.). Posee propiedades físicas óptimas para su uso en la obtención de imágenes mediante cámaras gamma, siendo utilizado en técnicas como gammagrafía planar y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) [13].

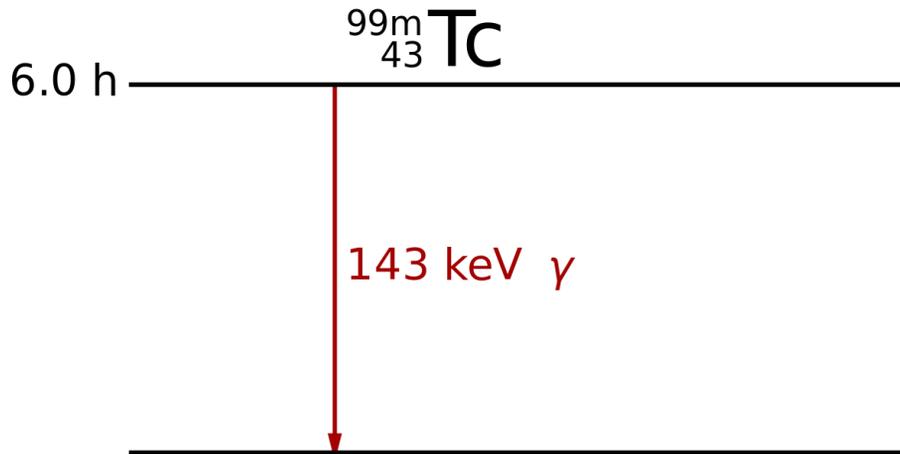


Figura 3.2. Esquema de decaimiento del  $^{99m}\text{Tc}$ .

Los radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  son administrados sistémicamente y acumulados en el órgano o tejido de interés de acuerdo a su diseño. En un agente de imagen, para que pueda ser efectivo, debe permanecer atrapado en el blanco durante el tiempo que tarde el estudio y, además, la eliminación del radiotrazador de los tejidos circundantes debe ser rápida para obtener un buen contraste. La cantidad de radiactividad acumulada en el tejido blanco se encuentra correlacionada con la función del tejido, y así, se determina el estado de la enfermedad. Por lo tanto, la calidad de la imagen depende de las propiedades físicas del radionúclido, de su acumulación en el órgano blanco, y de su eliminación de las áreas circundantes [13].

La capacidad de la imagen por parte del radionúclido recae en su alta eficiencia para detectar anomalías metabólicas/funcionales a niveles nanomolar o subnanomolar que es incomparable por otras modalidades de imagen [13]. El  $^{99m}\text{Tc}$  es utilizado en una concentración de aproximadamente  $10^{-8} \text{ M}$  en las preparaciones radiofarmacéuticas. Su vida media es lo suficientemente larga para permitir imágenes a tiempos posteriores también, siendo una gran ventaja sobre radioisótopos de vida corta utilizados en la tomografía por emisión de positrones (PET) [13].

En cuanto a su radioquímica, el  $^{99m}\text{Tc}$  se encuentra disponible en forma de pernectato ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ), así como eluido en el generador de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  en solución salina normal. La preparación de los compuestos de  $^{99m}\text{Tc}$  involucra la reducción del radiometal para formar un complejo con un ligando adecuado. La reducción del pernectato, sin la presencia de un ligando, lleva a la formación de un óxido de tecnecio ( $\text{TcO}_2$ ), el cual constituye un producto secundario no deseado. Para evitar esto, el agente reductor y el quelante deben estar presentes en la misma mezcla del radiomarcado para que el complejo de  $^{99m}\text{Tc}$  deseado sea obtenido. Mediante un método de marcado similar, llamado “intercambio de ligando”, el kit frío contiene al agente reductor y a los dos ligandos, uno es lábil y reacciona de manera rápida con el  $^{99m}\text{Tc}$  reducido y el segundo reemplaza al ligando lábil más lentamente para formar, vía transquelación, el producto final. Este método se aplica cuando el quelante reacciona lentamente con el radiometal y sus ligandos lábiles glucoheptonato, citrato, tartarato y edetato. Los agentes reductores comúnmente utilizados son las sales estanosas puesto que muestran baja toxicidad, solubilidad en agua, estabilidad y eficiencia [13].

### **3.2. Modalidad de imágenes dual: El SPECT-CT**

En estudios diagnósticos de medicina nuclear, las imágenes gammagráficas planas limitan tanto la capacidad de detectar lesiones como su eficacia debido a la superposición de órganos y estructuras, lo cual produce una reducción de contraste y por ende de calidad. A inicios de los años 70, surgen en el mercado modalidades de imagen tridimensionales, entre las que se encuentran la SPECT y la CT, a partir de la adquisición de un conjunto de vistas planas alrededor de una región del cuerpo, las cuales posteriormente se reconstruyen para obtener las imágenes tomográficas [19].

El SPECT es una técnica de imagen en medicina nuclear la cual basa su principio en la detección de fotones con energías comprendidas entre 59 y 364 keV, los cuales se producen como parte del proceso de desintegración radiactiva dentro del núcleo atómico. Esta modalidad brinda información funcional valiosa acerca de procesos que ocurren a nivel tisular o celular, a partir de la biodistribución de determinadas moléculas marcadas con radionúclidos emisores de radiación  $\gamma$ . La elevada sensibilidad de esta técnica permite visualizar concentraciones de sustancias en el orden de  $10^{-9} - 10^{-12}$  M, lo cual es de gran interés en el diagnóstico médico de diversas patologías. Sin embargo, posee diversas limitaciones debido al ruido en las imágenes obtenidas, su baja resolución espacial y, a veces, el grado de complejidad en su interpretación [19].

Por otra parte, la CT proporciona al médico reconstrucciones tridimensionales de la anatomía del paciente con una elevada resolución espacial. Sin embargo, sus principales limitaciones se encuentran dadas por la imposibilidad de ofrecer información acerca de la actividad funcional o metabólica de los tejidos, lo cual puede conllevar a falsos positivos o falsos negativos de los resultados del estudio. De esta manera, surge la idea de unir ambas modalidades de imagen con el fin de obtener lo mejor de cada una [19].

La unión de estas dos modalidades de imagen en el mismo soporte constituye una gammagrafía híbrida, también conocida como SPECT-CT, la cual permite una obtención simultánea de imágenes funcionales y anatómicas de los órganos (Figura 3.3.) [20]. Además, el uso de la técnica de imagen CT permite contribuir a la corrección de la atenuación presente en los estudios SPECT, el cual es uno de los factores que más afectan la calidad y cuantificación de los mismos. En el SPECT-CT, ambas imágenes se fusionan por medio de algoritmos especializados para la adquisición y procesamiento de los estudios diagnósticos [20].



**Figura 3.3.** Equipo Symbia Truepoint SPECT/CT marca Siemens®.

### **3.2.1. Adquisición de imágenes 3D**

En la adquisición de imágenes por parte de un equipo SPECT, la función del sistema consiste en generar información tridimensional a partir de una serie de imágenes en dos dimensiones. Para ello, se emplean técnicas de reconstrucción como la reconstrucción por retroproyección y mediante métodos iterativos para adquirir dichas imágenes, de las cuales pueden obtenerse cortes tomográficos a cualquier nivel y en cualquier plano [21].

Los equipos SPECT-CT permiten una adquisición anatómica de referencia la cual se fusiona con la adquisición SPECT, de modo que permita correlacionar la acumulación del radiofármaco con órganos específicos que se muestran en el CT. Además, estos dispositivos utilizan una matriz de coeficientes lineales de atenuación la cual es generada por la CT, lo cual permite realizar las correcciones por atenuación correspondientes a la energía del radionúclido que es utilizado de una manera más rápida y con una correspondencia espacial [22, 23].

### **3.2.2. SPECT-CT cuantitativo**

A partir del constante aumento de la potencia de cálculo en las computadoras, ha sido posible realizar una evaluación cuantitativa de los datos fisiológicos obtenidos a partir de imágenes en estudios de medicina nuclear. Una característica común en la mayoría de los análisis cuantitativos, ya sean dinámicos o estáticos, es que éstos tienen a calcular un índice numérico como expresión de una función biológica de un órgano, los cuales se transforman en términos comunes para diversos estudios funcionales [21].

Para el caso de estudios dinámicos, el proceso de cuantificación involucra la construcción de una región de interés (*ROI*, por sus siglas en inglés) en la imagen de un órgano, calculando el número de cuentas dentro del ROI y generando una curva que representa las variaciones de cuentas en función del tiempo. A partir de la curva de actividad-tiempo, resulta posible obtener uno o más índices numéricos representativos de la función del órgano en estudio [21].

#### **3.2.2.1. Técnicas de cuantificación de la actividad radiactiva**

La cuantificación por imágenes en medicina nuclear empleando métodos planares o tomográficos se utiliza para estimar la actividad radiactiva en pacientes para el cálculo de la dosis de radiación en aquellos individuos en los cuales sea posible estudiar la farmacocinética para la autorización de nuevos radiofármacos. En dichas aplicaciones, se deben obtener suficientes datos para poder caracterizar todas las fases significativas de la captación del radiofármaco y su eliminación en todas las regiones fuente que sean importantes. Los métodos de imagen cuantitativa para análisis dosimétricos pudiesen representar una carga de tiempo y financiera en un centro médico, pero estos esfuerzos resultan esenciales para poder establecer cálculos de dosis absorbidas de confianza que permitan evaluar la respuesta tumoral a la radiación y evaluar la toxicidad en tejidos sanos, para poder llevar a cabo un plan de tratamiento apropiado [24].

Uno de los aspectos de mayor utilidad a considerar en la medicina nuclear es la capacidad de cuantificar de una manera confiable la actividad radiactiva. Para ello, la dosimetría tiene un papel importante puesto que, a través de estas cuantificaciones, proporciona los medios para calcular la energía depositada por los radiofármacos en los órganos de interés. A su vez, los datos dosimétricos obtenidos pueden ser utilizados para la aprobación, planeación, evaluación y seguimiento de radiofármacos con fines diagnósticos y terapéuticos [3, 25].

Existen diferentes metodologías que permiten cuantificar la actividad radiactiva en regiones de interés (*ROI's*) a través de un procesamiento adecuado de imágenes. Para ello, se requiere que las imágenes deban ser inicialmente corregidas por atenuación y dispersión [25, 36]. Además, debe seguirse una metodología de calibración que permite convertir los valores de píxel o vóxel (escala de grises) a valores de actividad radiactiva.

### **3.2.2.1.1. Cuantificación de actividad en sistemas SPECT/CT**

Los cálculos de dosimetría interna de radiofármacos de blancos moleculares empleados para procedimientos diagnósticos han sido obtenidos a partir del método de vistas conjugadas, empleando imágenes biplanares adquiridas a través de una cámara gamma. Sin embargo, este método posee varias desventajas, entre las que se encuentran:

- a) No poder corregir de manera exacta los conteos de actividad en estructuras que se superponen o que se encuentran subyacentes al tejido de interés, y
- b) No se pueden detectar inhomogeneidades en la distribución del radiofármaco en el tejido.

Las cuantificaciones a partir de imágenes biplanares para cálculos de dosimetría interna se ha visto presentan errores en un orden mayor al 30%. En el caso de los radiofármacos diagnósticos, tales errores pueden considerarse aceptables debido a la relación riesgo – beneficio para el sistema biológico. Sin embargo, en las aplicaciones terapéuticas, donde la toxicidad y eficiencia son factores importantes, existe una menor intolerancia a la inexactitud en la cuantificación de la actividad radiactiva administrada [25].

Una potencial solución para la planeación de tratamientos basados en radiofármacos es el uso de técnicas tridimensionales de cuantificación de actividad en los órganos de interés, teniendo como una de las técnicas más representativas en medicina nuclear a la tomografía por emisión de fotón única y la tomografía de rayos X, mejor conocido por sus siglas en inglés como SPECT/CT. La técnica de imagen por SPECT/CT permite obtener los valores dosimétricos de radiación en los órganos de interés a nivel vóxel [25, 46, 47]. Para el caso de los sistemas tomográficos de imagen SPECT, la cuantificación de actividad en los sistemas tomográficos de imagen realiza las correcciones por atenuación y dispersión dentro del algoritmo de reconstrucción. Posteriormente, se requiere determinar un factor de calibración que permita convertir los valores de vóxeles de las reconstrucciones en actividad por vóxel.



### 3.2.2.1.2. Factor de sensibilidad SPECT

Comúnmente, las imágenes SPECT utilizadas con fines diagnósticos utilizan cuantificaciones relativas. Sin embargo, la cuantificación absoluta de SPECT es un requisito para la dosimetría de radionúclidos a partir de imágenes. Una vez obtenida la reconstrucción de imágenes, debe conocerse la sensibilidad del sistema o factor de calibración de tal manera que permita convertir los valores de vóxeles de SPECT reconstruidos en actividad o concentración de actividad. El método más confiable para determinar el factor de calibración es realizar una medición experimental con una cantidad conocida de actividad o concentración de actividad del isótopo de interés [36]. La determinación del factor de sensibilidad suele obtenerse a partir de una adquisición SPECT con una fuente que se aproxime mejor a las condiciones de dispersión y atenuación observadas en las imágenes de los pacientes. Considerando lo anterior, suelen ocuparse maniqués llenos con actividad uniforme o maniqués con esferas llenas de actividad presentes en un fondo con actividad uniforme. El factor de sensibilidad se determina dividiendo el total de cuentas por minuto existentes dentro del volumen de interés del maniquí reconstruido, entre la actividad conocida con la que fue llenado. Este valor es específico para cada radionúclido, detector y colimadores utilizados [25, 36].

El factor de sensibilidad (S) de un sistema SPECT (cpm/Bq) está dado por la *ecuación 1* [12]:

$$S = \frac{\hat{R}}{C_A} \quad (1)$$

Donde  $\hat{R}$  es la tasa de conteo corregida en el volumen de interés (VOI) dibujado en la imagen reconstruida (cuentas/tiempo de adquisición) y  $C_A$  es la concentración de actividad real presente en el maniquí. El valor de  $\hat{R}$  puede obtenerse mediante la *ecuación 2*:

$$\hat{R} = \frac{R \exp\left(\frac{(T_0 - T_{cal}) \ln(2)}{T_{1/2}}\right) \left(\frac{T_{acq} \ln(2)}{T_{1/2}}\right)}{1 - \exp\left(\frac{T_{acq} \ln(2)}{T_{1/2}}\right)} \quad (2)$$

Donde R es la tasa de conteo sin corregir,  $T_0$  es el tiempo inicial de adquisición,  $T_{cal}$  es el tiempo al que se calibró la actividad,  $T_{1/2}$  es el tiempo de vida media del radionúclido bajo estudio, y  $T_{acq}$  es el tiempo total de adquisición de imagen [12].

### 3.2.2.1.3. Métodos híbridos 2D/3D

Idealmente, los cálculos dosimétricos deben obtenerse a partir de modelos radiofarmacocinéticos tridimensionales derivados de imágenes SPECT/CT. Sin embargo, esto no es posible en todos los casos. En estudios recientes, se han desarrollado enfoques alternativos conocidos como métodos de cuantificación híbrida (planar/SPECT o 2D/3D). Dichos métodos hacen uso de múltiples adquisiciones planares y de SPECT/CT para la obtención de datos radiofarmacocinéticos. Considerando la mayor exactitud que caracteriza a las cuantificaciones SPECT/CT, los datos obtenidos en la cuantificación de las imágenes planares son corregidos a partir de relaciones entre los datos obtenidos en ambos métodos, de una misma ROI/VOI [12].

El método híbrido permite obtener los factores de corrección entre metodologías de cuantificación ( $FC_{HÍB}$ ) a partir de la *ecuación 3*:

$$FC_{HÍB} = \frac{A_{SPECT}}{A_{VC}} \quad (3)$$

Donde  $A_{SPECT}$  representa la actividad cuantificada con las imágenes SPECT/CT y  $A_{VC}$  la actividad cuantificada con las imágenes planares con el método de vistas conjugadas.

### 3.2.3. Factores que afectan la cuantificación de la actividad radiactiva

#### 3.2.3.1. Radiación de fondo

La radiación de fondo en el paciente se encuentra dada por la actividad radiactiva presente en los tejidos y órganos adyacentes a la región de interés, los cuales permiten incrementar el número de cuentas en esta área lo que afecta tanto a la cuantificación como a la calidad de la imagen. Idealmente, en la cuantificación de imágenes debe considerarse una alta densidad de cuentas en el órgano blanco y un bajo número de cuentas en sus alrededores, siendo esto último considerado como fondo, esto para obtener una relación órgano blanco/fondo alta. Entre los principales factores que se encuentran atribuidos a la radiación de fondo están: El espesor del órgano, el espesor del paciente y la vida media del radionúclido empleado para el procedimiento diagnóstico [25, 26].

#### 3.2.3.2. Atenuación

La atenuación es un proceso que depende de la energía de los fotones del radionúclido que sea utilizado, el número atómico del material que rodea la zona de interés y de la geometría que deben atravesar dichos fotones para poder ser detectados [27]. La atenuación de los fotones genera no uniformidades en la distribución local del radiofármaco, lo cual conlleva a defectos en las imágenes que introduzcan errores en el diagnóstico de la patología. Esto se debe principalmente a la localización interna de la fuente, lo que hace que una menor densidad de fotones llegue al detector del dispositivo debido a la absorción que estos sufren al atravesar los distintos tejidos del organismo [25].

### 3.2.3.2.1. Mapas de atenuación

Para la cuantificación de las imágenes nucleares, es bien sabido que muchas de las regiones anatómicas del cuerpo presentan la misma composición, para lo cual resulta necesario el establecer un mapa de atenuación que permita establecer de manera precisa y específica la compensación por atenuación en los diferentes órganos o regiones del cuerpo [36].

Los mapas de atenuación muestran una representación vóxel por vóxel de los coeficientes de atenuación lineal  $\mu$  en la energía de los fotones del radionúclido que se encuentra estudiando. Hoy en día, los mapas de atenuación son obtenidos a partir de imágenes de CT, puesto que éstas presentan una menor cantidad de ruido, además de tener una mayor resolución espacial y contraste, mientras que son adquiridas rápida y fácilmente. Para la generación de mapas de atenuación a partir de imágenes CT, éstas son reconstruidas en una matriz de imagen grande (512 x 512 píxeles), teniendo un espesor de corte más pequeño en comparación con la imagen SPECT (Con valores típicos de 64 x 64 o 128 x 128). Con ello, se muestrea la imagen SPECT y se alinea espacialmente con su respectivo conjunto de imágenes. El corregistro y muestreo de las imágenes SPECT y CT se ven facilitados por las imágenes que son adquiridas a partir de sistemas híbridos, en los cuales el paciente no es reposicionado en el sistema de adquisición de imágenes, sino que el software incluido en éstos genera los mapas de atenuación los cuales son debidamente registrados [36].

Una vez realizado el corregistro y muestreo de las imágenes, los valores de los vóxeles de la imagen CT, los cuales se expresan en Unidades Hounsfield (UH), son transformados en los valores del coeficiente de atenuación lineal del órgano o tejido correspondiente. Para ello, las UH se definen a partir de la *ecuación 4* [36]:

$$UH = 1000 * \frac{\mu_{Material} - \mu_{Agua}}{\mu_{Agua}} \quad (4)$$

Siendo  $\mu_{Material}$  el coeficiente de atenuación lineal del material y  $\mu_{Agua}$  el coeficiente de atenuación lineal del agua [36].

El valor de UH que corresponde a materiales como vacío y aire es de  $UH = - 1000$ , mientras que para el agua se consideran  $UH = 0$ . El valor de las UH difiere en función de diferentes parámetros de acuerdo al tejido bajo estudio [36].

Uno de los enfoques más utilizados para la elaboración de mapas de atenuación se basa en escalamientos vóxel por vóxel, con lo cual se evita el uso de imágenes segmentadas. Puesto que los valores de  $\mu$  dependen de la energía, los valores de las imágenes CT en energías típicas de rayos X deben escalarse a energías de rayos  $\gamma$  del radionúclido bajo estudio. En el caso de materiales de baja Z como el agua, aire y tejidos blandos, puede utilizarse un único factor de escala para hacer la conversión entre ambas energías para la imagen SPECT. Por otro lado, para el caso de los huesos, se propone una escala bilineal, en la cual los número de CT en el rango de -1000 a 0 UH correspondan a regiones con mezclas de órganos que contengan aire en gran medida (Como es el caso del pulmón) y los tejidos blandos, mientras que las imágenes CT con UH mayores a 0 corresponden a regiones con mezclas de tejido y hueso [36].

### **3.2.3.3. Radiación dispersa**

En su interacción con los tejidos dentro del paciente la radiación  $\gamma$  sufre una serie de interacciones Compton en las cuales los fotones sufren una desviación en su trayectoria inicial, con una respectiva disminución en su energía [27]. Los fotones dispersos conllevan a una disminución en el contraste de la imagen del paciente debido a que se disipan en las regiones no blanco, disminuyendo la nitidez en los bordes de las regiones de interés.

Algunos de los fotones dispersados pueden ser absorbidos por el colimador que se encuentra dentro del equipo antes de llegar al detector, mientras que otros pueden ser discriminados por la ventana de energía fijada para el rango de energía requerido para que los fotones puedan ser colectados por el equipo [17].

### **3.2.3.4. Volumen parcial**

Otro de los problemas que se tienen en las imágenes tomográficas es el llamado efecto del volumen parcial. Cuando un objeto ocupa parcialmente el volumen registrado por un instrumento empleado para la obtención de imágenes, ya sea en el espacio o en el tiempo, existe una reducción aparente en el número de cuentas (señal) [28].

Al estudiar un objeto pequeño, si la resolución fuese perfecta, entonces se podrían registrar las cuentas verdaderas. Sin embargo, en una situación real, la resolución no es perfecta y si el objeto es pequeño, tenderá a dispersarse con un máximo de cuentas que será más bajo que las cuentas reales. Dicho efecto ocurre únicamente si el objeto es más pequeño que dos veces la resolución del instrumento. En el caso de un colimador, dado que la resolución empeora con la distancia, para cada punto de la cámara se define un volumen sensible (volumen dentro del cual puede colocarse una fuente de modo que las cuentas que emite puedan ser detectadas). Si la fuente ocupa sólo parcialmente este volumen, las cuentas detectadas se promedian con la actividad radiactiva de fondo, lo cual resulta en una disminución del número máximo de cuentas [28].

El efecto del volumen parcial ocasiona una dificultad para medir la actividad radiactiva absoluta utilizando SPECT, aunque esta medida normalmente no es necesaria en estudios diagnósticos. Sin embargo, si se estudian objetos de diferentes tamaños, entonces los valores relativos pueden ser erróneos, por ejemplo, las estructuras centrales del cerebro son bastante pequeñas y aparentan tener menor actividad radiactiva que la corteza [28].

### **3.3. Modelos radiofarmacocinéticos**

La radiofarmacocinética involucra el estudio de la velocidad de los cambios de concentración que sufren los radiofármacos en el organismo, prestando particular atención a los mecanismos de transporte, distribución, metabolismo y eliminación. Entre sus objetivos se tiene el diagnóstico clínico a partir de imágenes secuenciales de la llegada, el paso y la salida del radiofármaco de diferentes órganos y sistemas, el desarrollo de mejores y más selectivos radiofármacos y el utilizar los datos obtenidos en los objetivos anteriores para realizar cálculos de dosimetría personalizada [29].

Para el tratamiento matemático de los datos se utilizan modelos. Los principales modelos radiofarmacocinéticos se dividen en tres grupos: Los modelos empíricos, los modelos analíticos y los modelos compartimentales [29].

#### **3.3.1. Modelos empíricos**

Los modelos empíricos se encuentran caracterizados por la obtención de una serie de medidas de concentración del radionúclido en los diferentes tejidos y órganos, las cuales son graficadas como función del tiempo posterior a la administración del radiofármaco. Las curvas obtenidas pueden caracterizarse como un modelo farmacocinético empírico debido a que es una descripción matemática de la distribución del radiofármaco incorporado cuya información fue derivada de la medición directa.

En estos modelos, se evalúa el área bajo la curva de la actividad radiactiva en función del tiempo mediante métodos numéricos simples para obtener el número de transformaciones nucleares ( $\tilde{A}$ ), el cual es una cantidad necesaria para el cálculo de la dosis absorbida. La precisión de la integración empleada por los métodos numéricos depende completamente del cálculo adecuado de la actividad radiactiva administrada en los órganos fuente principales y en las muestras de excreción. Por ello, resulta importante el tomar una cantidad suficiente de muestras de distribución y retención del radiofármaco durante el transcurso del estudio [29].

### 3.3.2. Modelos analíticos

Una manera de mejorar las limitaciones producidas por los métodos empíricos en la extrapolación de los datos con respecto al tiempo puede realizarse ajustando las lecturas a una función analítica conocida como *función de distribución*. En el modelo analítico, queda implícito que la curva de la actividad radiactiva en función del tiempo  $A(t)$  puede ajustarse a una función que dependa del tiempo antes de realizar la primera medición, así como después de la última medición. En estos modelos, los procesos biológicos siguen una cinética de primer orden, con lo cual las curvas de actividad radiactiva vs tiempo pueden ser ajustadas a una suma de exponenciales como (ecuación 5) [29]:

$$q_h(t) = \sum_j A_{h(j)} e^{\lambda_{h(j)} t} \quad (5)$$

Donde  $q_h(t)$  es la función de distribución de la región fuente  $r_h$ , es decir, la actividad radiactiva corregida por decaimiento radiactivo en Becquerels en la región fuente al tiempo  $t$  posterior a la administración del radiofármaco (medido en horas);  $A_{h(j)}$  es la actividad radiactiva (Bq) para la  $j$ -ésima componente exponencial en la región fuente  $r_h$  al tiempo  $t=0$ ; y  $\lambda_{h(j)}$  es la constante de captación o eliminación efectiva ( $h^{-1}$ ) de la  $j$ -ésima componente exponencial de la curva de actividad radiactiva vs tiempo en la región fuente, la cual es la fracción de actividad captada o eliminada por unidad de tiempo para la  $j$ -ésima componente exponencial de la curva actividad radiactiva vs tiempo [29].

Si se ajustasen los datos obtenidos de actividad radiactiva vs tiempo a una escala semilogarítmica, es posible obtener un segmento lineal para cada componente de la función de distribución  $q_h(t)$  y, el número de componentes exponenciales corresponde al número de segmentos lineales identificables. De esta forma es posible obtener a través del cálculo de mínimos cuadrados la función correspondiente [29].

### 3.3.3. Modelos compartimentales

Como su nombre lo indica, en este modelo el sistema biológico es considerado como un conjunto de compartimentos interconectados como un ensamble de unidades físicas y químicas idénticas. Cada uno de estos es una entidad anatómica identificable (un órgano), una entidad fisiológica (un sistema), o una entidad física identificable (por ejemplo, el agua en el espacio extracelular). El modelo compartimental está caracterizado por el número de compartimentos y por las probabilidades de transición entre ellos, lo cual puede representarse matemáticamente como un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas [29].

### 3.4. Dosimetría interna

Para tener una garantía del uso seguro de un radiofármaco en la práctica clínica, se necesita determinar la dosis de radiación recibida por parte del paciente. Dado que dichas dosis son recibidas por parte de materiales radiactivos que se encuentran dentro del cuerpo, éstas son usualmente denominadas como *dosis internas*. A diferencia de las dosis de radiación recibidas de fuentes externas tales como una máquina de rayos X, las dosis internas nunca pueden ser medidas directamente; más bien, éstas son calculadas a partir de supuestos y procedimientos estandarizados [30].

Si bien existen varias metodologías para calcular la dosis interna, el esquema desarrollado por el Comité de Dosimetría Interna de Radiación Médica (*MIRD*, por sus siglas en inglés) de la Sociedad de Medicina Nuclear, es el usualmente implementado para calcular las dosis a partir de radiofármacos [30]. En esta sección, se darán los fundamentos teóricos requeridos para entender la metodología *MIRD* y poder llevarla a la práctica.

#### 3.4.1. Dosis absorbida, dosis equivalente y dosis efectiva

En la dosimetría interna, es de particular interés el estudio de las cantidades dosis absorbida, dosis equivalente y dosis efectiva, las cuales se definen a continuación:

La *dosis absorbida* es una de las cantidades fundamentales de la física radiológica, y se utiliza para todos los tipos de campos de radiación, es decir, tanto para la radiación directa como la indirectamente ionizante [27]. Esta cantidad se define como el valor esperado de la energía impartida a la materia por unidad de masa en un punto, con lo cual, puede expresarse la dosis absorbida  $D$  en un punto de interés  $P$  en un volumen  $V$  como (*ecuación 6*) [27]:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (6)$$

Donde la energía impartida  $\epsilon$  por la radiación ionizante a la materia está dada como:

$$\epsilon = (R_{in})_u - (R_{out})_u + (R_{in})_c - (R_{out})_c + \sum Q \quad (7)$$

Siendo  $(R_{in})_u$  y  $(R_{out})_u$  la energía radiativa de las partículas sin carga que entran y salen del volumen  $V$ , respectivamente.  $(R_{in})_c$  y  $(R_{out})_c$  es la energía radiativa de las partículas cargadas que entran y salen del volumen  $V$ , y  $\sum Q$  es la energía neta obtenida de la masa en reposo en el volumen  $V$ . Aquí, la energía radiativa  $R$  se define como la energía de partículas que pueda ser transferida, emitida o recibida en el material [27]. La unidad de medida de la dosis absorbida es el Gray (Gy, J/Kg).

Por otro lado, se requiere de la definición de *dosis equivalente* puesto que diferentes radiaciones producen diferentes cantidades de daño biológico incluso utilizando la misma cantidad de energía depositada. Si los efectos biológicos de la radiación fuesen directamente proporcionales a la energía depositada por la radiación en un organismo, la dosis de radiación absorbida sería una medida adecuada de daño biológico, pero no es así. Los efectos biológicos no solo dependen de la energía total depositada, sino que también dependen de la forma en la cual esta está distribuida a lo largo de la trayectoria de la radiación. El daño de la radiación se incrementa con la transferencia lineal de energía (LET) de la radiación; así, para la misma dosis absorbida, el daño biológico para la radiación de alto LET (por ejemplo, partículas  $\alpha$ , neutrones, etc.) es mucho mayor que aquel producido por radiación de bajo LET (partículas  $\beta$ , rayos  $\gamma$ , rayos x, etc.) [31].

La *dosis equivalente*  $H(r_T, \tau)$  a un órgano o tejido  $r_T$  es una cantidad derivada utilizada en protección radiológica para calcular la dosis efectiva a cuerpo entero. Esta cantidad es el producto de la dosis absorbida promedio a un órgano o tejido y los factores de peso de radiación aplicables ( $w_R$ ). La dosis equivalente se calcula como la sumatoria de todas las dosis absorbidas en un órgano o tejido por parte de todas las contribuciones por las radiaciones de diferentes tipos  $D_R(r_T, \tau)$  multiplicado por las respectivas calidades de radiación  $w_R$  (ecuación 8) [32]:

$$H(r_T, \tau) = \sum_R w_R D_R(r_T, \tau) \quad (8)$$

El valor de  $w_R$  varía con el tipo de radiación que se utilice: Es  $w_R = 1$  para rayos x, rayos  $\gamma$  y electrones,  $w_R = 20$  para partículas  $\alpha$  y fragmentos de fisión, y  $w_R = 2 - 10$  para neutrones de diferentes energías. La unidad en el sistema internacional (SI) de la dosis equivalente es el Sievert (Sv), definido a partir de la ecuación 9 [31]:

$$\text{Sievert} = \text{Gy} \times Q \quad (9)$$

El Sievert, como el Gray, es una unidad muy grande, correspondiente a 100 rem en unidades convencionales, con lo cual usualmente se requiere abreviar esta cantidad a mSv para describir la dosis de radiación equivalente recibida por los trabajadores y/o público en general [31].

Una ecuación genérica para la dosis absorbida en algún órgano blanco está dada como:

$$D = \frac{k\tilde{A} \sum_i n_i E_i \phi_i}{m} \quad (10)$$

Donde  $D$  es la dosis absorbida en un órgano blanco (rad o Gy),  $\tilde{A}$  son las transformaciones nucleares (suma de todas las transiciones nucleares que ocurren) en un órgano blanco ( $\mu\text{Ci-h}$  o  $\text{MBq-s}$ ),  $n$  es el número de radiaciones con energía  $E$  emitidos por transición nuclear,  $E$  es la energía por radiación (MeV),  $\phi$  es la fracción absorbida (fracción de la energía de la radiación emitida de un órgano fuente que es absorbida en el órgano blanco),  $m$  es la masa



de la región blanco (g o kg) y  $k$  es una constante de proporcionalidad (rad-g/ $\mu$ Ci-h-MeV o Gy-kg/MBq-s-MeV) [33].

Por último, la *dosis efectiva*, definida por la letra  $E$ , es una cantidad utilizada en protección radiológica la cual fue definida por la ICRP en sus publicaciones 60 y 103 para establecer los límites anuales de exposición para los trabajadores y público en general. Esta cantidad considera tanto los campos de radiación externa como las fuentes de radionúclidos internas, puesto que ambas contribuyen a la irradiación de tejidos y órganos en dosis bajas. Esta definición reemplaza a la definición de dosis equivalente definida originalmente por la ICRP en sus publicaciones 26 y 30.

Para un individuo de referencia y un periodo de integración de la dosis  $T_D$  (50 años para adultos y 70 años para no adultos), la dosis efectiva se define como [32]:

$$E = \sum_T w_T \left[ \frac{H(r_T, T_D)^{Masculino} + H(r_T, T_D)^{Femenino}}{2} \right] \quad (11)$$

Donde  $w_T$  es un factor de peso del tejido para el tejido blanco  $r_T$ , sujeto a la condición de que  $\sum_T w_T = 1$ . La suma se realiza sobre todos los órganos y tejidos del cuerpo humano que se considera son sensibles a que se produzca un efecto estocástico. Los valores de  $w_T$  se eligen para tener una representación de la contribución de cada uno de los órganos y tejidos al detrimento general de la radiación de los efectos estocásticos. La unidad empleada para esta cantidad es el *Sievert* (Sv) [32].

Los órganos y tejidos para los cuales se encuentran especificados los valores de  $w_T$  por la ICRP pueden encontrarse en la Tabla 3.1.:

<b>Factores de ponderación de tejidos recomendados</b>		
<b>Tejido</b>	$w_T$	$\sum_T w_T$
<b>Médula ósea activa, colon, pulmón, estómago, mama, tejidos restantes*</b>	0.12	0.72
<b>Gónadas</b>	0.08	0.08
<b>Vejiga, esófago, hígado, tiroides</b>	0.04	0.16
<b>Tejido endosteal, cerebro, glándulas salivales, piel</b>	0.01	0.04
<b>Total</b>		1.00

\*Los tejidos restantes son las glándulas adrenales, las vías respiratorias extratorácicas, la vesícula biliar, corazón, riñones, nodos linfáticos, músculo esquelético, mucosa oral, páncreas, próstata, intestino delgado, bazo, timo y útero/cérvix [34].

**Tabla 3.1.** Factores de ponderación de tejidos recomendados por la ICRP 103.

### 3.4.2. Esquema MIRD para el cálculo de dosis interna

*Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD)* es un comité creado por la Sociedad de Medicina Nuclear de los Estados Unidos cuyo objetivo es la estimación de la dosis de radiación recibida por parte de los pacientes tratados en estudios diagnósticos y terapéuticos de medicina nuclear. Dicho comité ha publicado una gran cantidad de panfletos que poseen información sobre técnicas de dosimetría interna; esta información es conjuntada y revisada por expertos en la disciplina de la medicina nuclear para proponer métodos de adquisición de información y cuantificación de dosis absorbida [35].

El comité *MIRD* inició actividades en 1965 desarrollando protocolos para el cálculo de dosis interna en aquellos pacientes a los cuales se les administraba algún radiofármaco con fines diagnósticos, permitiendo brindar la certeza de que se cuenta con una relación riesgo-beneficio aceptable para el uso de dicho radiofármaco. La primera publicación de dicho comité fue realizada en 1968, proponiendo un método de cálculo de dosis por radiación mediante algoritmos y modelos matemáticos en órganos, para aquellos radiofármacos utilizados en pruebas diagnósticas en aquel entonces [35].

En general, existen dos métodos por los cuales puede llevarse a cabo el cálculo de la dosimetría interna: El *método clásico* y el *método de la fracción absorbida*. Aunque el método clásico se ha encontrado que resulta de algún modo más simple, y los resultados con ambas técnicas no han mostrado diferencias significativas, el método de la fracción absorbida, conocido como *metodología MIRD*, ha mostrado ser más versátil y da resultados más precisos, con lo cual ha ganado una amplia aceptación como método estándar para realizar los cálculos de dosimetría interna [17].

La metodología MIRD reduce la *ecuación 10* como [33]:

$$D = \tilde{A} \cdot S \quad (12)$$

Donde  $\tilde{A}$  es el número de transformaciones nucleares definido anteriormente, y  $S$  se encuentra dado como [33]:

$$S = \frac{kA \sum_i n_i E_i \phi_i}{m} \quad (13)$$

Entre las diversas publicaciones realizadas por el comité MIRD se encuentra el reporte #23, el cual contiene una serie de recomendaciones que permiten llevar a cabo dosimetría mediante imágenes 3D obtenidas por un equipo SPECT [36]. En dicho reporte, se emplea la dosis absorbida promedio definida como  $D(r_s, T_D)$ , la cual está dada como:

$$D(r_s, T_D) = \sum_{r_s} \tilde{A}(r_s, T_D) S(r_T \leftarrow r_s) \quad (14)$$

Donde  $r_T$  es el tejido blanco,  $T_D$  es el periodo de tiempo en el cual se encuentra distribuido uniformemente el material radiactivo dentro de una región fuente denominada como  $r_s$  [36].

#### 3.4.2.1. Órganos fuente y órganos blanco

Como se mencionó en apartado anterior, el método de la fracción absorbida nos permite calcular la dosis de radiación entregada a un *órgano blanco* de la radiactividad contenida en uno o más *órganos fuente* en el cuerpo. La fuente y el blanco pueden ser el mismo órgano y, de hecho, usualmente la contribución de dosis más importante corresponde a la radiactividad contenida en el órgano blanco por sí mismo. Generalmente, los otros órganos además del órgano blanco se consideran órganos fuente si contienen concentraciones de radiactividad que excedan la concentración promedio en el cuerpo [17].

El procedimiento general para el cálculo de dosis a un órgano blanco de la radiactividad en un órgano fuente es un proceso de tres pasos descrito como sigue [17]:

1. La cantidad de actividad y el tiempo transcurrido por la radiactividad en el órgano fuente se encuentran determinados. A mayor radiactividad y mayor tiempo en el que el radionúclido esté presente, mayor será la dosis de radiación entregada por éste.
2. La cantidad total de energía emitida por la radiactividad en el órgano fuente debe calcularse. Esto depende principalmente de la energía de las emisiones del radionúclido y su frecuencia de emisión.
3. La fracción de energía emitida por el órgano fuente que es absorbida por el órgano blanco se determina. Esto depende del tipo y energía de las emisiones (características de absorción en los tejidos corporales) y de las relaciones anatómicas entre los órganos fuente y blanco (tamaño, forma y distancia entre ellos).

Cada uno de estos pasos posee ciertas dificultades: El paso 2 involucra las características físicas del radionúclido. El paso 3 involucra la anatomía del paciente, la cual puede variar entre una y otra persona. El paso 1 quizá sea el más molesto. Los datos de la distribución del radiofármaco como se encuentran disponibles usualmente se obtienen de estudios sobre un número pequeño de pacientes o modelos animales, con lo cual habrá variaciones en cuanto al metabolismo y distribución de los radionúclidos entre los pacientes, especialmente a diferentes etapas de la enfermedad. También, la distribución de la radiactividad en un órgano podría ser inhomogénea, conllevando a ciertas incertidumbres en la especificación de la dosis en el órgano. Por esa razón, los cálculos de dosis se realizan mediante modelos anatómicos que incorporan tamaños y formas anatómicas “promedio”. Las dosis de radiación con ello son calculadas como valores promedio para los órganos en dichos modelos [17].

### **3.4.2.2. Constantes de decaimiento**

La constante de desintegración  $\lambda$  es un coeficiente de proporcionalidad que relaciona a los átomos que desaparecen en un tiempo  $t$  ( $-dN$ ), con respecto a los átomos iniciales ( $N_0$ ) para cada radionúclido (ecuación 15) [27]:

$$\lambda = -\frac{dN}{N_0} dt \quad (15)$$

La constante  $\lambda$  mide la probabilidad de transformación de un átomo en la unidad de tiempo. A su vez, se asume que  $\lambda$  es independiente de la edad del átomo, y de cualquier otra condición física y química como la temperatura, presión, concentración, etc. La unidad de  $\lambda$  es el recíproco de cualquier unidad de tiempo, es decir  $t^{-1}$  [27]. En dosimetría interna, además de considerar al decaimiento radiactivo, debe considerarse también el proceso de excreción y eliminación del radionúclido en el organismo. Para ello, se define la constante de decaimiento efectiva  $\lambda_e$ , la cual incluye a los procesos implicados en la disminución de la actividad radiactiva, la cual está dada como [17]:

$$\lambda_e = \lambda_f + \lambda_b \quad (16)$$

Siendo  $\lambda_f$  la constante de decaimiento física y  $\lambda_b$  la constante de decaimiento biológica.

### 3.4.2.3. Vida media

El tiempo necesario para que un conjunto de átomos radiactivos decrezca a la mitad de su cantidad inicial es lo que se conoce como *vida media*. Esta es una medida de la velocidad de transformaciones radiactivas que se realizan, siendo particular para cada radionúclido y no existe alguna operación, ya sea química o física, conocida para cambiar esta tasa de transformaciones, por lo que la tasa de decaimiento es una propiedad inalterable de cada uno de éstos [37]. En estudios de dosimetría interna se emplea el concepto de *vida media efectiva*, la cual es el tiempo que tarda en disminuir a la mitad la actividad radiactiva administrada al paciente, siendo función tanto del decaimiento radiactivo como de la eliminación biológica. La vida media efectiva se define como (*ecuación 17*) [17]:

$$T_e = \frac{T_f T_b}{T_f + T_b} \quad (17)$$

Siendo  $T_f$  la vida media física y  $T_b$  la vida media biológica (tiempo en el cual se elimina la mitad del radiofármaco por procesos biológicos).

### 3.4.2.4. Actividad radiactiva y transformaciones nucleares

Un núcleo radiactivo, natural o artificial, es inestable y tiende a buscar su configuración más estable a través de la emisión de partículas energéticas, que pueden ocasionar cambios en su número de nucleones (número de protones + neutrones) [27]. Dichas transformaciones se llevan a cabo mediante diferentes mecanismos y pueden venir acompañadas por la emisión de radiación gamma. El mecanismo de transformación para un átomo, se encuentra en función del tipo de inestabilidad que presenta, es decir, de la proporción neutrón-protón del núcleo, y de la relación masa-energía del sistema relacionadas con la cantidad de núcleos padres, hijas y partículas emitidas, puesto que éstas definen la energía que se encuentra disponible para realizar la transformación [37].

La *actividad radiactiva* de una muestra radiactiva se define como la medida del número de transformaciones nucleares que ocurren en el núcleo por unidad de tiempo. Anteriormente, el *Curie* (Ci) se consideraba como la unidad estándar de medida para la actividad radiactiva, y se define como el número de transformaciones por segundo que ocurren en una masa de un gramo de Radio-226 ( $3.7 \times 10^{10}$  transformaciones/segundo) [27].

Por otra parte, la unidad para la radiactividad dada por el sistema internacional (SI) es el Becquerel (Bq), definido como [27]:

$$3.7 \times 10^{10} \text{ Bq} = 1 \text{ Ci}$$

La dosis de radiación entregada a un órgano blanco depende de la cantidad de actividad radiactiva que se encuentre presente en el órgano fuente y del intervalo de tiempo para el cual se encuentre presente la radiactividad. El producto de esos dos factores se conoce como *transformaciones nucleares*  $\tilde{A}$  en el órgano fuente. La unidad en el SI para las transformaciones nucleares es el  $Bq \cdot seg$ . La correspondiente unidad tradicional es el  $\mu Ci \cdot hr$ . Las transformaciones nucleares son una medida del número total de desintegraciones radiactivas que ocurren durante el tiempo en el cual la radiactividad está presente en el órgano fuente. Con ello, la dosis de radiación entregada por actividad radiactiva en un órgano fuente será proporcional al número de transformaciones nucleares [17].

Cada radiotrazador tiene su propia distribución espacial y temporal en el cuerpo, la cual está determinada por la entrega del radiofármaco, consumo, metabolismo, aclaramiento y excreción, y el decaimiento físico del radionúclido. La cantidad de actividad radiactiva contenida en un órgano fuente por lo tanto cambiará generalmente con el tiempo. Si se conoce la curva actividad-tiempo, el número de transformaciones nucleares para un órgano fuente puede ser medida a través del área bajo la curva [17].

Si la curva de actividad-tiempo, está descrita por una función  $A(t)$ , entonces:

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t)dt \quad (18)$$

Donde se asume que la actividad radiactiva se administra al paciente en un tiempo  $t = 0$  y es medida una vez que desapareció completamente del órgano ( $t = \infty$ ) [17].

### 3.4.2.5. Energía promedio y fracción absorbida

A partir de la definición de dosis absorbida dada en la sección 3.4.1, en la dosimetría interna resulta indispensable el conocer la cantidad de energía emitida por el radionúclido que resulta absorbida por el órgano blanco. Para ello, se introduce el término *energía promedio*, el cual se calcula a partir de una sumatoria que considera la energía promedio por cada partícula del tipo  $i$ , y el número de partículas de cada tipo  $n_i$  que son emitidas durante cada decaimiento. Dicha energía promedio se viene dada por la siguiente expresión:

$$\Delta = \sum_i \Delta_i = k \sum_i n_i E_i \quad (19)$$

Siendo  $\Delta_i = kn_i E_i$  la energía promedio para cada tipo de radiación  $i$  y  $k$  es una constante la cual depende de las unidades empleadas para  $\Delta_i$  y  $E_i$  [38].

La *fracción absorbida*  $\phi_i$  se define como la fracción de energía emitida por el órgano fuente la cual se absorbe por el órgano blanco, esta se calcula mediante la expresión:

$$\phi_i(r_k \leftarrow r_h) = \frac{E \text{ emitida en el } \text{órgano fuente } r_h, \text{ absorbida en el } \text{órgano blanco } r_k}{E \text{ emitida en el } \text{órgano fuente } r_h} \quad (20)$$

La absorción dependerá del tipo de radiación, la energía, el tamaño, forma y composición de los órganos fuente y blanco, y de la composición del tejido que los separa. La fracción absorbida  $\phi_i$  posee valores que se encuentran entre 0 y 1 [38].

### 3.4.2.6. Valor S

Si bien el cálculo de la dosis de radiación puede ser un tanto tedioso, especialmente cuando se consideran radionúclidos que contienen múltiples emisiones, éste puede simplificarse de manera significativa mediante el uso de valores S (también conocidos como factor de dosis, DF) [17]. El valor S se define como la dosis absorbida promedio en un órgano blanco por unidad de transformaciones nucleares en el órgano fuente. Este valor es específico tanto para cada radionúclido, como para la ubicación y forma de los órganos fuente y blanco. Los valores S han sido calculados para diferentes pares de órganos fuente-blanco para una gran variedad de radionúclidos de interés en medicina nuclear a partir de maniqués antropomórficos en los cuales se especifican los parámetros anteriormente mencionados y se calculan los valores S a partir de la *ecuación 21* [39]:

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) \Delta_i \quad (21)$$

$$= k \sum_i \frac{n_i E_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k}$$

Donde  $m_k$  es la masa del órgano blanco, y el valor S se encuentra expresado en unidades de  $Gy/Bq \cdot s$  [17].

### **3.4.2.7. Conversión de imágenes SPECT cuantitativas a dosis absorbida**

De acuerdo con el panfleto número 23 del MIRDO, se proponen las siguientes recomendaciones para realizar la dosimetría 3D una vez que se obtienen las imágenes cuantitativas SPECT [23, 36]:

1. Realizar la adquisición de las imágenes SPECT-CT al contorno del cuerpo del paciente, es decir, utilizando órbitas no circulares.
2. Obtener un número de proyecciones por lo menos igual al tamaño de la matriz de imagen.
3. Realizar la adquisición de imágenes CT en baja resolución. Esto es suficiente para poder obtener la correspondiente corrección por atenuación, además de que se recomienda para reducir la exposición a rayos X por parte del paciente.
4. Es recomendable realizar la reconstrucción de la imagen SPECT mediante métodos iterativos.
5. Se recomienda obtener los mapas de atenuación basados en imágenes CT, dado que tienen bajo ruido, mejor resolución espacial y mayor contraste que aquellos mapas obtenidos mediante lecturas por transmisión de radionúclidos.
6. La corrección por dispersión en un ambiente clínico debe realizarse preferiblemente mediante el método de la doble o triple ventana energética, dependiendo del radionúclido con el cual se esté trabajando.
7. Obtener un factor de calibración de la cámara para la cuantificación absoluta (cuentas/MBq) mediante la adquisición de imágenes SPECT utilizando una fuente radiactiva que emule la dispersión y atenuación que se tendrían con el paciente. La reconstrucción de imágenes y las respectivas correcciones por atenuación y dispersión deben realizarse de la misma forma que en los estudios con pacientes.
8. Se debe calcular el efecto de volumen parcial utilizando mediciones con un maniquí que posea formas geométricas simples con varios tamaños, en las cuales debe depositarse la misma cantidad del radionúclido.
9. Obtener el número de transformaciones nucleares mediante imágenes cuantitativas SPECT-CT a distintos tiempos. La cantidad de adquisiciones y los tiempos post administración dependerán de la rapidez con la cual se elimine el respectivo radiofármaco.
10. Cuantificar la distribución de actividad radiactiva en las regiones fuente para cada imagen SPECT-CT.
11. Realizar la conversión de las transformaciones nucleares en el tiempo a su correspondiente dosis a partir de los valores S.



### **3.5. Software de cálculo dosimétrico OLINDA/EXM**

El cálculo de dosis interna requiere de la suma de la dosis absorbida en tejidos blanco, la cual proviene de un número de órganos fuente en el cuerpo que contienen cantidades significativas de material radiactivo. El cálculo de la dosis empleando la metodología MIRD requiere buscar y evaluar los valores S para cada órgano y radionúclido, mientras que la obtención de la dosis aportada por los distintos órganos requiere repetitivas sumas que son realizadas de manera eficiente mediante computadoras. El primer programa con fines de dosimetría interna fue MIRDOSE, a principios de los años 90. El software MIRDOSE provee estimaciones de dosis por unidad de transformaciones nucleares, a partir de bases de datos de decaimientos de radionúclidos y fracciones absorbidas específicas para obtener valores S para los órganos fuente [40].

El software de cálculo *Organ Level Internal Dosimetry Assessment* (OLINDA/EXM) fue creado como reemplazo de MIRDOSE. Este software contiene una cantidad mayor de radionúclidos y modelos de órganos en específico. Lo destacable de este software consiste en la posibilidad de utilizar los datos de biodistribución del radionúclido en el paciente, evitando el uso de la biodistribución estándar asignada a un modelo antropomórfico como se hacía en MIRDOSE [40].

OLINDA/EXM requiere de los datos de acumulación de actividad radiactiva medida en distintos órganos, en un mínimo de tres tiempos post-administración del radiofármaco. Dichos datos son ajustados a funciones exponenciales de segundo o tercer orden, dependiendo de la captación y rapidez de eliminación en el órgano. Estos ajustes son realizados para modelar el comportamiento en cada órgano, obteniendo el tiempo de residencia por unidad de actividad radiactiva administrada.

En el caso del estudio de lesiones, es decir, cúmulos de masas tumorales, el cálculo de dosis se aproxima considerando a las masas tumorales como esferas aisladas de distintos tamaños. El software OLINDA considera únicamente la dosis auto-depositada por una masa esférica que contiene radiactividad.

## Capítulo 4. Materiales y Métodos.

La cuantificación de actividad radiactiva de imágenes nucleares obtenidas en un equipo SPECT/CT requiere de múltiples procedimientos que son empleados de manera rutinaria en un departamento de medicina nuclear. En este capítulo, se describen a detalle los procedimientos y metodología empleados para la cuantificación de la actividad radiactiva en las imágenes de los voluntarios sanos a quienes se les administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP, los cuales participaron en el presente estudio.

### 4.1. Materiales

#### 4.1.1. Radiofármacos

- $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

#### 4.1.2. Equipos y accesorios

- SPECT/CT Siemens Symbia T6 TruePoint<sup>®</sup>.
- Colimador de baja energía y alta resolución (LEHR).
- Activímetro Carpintec Inc. Modelo CRC<sup>®</sup>-1 Beta.

#### 4.1.3. Software

- ImageJ<sup>®</sup>.
- OLINDA/EXM Versión 1.1<sup>®</sup>.
- MATLAB<sup>®</sup>.
- OsiriX MD<sup>®</sup>.

## **4.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

### **Selección de voluntarios**

Para participar en este proyecto de investigación, se incluyeron a los voluntarios que cumplieran con los siguientes criterios durante la consulta de clasificación inicial para el estudio:

#### **a) Criterios de inclusión**

- Voluntarios sanos mayores de edad y de cualquier género.
- Sin procedimientos quirúrgicos ya sea de tratamiento o diagnósticos por lo menos dos meses antes de realizarse los estudios de imagen.
- Que hayan firmado la hoja de consentimiento informado, habiendo realizado una previa lectura y aceptación de la misma.

#### **b) Criterios de exclusión**

- Aquellos voluntarios con historial de diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares o con artritis reumatoide.
- Voluntarias que se encuentren embarazadas.

#### **c) Criterios de eliminación**

- Aquellos voluntarios a los que no se les pueda realizar la adquisición de imágenes en todos los tiempos.
- Aquellos voluntarios que hayan decidido no firmar la hoja de consentimiento informado.

### 4.3. Cuantificación de la actividad radiactiva a partir de imágenes y su corrección

#### 4.3.1. Corrección por atenuación: Método de vistas conjugadas

El método de vistas conjugadas emplea imágenes planares y opuestas entre sí a un ángulo de  $180^\circ$ , y las combina con los datos de transmisión a través del paciente y un factor de calibración del sistema de adquisición de imágenes. Para ello, se emplea una geometría definida y proporciona la corrección por factores como la atenuación, el espesor de los órganos fuente e inhomogeneidades. Se considera que los resultados del cálculo de la actividad radiactiva son independientes de la profundidad de la fuente en el tejido [25].

En esta técnica se requiere de un factor de calibración que permita convertir la tasa de conteo de la región fuente en actividad radiactiva absoluta. Dicho factor puede calcularse a partir de la ecuación 22:

$$C = \frac{cpm}{A_c} \quad (22)$$

Donde:

$cpm$ : Número de cuentas por minuto.

$A_c$ : Actividad radiactiva conocida de una fuente puntual.

El factor de transmisión  $F$  permite hacer la corrección por atenuación, puede calcularse mediante la ecuación 23:

$$F = e^{-\mu_e t} = \frac{I}{I_0} \quad (23)$$

Donde:

$I$  e  $I_0$ : Representan las cuentas por minuto que se registran de una fuente radiactiva externa, con actividad radiactiva conocida con y sin sujeto de prueba.

$\mu_e$ : Coeficiente de atenuación lineal de la región fuente.

$t$ : Espesor de la región de interés.

Con todo lo anterior, la actividad en la región de interés se obtiene a partir de la *ecuación 24*:

$$A_j = \sqrt{\frac{I_A I_P}{e^{-\mu_e t}} \frac{f}{C}} = \sqrt{\frac{I_A I_P}{F} \frac{f}{C}} \quad (24)$$

Siendo:

$A_j$ : Actividad radiactiva (en MBq) de la región de interés.

$I_A$ : Tasa de cuentas registradas por el detector anterior.

$I_P$ : Tasa de cuentas registradas por el detector posterior.

$C$ : Factor de calibración.

$F$ : Factor de transmisión.

$f$ : es el factor de corrección de atenuación que puede obtenerse mediante la *ecuación 25*:

$$f = \frac{\mu_e t}{2 \sinh\left(\frac{\mu_e t}{2}\right)} \quad (25)$$

Como primer paso, la corrección por atenuación fue realizada empleando factores de transmisión ( $FT$ ), los cuales vienen dados por la *ecuación 23*, la cual representa la relación entre la tasa de conteo de una fuente con una actividad conocida (37 MBq) cuando se adquiere una imagen con ( $I$ ) y sin el cuerpo del paciente ( $I_0$ ) antepuesto.

La corrección por dispersión fue realizada empleando el método de la doble ventana energética propuesto por [25] para imágenes planares, el cual se describe en la sección 4.3.2.

El número de cuentas de las diferentes ROI's pudo estimarse a partir de la *ecuación 26*:

$$CTS_{ROI} = FT \sqrt{I_{Ant} I_{Pos}} \quad (26)$$

Siendo:

$FT$ : Factor de Transmisión de la Región de Interés bajo estudio.

$I_{Ant}$ : Número de cuentas de la vista anterior.

$I_{Pos}$ : Número de cuentas de la vista posterior.

#### 4.3.1.1. Procesamiento de imágenes planares utilizando el método de vistas conjugadas

Para llevar a cabo el procesamiento para la posterior cuantificación de las imágenes nucleares se realizó el siguiente conjunto de pasos, para el cual se requirió primero tener instalado el software ImageJ<sup>®</sup> junto con el plugin NucMed.

1. El primer paso consistió en abrir las imágenes nucleares. Para esto se dio clic dentro del software ImageJ<sup>®</sup> en *Plugings/NucMed/NucMed open* y se seleccionó el archivo de las imágenes a analizar. En el caso de las imágenes de <sup>99m</sup>Tc-iFAP se tuvieron cuatro imágenes que correspondieron a las adquisiciones: anterior de la ventana del fotopico, anterior de la ventana baja de dispersión, posterior de la ventana del fotopico y posterior de la ventana baja de dispersión.
2. Para manejar las imágenes es necesario separarlas, esto se logró dando clic derecho sobre la imagen a separar y se seleccionando la opción *Duplicate*. Se abrió una nueva ventana con dos campos editables y una casilla de selección. En el campo *Title* se escribió el nombre con el que se requiere identificar la imagen, en *Range* se indicó el número de imagen a duplicar, la casilla *duplicate stack* se deselecciona y se da clic en el botón OK. Así, apareció la imagen duplicada y se procedió a guardarla.
3. Las imágenes se guardaron dando clic en *Plugings/NucMed/Save as interfile*. Se abrió la ventana en donde es necesario indicar el nombre con el que se requiere guardar la imagen y se dio clic en Ok.
4. En el caso de las imágenes correspondientes a las tomas posteriores, fue necesario aplicarles una operación espejo. Después de seleccionar la imagen a modificar, se dio click en *Image/ Transform/ Flip Horizontally*. Apareció la imagen invertida y se procedió a guardarla.
5. Las imágenes anterior y posterior tomadas en la ventana de dispersión inferior fueron multiplicadas por un factor de 0.5. Se seleccionó la imagen a modificar y se dio clic en *Image/Math/Multiply*. Apareció una ventana con el campo editable *Value*, en el cual se especificó el valor por el que se requieren multiplicar las imágenes. Se dio clic en Ok y se procedió a guardar la imagen.

6. A las imágenes anterior y posterior del fotopico se les restaron sus correspondientes imágenes de dispersión inferior multiplicadas por el factor de 0.5. Se dio clic en *Process/Image calculator*. Con esto, apareció una ventana en la que seleccionaron las imágenes y el tipo de operación matemática a realizar. En *Image 1* se seleccionó la imagen del fotopico, en *operation* se seleccionó *subtract* y en *Image 2* se seleccionó la imagen multiplicada por el factor de 0.5. Una vez aplicada la substracción, se guardaron las imágenes.
7. Las imágenes resultantes en el paso anterior se multiplicaron entre sí. Esto se logró de manera similar al paso 6. Se dio clic en *Process/Image calculator*. En *Image 1* se seleccionó la imagen anterior, en *operation* se seleccionó *multiply* y en *Image 2* se seleccionó la imagen posterior. Se dio clic en *ok*, y con ello apareció la imagen resultante de la operación y se procedió a guardarla.
8. A la imagen recién obtenida se le aplicó la operación de raíz cuadrada. Para esto se seleccionó la imagen, se dio click en *Process/Math/Square root* y se dio clic en *Ok*. La imagen resultante se guardó.
9. Para corregir por atenuación, fue necesario multiplicar a la imagen por el factor de atenuación calculado a partir del experimento de transmisión. Para esto, los valores obtenidos del número de cuentas de cada ROI fueron multiplicados por su correspondiente factor de atenuación dentro de una hoja de datos de Excel.

Los pasos del 1 al 9 se repitieron para cada conjunto de imágenes de cada uno de los 4 tiempos para los pacientes en los que se hizo la adquisición de las imágenes nucleares.

Posterior a la corrección de las imágenes, se procedió a definir las ROI's correspondientes a los órganos y estructuras a cuantificar, dibujando para este caso las regiones de interés siguientes: Cuerpo completo, riñones derecho e izquierdo, corazón, cabeza, brazos derecho e izquierdo, tórax, abdomen, muslos, pierna derecha y pierna izquierda, hígado y vejiga. Para ello, en el software ImageJ® se dio clic en *Analyze/ Tools/ ROI Manager*. Apareció un cuadro en donde se pudieron agregar, eliminar y editar las ROI's. Se dibujaron las regiones de interés una por una (utilizando las herramientas: *rectangular, oval, polygon, freehand*) y se dio clic en

*Add.* Se renombró la ROI dibujada dando clic en el botón *rename*. Una vez dibujadas todas las ROI's se guardó el conjunto dando clic en el botón *More/save*.

### 4.3.2. Corrección por dispersión: Método de la doble ventana energética

En este método se coloca una ventana sobre el fotopico y otra en la región del Compton adyacente a la primera. De acuerdo con [16], las cuentas verdaderas en el fotopico ( $C_T$ ) están dadas por la *ecuación 27*:

$$C_T = C_{PP} - kC_S \quad (27)$$

Donde:

$C_{PP}$ : Total de cuentas registradas en la ventana del fotopico

$C_S$ : Conteo total en la ventana de dispersión

$k$ : Factor multiplicativo correspondiente a la fracción de dispersión dentro de la ventana del fotopico. Este valor puede obtenerse conforme a lo que se explica a continuación.

Considerando que el número de conteos en las ROI de las imágenes reconstruidas,  $C$ , y la eficiencia de la cámara,  $e$ , producen el valor final para la actividad del objeto,  $A$  [16] se tiene que:

$$A = \frac{C}{e} \quad (28)$$

Teniendo una correcta eficiencia de la cámara y midiendo adecuadamente a través de la reconstrucción de una fuente de referencia de dispersión (sin implementar ninguna corrección de atenuación o dispersión), es posible obtener la eficiencia de la cámara  $e$  a partir de la *ecuación 29* como la relación entre el número de cuentas totales dentro de las ROI's y la actividad del radionúclido administrada  $A_R$ :

$$e = \frac{C_R}{A_R} \quad (29)$$

Para el caso de las imágenes 3D, el método de la doble ventana de energía que se encuentra en los equipos de la marca Siemens® sigue la metodología modificada propuesta por Jaszczak *et al.* [16]. Al igual que en la metodología 2D, se utiliza una sola ventana de dispersión inferior adyacente a la ventana de fotopico. La estimación de la dispersión  $S_{PP}$  dentro de la ventana del fotopico se determina mediante la *ecuación 30*:

$$S_{PP} = \left( \frac{w_{PP}}{2w_{S_1}} \right) (P_{S_1}) \quad (30)$$



Donde:

$w_{PP}$  y  $w_{S_1}$ : Anchos de las ventanas del fotopico PP y la ventana de dispersión  $S_1$ .

$P_{S_1}$  es la imagen de proyección incluida en la ventana de dispersión  $S_1$  [16].

### 4.3.3. Corrección por radiación de fondo: Método de Bujis

Este método consiste en definir regiones de interés y sustraer a la tasa de cuentas del órgano de interés ( $I_A$ ) corregidas por dispersión, la tasa de cuentas de una región adyacente al órgano fuente utilizando la misma forma del ROI ( $I_{BGA}$ ) en las imágenes anterior y posterior. Teniendo esto, se utilizan las siguientes ecuaciones 31 [25]:

$$\begin{aligned} I_A &= I'_A - I_{BGA} \cdot F \\ I_P &= I'_P - I_{BGP} \cdot F \end{aligned} \quad (31)$$

Donde:

$I_A$  e  $I_P$ : Tasas de cuentas corregidas por fondo de las vistas anterior y posterior del órgano fuente de interés.

$I'_A$  e  $I'_P$ : Tasas de cuentas obtenida anterior y posterior del órgano de interés.

$I_{BGA}$  e  $I_{BGP}$ : Tasas de cuentas anterior y posterior de las regiones adyacentes de fondo.

F: Factor que relaciona una fracción de la actividad radiactiva de fondo considerando el espesor del órgano de interés ( $t$ ) y el espesor total del paciente a la altura del órgano ( $T$ ) (ecuación 32):

$$F = 1 - (t/T) \quad (32)$$

## 4.4. Adquisición de las imágenes SPECT/CT

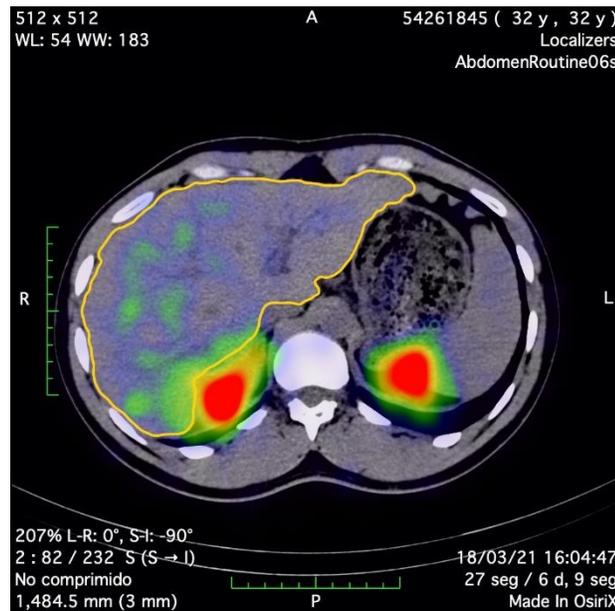
Las imágenes SPECT/CT fueron adquiridas con los siguientes parámetros propuestos [43, 44]:

- Se utilizaron los colimadores de baja energía y alta resolución (*LEHR*, por sus siglas en inglés).
- Se estableció un tamaño de matriz de 128 x 128 píxeles.
- Se obtuvieron 120 proyecciones que cubrieron los 360° de rotación, considerando un tipo de adquisición por proyección de 15 segundos, y una rotación de paso a paso (Step and Shoot) considerando una órbita de contorno.

- Para la corrección por dispersión, se estableció un ancho de ventana energética del 15%, con una ventana de dispersión anterior con valores de 108.5 a 129.5 keV y una ventana del fotopico con valores de 129.5 a 150 keV, teniendo así la doble ventana energética.
- Se realizó la reconstrucción de las imágenes mediante el algoritmo Flash-3D, siendo éste es una variante de la reconstrucción OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*, por sus siglas en inglés). La reconstrucción se obtuvo considerando cuatro subconjuntos, ocho iteraciones y sin utilizar filtros post reconstrucción [43, 44].
- Por último, se estableció un tamaño de píxel de 4.8 mm.

Para la adquisición de las imágenes de CT, se siguieron las recomendaciones establecidas por Zeintl *et al.* [43]:

- Se estableció un voltaje en el tubo de rayos X de 130 kV y una corriente de 30 mA.
- La reconstrucción se obtuvo a través del algoritmo de retroproyección filtrada.
- Se consideró un tamaño de matriz de 512 x 512 píxeles, con un tamaño de píxel de 1.2 mm y espesores de corte de entre 1.2 y 5 mm.
- Las reconstrucciones con cortes de 1.2 mm fueron utilizadas para la delimitación de las ROI's y los VOI's. Por otro lado, las reconstrucciones de 5 mm permitieron obtener el mapa de atenuación que permitiera realizar la corrección por atenuación de las imágenes (Figura 4.1.).



**Figura 4.1.** Segmentación y contorno del hígado de voluntario sano, utilizando el software OSIRIX MD®.

#### 4.4.1. Corrección por efecto de volumen parcial

Para estimar los factores de corrección (FC) del equipo SPECT/CT, se siguió la metodología propuesta por Zeintl *et al.* [43]. Se utilizó un maniquí con esferas de diferentes diámetros, administrando a cada una diferentes actividades de  $^{99m}\text{Tc}$ , llevando todas a una misma concentración del radionúclido.

Una vez que se tuvo preparado el maniquí, se adquirieron imágenes CT utilizando los parámetros establecidos por Zeintl *et al.* [43]. Dichas imágenes permitieron segmentar los VOI's que corresponden a la actividad presente en las diferentes esferas del maniquí, con apoyo del software OSIRIX MD<sup>®</sup>. Así, se calcularon los FC como la relación de actividad de las esferas medida con apoyo de un activímetro, entre la actividad registrada por el equipo SPECT. Los FC fueron ajustados a partir de la ecuación 33:

$$FC(V) = Fe^{-fV} + Ge^{-gV} + He^{-hV} \quad (33)$$

Siendo FC el factor de corrección a utilizar, dependiendo del volumen a cuantificar [45].

#### 4.5. Cuantificación de imágenes SPECT/CT del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP de los voluntarios

Se realizó la cuantificación de las imágenes SPECT/CT de los voluntarios sanos a quienes se les administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. Este estudio incluyó a seis voluntarios sanos (Cinco varones y una mujer), con un rango de edad de  $29.75 \pm 2.22$  años. Todos los voluntarios recibieron información detallada sobre los procedimientos y el objetivo de este estudio. Todos estuvieron de acuerdo con participar y firmaron la hoja de consentimiento informado. La actividad radiactiva administrada promedio a cada voluntario fue de  $740 \pm 74$  MBq, la cual fue inyectada vía intravenosa a cada uno de los voluntarios (Figura 4.2.).

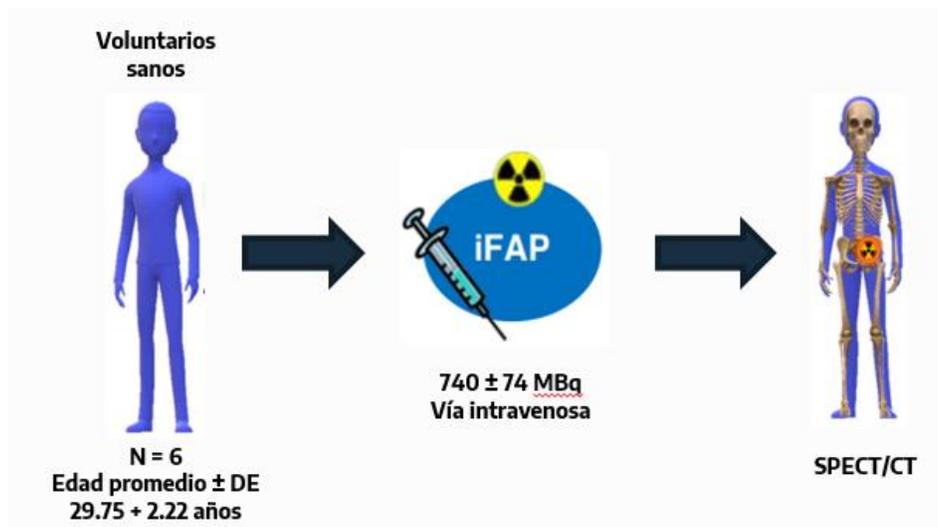


Figura 4.2. Administración del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP en voluntarios sanos.

Las imágenes SPECT/CT fueron adquiridas a un tiempo promedio de 6.5 h posterior a la administración del radiofármaco. Éstas fueron obtenidas empleando los mismos parámetros y la misma metodología que la descrita en la *sección 4.4*. Se llevó a cabo la cuantificación tridimensional de las imágenes SPECT/CT de acuerdo con lo que se detalló en las *secciones 4.5 y 4.6*.

Por otra parte, se adquirieron imágenes planares a tiempos de 0.5, 3, 6 y 24 horas post administración del radiofármaco. Estas imágenes fueron cuantificadas empleando el método de vistas conjugadas descrita en la *sección 4.3.1*. Para ello, las imágenes planares fueron corregidas por atenuación, dispersión y decaimiento.

La actividad en las ROI's de las imágenes planares puede estimarse a partir de la *ecuación 34*:

$$A_{ROI} = \frac{CTS_{ROI}A_{INY}}{CTS_{TPT}} \quad (34)$$

Siendo:

$CTS_{ROI}$ : Número de cuentas de la ROI a estudiar.

$A_{INY}$ : Actividad total inyectada al paciente.

$CTS_{TPT}$ : Número de cuentas total de la primera imagen planar adquirida del voluntario.

A partir de la cuantificación de las imágenes SPECT/CT obtenidas a un tiempo de 6.5 h, las imágenes planares adquiridas a los diferentes tiempos antes mencionados, se aplicó la metodología de cuantificación híbrida, la cual permitió obtener los factores de corrección  $FC_{HIB}$  empleando la *ecuación 38* [12]. Con esto, se estimaron los  $FC_{HIB}$  de los órganos de interés del presente proyecto (Vejiga, corazón, hígado, riñones y el remanente corporal).

Las actividades de los órganos de interés que fueron estimadas empleando el método de vistas conjugadas, fueron multiplicadas por su correspondiente  $FC_{HIB}$ , obteniendo las actividades del método híbrido.

Los porcentajes de actividad inyectada de las ROI's/VOI's ( $\%AI_{ROI/VOI}$ ) para ambas metodologías fueron obtenidos a partir de la *ecuación 35* [12]:

$$\%AI_{ROI/VOI} = \frac{A_{ROI/VOI}}{A_{CCPT}} \times 100 \quad (35)$$

Siendo:

$A_{ROI/VOI}$ : Actividad en el sitio de interés en un tiempo de adquisición.

$A_{CCPT}$ : Actividad del cuerpo completo en el primer tiempo de adquisición de la imagen.

#### 4.6. Estimación de la dosis absorbida de radiación por unidad de actividad administrada de los voluntarios

Los %AI<sub>ROI/VOI</sub> fueron ajustados a funciones exponenciales (bi y tri-exponenciales) de primer orden, las cuales vienen dadas como la ecuación 36 [25, 40]:

$$A(t) = Ae^{-at} + Be^{-bt} + Ce^{-ct} \quad (36)$$

Siendo:

A(t): Actividad en función del tiempo del órgano fuente bajo estudio.

A, B y C: Coeficientes que representan las concentraciones extrapoladas en el eje de las ordenadas.

x, y, y z: Constantes de captación y eliminación del radiofármaco en el órgano bajo estudio.

A los modelos radiofarmacocinéticos de los voluntarios a quienes les fue administrado el radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-iFAP, se les sumó la componente de decaimiento para el <sup>99m</sup>Tc, con la finalidad de obtener los modelos efectivos del radiofármaco.

Una vez obtenidos los modelos radiofarmacocinéticos, se calculó el número total de transformaciones nucleares para cada órgano a partir de la ecuación 37 [25, 40]. Donde  $\tilde{A}(r_s, T_D)$  se define como la actividad integrada en el tiempo (Es decir, el número total de desintegraciones nucleares) en  $r_s$  sobre el tiempo de desintegración de la dosis  $T_D$ , tal que:

$$\tilde{A}(r_s, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_s, t) dt \quad (37)$$

A partir del número de transformaciones nucleares totales y las características de cada voluntario que participó en este estudio, se estimó la dosis absorbida de radiación por unidad de actividad administrada en los órganos de interés [25, 40 y 44]. Los ajustes exponenciales, el cálculo del número total de transformaciones nucleares y de la dosis absorbida de radiación por unidad de actividad administrada de <sup>99m</sup>Tc-iFAP fueron obtenidas empleando el software OLINDA/EXM versión 1.1., considerando la publicación 103 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP, por sus siglas en inglés) (Figura 4.3.) [25, 40 y 44].

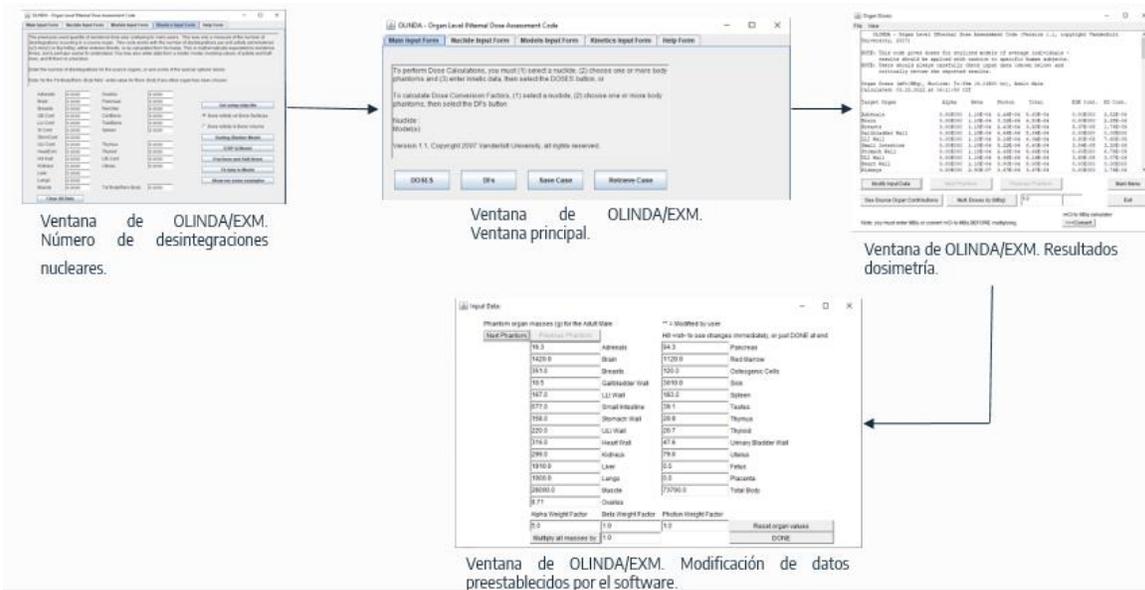


Figura 4.3. Interfaz del software OLINDA/EXM Versión 1.1.1. para el cálculo de dosis absorbida del <sup>99m</sup>Tc-iFAP.

Las características de cada uno de los voluntarios consideradas para el cálculo de la dosis absorbida de radiación fueron los siguientes:

- **Voluntario 1:** Paciente masculino de 29 años de edad, sin comorbilidades, de 77 kg de peso corporal, con un hígado de 1.31 kg y riñones de 324.58 g estimados a partir del volumen obtenido de la segmentación de las imágenes SPECT/CT y la densidad considerada del ICRP 103 (1049.99 kg/m<sup>3</sup> para los riñones y 1049.78 kg/m<sup>3</sup> para el hígado).
- **Voluntario 2:** Paciente masculino de 27 años de edad, sin comorbilidades, de 52 kg de peso corporal, con un hígado de 1.08 kg y riñones de 252.29 g estimados a partir del volumen obtenido de la segmentación de las imágenes SPECT/CT y la densidad considerada del ICRP 103 (1049.99 kg/m<sup>3</sup> para los riñones y 1049.78 kg/m<sup>3</sup> para el hígado).
- **Voluntario 3:** Paciente masculino de 32 años de edad, sin comorbilidades, de 75 kg de peso corporal, con un hígado de 1.19 kg y riñones de 307.54 g estimados a partir del volumen obtenido de la segmentación de las imágenes SPECT/CT y la densidad considerada del ICRP 103 (1049.99 kg/m<sup>3</sup> para los riñones y 1049.78 kg/m<sup>3</sup> para el hígado).
- **Voluntario 4:** Paciente masculino de 31 años de edad, sin comorbilidades, de 63 kg de peso corporal, con un hígado de 1.45 kg y riñones de 345.76 g estimados a partir del volumen obtenido a partir de la segmentación de las imágenes SPECT/CT y la densidad considerada del ICRP 103 (1049.99 kg/m<sup>3</sup> para los riñones y 1049.78 kg/m<sup>3</sup> para el hígado).

- **Voluntario 5:** Paciente masculino de 30 años de edad, sin comorbilidades, de 81 kg de peso corporal, con un hígado de 1.80 kg y riñones de 408.97 g estimados a partir del volumen obtenido a partir de la segmentación de las imágenes SPECT/CT y la densidad considerada del ICRP 103 (1049.99 kg/m<sup>3</sup> para los riñones y 1049.78 kg/m<sup>3</sup> para el hígado).
- **Voluntaria 6:** Paciente femenina de 31 años de edad, sin comorbilidades, de 56 kg de peso corporal, con un hígado de 1.12 kg y riñones de 275.82 g estimados a partir del volumen obtenido a partir de la segmentación de las imágenes SPECT/CT y la densidad considerada del ICRP 103 (1049.99 kg/m<sup>3</sup> para los riñones y 1049.78 kg/m<sup>3</sup> para el hígado).

### 4.7. Método híbrido para la cuantificación de actividad

Una vez cuantificada la actividad tridimensional en las imágenes SPECT/CT de los voluntarios, y considerando lo establecido en la *sección 4.5*, se establecieron los pasos para la cuantificación de la actividad administrada mediante una metodología híbrida. Esta metodología consiste en obtener factores de corrección (Denominados factores de corrección híbridos)  $FC_{HÍB}$  entre un Volumen de Interés (*Volume Of Interest* o *VOI*, en inglés) y una Región de Interés (*Region Of Interest* o *ROI*, en inglés) de un mismo órgano a partir de la siguiente *ecuación 38*:

$$FC_{HÍB} = \frac{A_{VOI}}{A_{ROI}} \quad (38)$$

Siendo:

$A_{VOI}$ : Actividad cuantificada a partir de una imagen SPECT/CT en un órgano de interés.

$A_{ROI}$ : Actividad cuantificada a partir de una imagen planar en un órgano de interés.

## Capítulo 5. Resultados y discusión

### 5.1. Cuantificación de imágenes SPECT-CT del radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP en voluntarios sanos

La Tabla 5.1. muestra los porcentajes de actividad inyectada promedios corregidos por decaimiento, obtenidos de los seis voluntarios sanos a los cuales se les administró  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP. A su vez, las Tablas 5.2 – 5.7 corresponden a los porcentajes de actividad inyectada, también corregidos por decaimiento, obtenidos a partir de la cuantificación de las imágenes empleando las metodologías planar e híbrida, para cada uno de los voluntarios a quienes se les administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

**Tabla 5.1.** Porcentajes de actividad promedio  $\pm$  desviación estándar de los voluntarios sanos a quienes se les administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

Órgano	Método 2D			
	% Actividad inyectada			
	1h	3h	6h	24h
Vejiga	11.21 $\pm$ 4.70	7.70 $\pm$ 2.07	5.48 $\pm$ 5.27	0.14 $\pm$ 0.13
Hígado	5.24 $\pm$ 0.37	3.16 $\pm$ 0.51	1.76 $\pm$ 0.23	0.25 $\pm$ 0.08
Riñones	7.39 $\pm$ 2.10	3.44 $\pm$ 0.76	2.11 $\pm$ 0.56	0.38 $\pm$ 0.20
Resto del cuerpo	76.15 $\pm$ 3.73	41.20 $\pm$ 5.70	19.51 $\pm$ 1.98	1.31 $\pm$ 0.28

Órgano	Método híbrido (2D/3D)			
	% Actividad inyectada			
	1h	3h	6h	24h
Vejiga	11.21 $\pm$ 4.70	7.7 $\pm$ 2.07	5.4 $\pm$ 5.27	0.14 $\pm$ 0.13
Hígado	2.58 $\pm$ 0.18	1.56 $\pm$ 0.25	0.87 $\pm$ 0.11	0.12 $\pm$ 0.04
Riñones	2.24 $\pm$ 0.63	1.04 $\pm$ 0.23	0.64 $\pm$ 0.17	0.12 $\pm$ 0.06
Resto del cuerpo	83.96 $\pm$ 3.73	45.21 $\pm$ 5.70	21.87 $\pm$ 1.98	1.70 $\pm$ 0.28



## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.2.** Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del primer voluntario al que se le administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

Órgano	Método 2D				Método híbrido (2D/3D)			
	% Actividad inyectada				% Actividad inyectada			
	1h	3h	6h	24h	1h	3h	6h	24h
<b>Vejiga</b>	11.48	8.01	3.93	0.03	11.48	8.01	3.93	0.03
<b>Hígado</b>	5.25	3.20	1.88	0.34	2.53	1.54	0.90	0.16
<b>Riñones</b>	4.99	2.61	1.39	0.14	1.76	0.92	0.49	0.05
<b>Resto del cuerpo</b>	78.28	47.80	20.17	1.45	84.24	51.15	22.05	1.71

**Tabla 5.3.** Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del segundo voluntario al que se le administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

Órgano	Método 2D				Método híbrido (2D/3D)			
	% Actividad inyectada				% Actividad inyectada			
	1h	3h	6h	24h	1h	3h	6h	24h
<b>Vejiga</b>	4.42	7.59	13.32	0.19	4.42	7.59	13.32	0.19
<b>Hígado</b>	5.54	3.69	2.02	0.31	2.79	1.86	1.02	0.15
<b>Riñones</b>	9.98	3.17	2.45	0.50	3.65	1.16	0.90	0.18
<b>Resto del cuerpo</b>	80.07	40.21	18.67	1.24	89.13	44.05	21.22	1.71

**Tabla 5.4.** Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del tercer voluntario al que se le administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

Órgano	Método 2D				Método híbrido (2D/3D)			
	% Actividad inyectada				% Actividad inyectada			
	1h	3h	6h	24h	1h	3h	6h	24h
<b>Vejiga</b>	15.04	5.07	2.33	0.04	15.04	5.07	2.33	0.04
<b>Hígado</b>	5.46	3.29	1.54	0.17	3.33	2.01	0.94	0.10
<b>Riñones</b>	6.81	4.30	2.15	0.36	2.35	1.48	0.74	0.12
<b>Resto del cuerpo</b>	72.69	42.51	17.07	0.94	79.28	46.62	19.08	1.24

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.5.** Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del cuarto voluntario al que se le administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

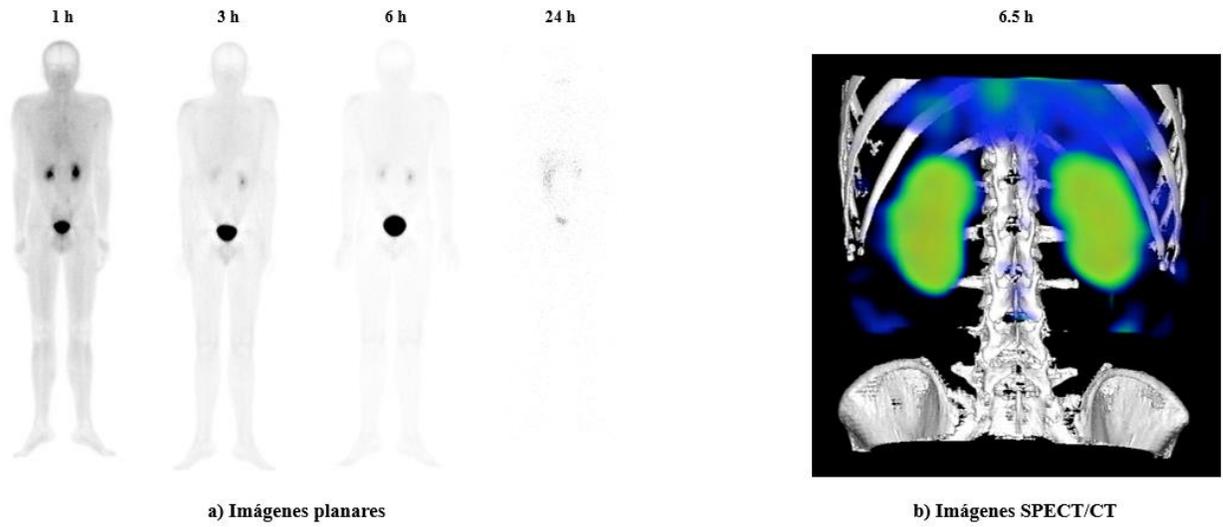
Órgano	Método 2D				Método híbrido (2D/3D)			
	% Actividad inyectada				% Actividad inyectada			
	1h	3h	6h	24h	1h	3h	6h	24h
<b>Vejiga</b>	4.72	2.47	1.61	0.19	4.72	2.47	1.61	0.19
<b>Hígado</b>	4.72	2.47	1.61	0.19	2.66	1.39	0.91	0.11
<b>Riñones</b>	7.76	3.70	2.44	0.53	2.02	0.96	0.63	0.14
<b>Resto del cuerpo</b>	82.80	41.95	22.85	1.73	90.62	45.77	25.36	2.21

**Tabla 5.6.** Porcentajes de actividad inyectada obtenidos del quinto voluntario al que se le administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

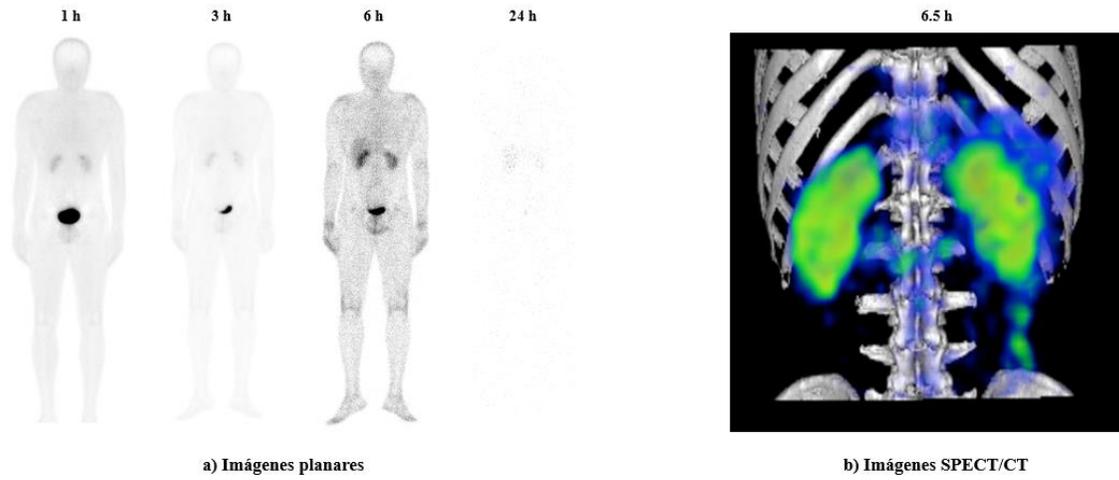
Órgano	Método 2D				Método híbrido (2D/3D)			
	% Actividad inyectada				% Actividad inyectada			
	1h	3h	6h	24h	1h	3h	6h	24h
<b>Vejiga</b>	6.40	4.01	2.51	0.12	6.40	4.01	2.51	0.12
<b>Hígado</b>	6.01	5.26	2.82	0.50	3.25	2.84	1.53	0.27
<b>Riñones</b>	6.04	4.79	2.03	0.55	3.14	2.49	1.06	0.28
<b>Resto del cuerpo</b>	81.55	67.52	37.03	3.08	87.21	72.25	39.31	3.58

**Tabla 5.7.** Porcentajes de actividad inyectada obtenidos de la sexta voluntaria a la que se le administró el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

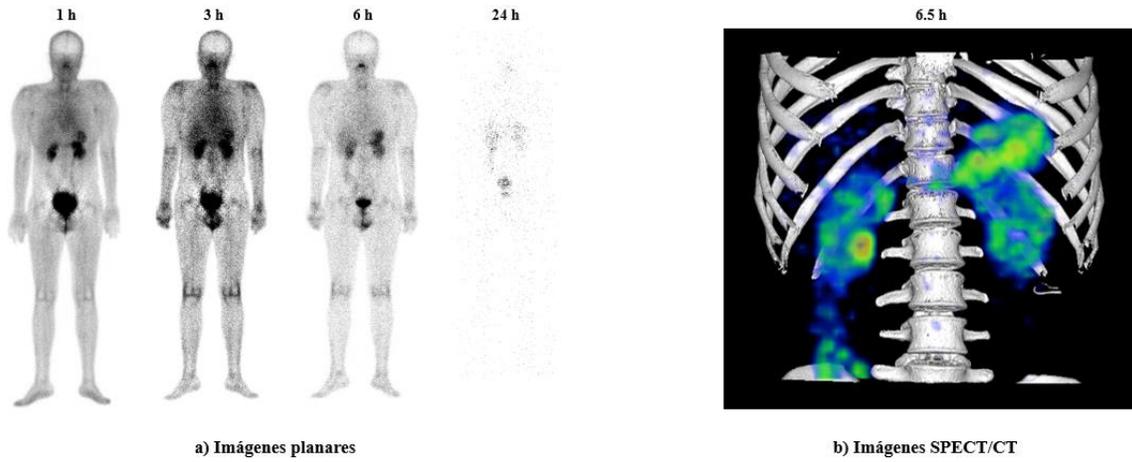
Órgano	Método 2D				Método híbrido (2D/3D)			
	% Actividad inyectada				% Actividad inyectada			
	1h	3h	6h	24h	1h	3h	6h	24h
<b>Vejiga</b>	24.08	11.15	8.79	0.35	24.08	11.15	8.79	0.35
<b>Hígado</b>	3.99	3.18	1.31	0.20	2.15	1.72	0.59	0.11
<b>Riñones</b>	5.14	3.64	1.29	0.30	2.67	1.89	0.67	0.16
<b>Resto del cuerpo</b>	69.29	55.88	22.87	1.12	76.86	61.40	25.29	1.42



**Figura 5.1.** a) Imágenes planares y b) Imagen SPECT/CT abdominal del segundo voluntario a quien se le administró  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.



**Figura 5.2.** a) Imágenes planares y b) Imagen SPECT/CT abdominal del tercer voluntario a quien se le administró  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.



**Figura 5.3.** a) Imágenes planares y b) Imagen SPECT/CT abdominal del cuarto voluntario a quien se le administró  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP.

**5.2. Determinación de la dosis absorbida de radiación por unidad de actividad administrada del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-iFAP}$  en los voluntarios.**

La Tabla 5.8 contiene los modelos radiofarmacocinéticos y el número total de transformaciones nucleares promedio del  $^{99m}\text{Tc-iFAP}$  empleando la metodología planar, mientras que la Tabla 5.9 contiene esta misma información utilizando ahora la metodología híbrida. Así mismo, las Tablas 5.10 – 5.15 muestran los modelos radiofarmacocinéticos y el número de desintegraciones nucleares obtenido para cada uno de los voluntarios empleando la metodología planar, mientras que las Tablas 5.16 – 5.21 muestran dichos modelos y desintegraciones empleando ahora una metodología híbrida.

**Tabla 5.8.** Modelos radiofarmacocinéticos promedio del  $^{99m}\text{Tc-iFAP}$ , calculados de los voluntarios sanos empleando una metodología planar.

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{ROI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{ROI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
Hígado	$A(t)_{ROI} = 1.66e^{-0.432t} + 4.20e^{-0.465t} + 1.24e^{-0.181t}$ $R^2=1$	(19.70 ± 3.33) E-02
Riñones	$A(t)_{ROI} = 4.67e^{-1.395t} + 6.87e^{-0.8t} + 3.14e^{-0.202t}$ $R^2=1$	(27.50 ± 4.82) E-02
Vejiga	$A(t)_{ROI} = 2.76 e^{-0.247t} + 9.61e^{-0.3t} + 0.891e^{-0.247t}$ $R^2=0.997$	(4.68 ± 1.23) E-01
Remanente corporal	$A(t)_{ROI} = 36.7e^{-0.602t} + 67.7e^{-0.411t} + 5.14e^{-0.173t}$ $R^2=1$	(25.50 ± 2.50) E-01

\*ROI= Region Of Interest.

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.9.** Modelos radiofarmacocinéticos promedio del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP, calculados de los voluntarios sanos a partir de la metodología híbrida (2D/3D).

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{VOI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{VOI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{VOI} = 0.905e^{-0.422t} + 1.98e^{-0.466t} + 0.603e^{-0.182t}$ $R^2=1$	(9.70 ± 1.74) E-02
<b>Riñones</b>	$A(t)_{VOI} = 1.05e^{-1.06t} + 2.19e^{-0.882t} + 0.967e^{-0.201t}$ $R^2=1$	(8.28 ± 7.69) E-02
Vejiga	$A(t)_{VOI} = 2.76 e^{-0.247t} + 9.61e^{-0.3t} + 0.891e^{-0.247t}$ $R^2=0.997$	(4.68 ± 1.23) E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{VOI} = 56.60e^{-0.595t} + 55.30e^{-0.405t} + 10.10e^{-0.19t}$ $R^2=1$	(28.50 ± 3.70) E-01

\*VOI= Volume Of Interest

**Tabla 5.10.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del primer voluntario sano, empleando la metodología planar.

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{ROI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{ROI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{ROI} = 1.15e^{-0.302t} + 3.91e^{-0.814t} + 2.53e^{-0.202t}$ $R^2 = 1$	2.11 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{ROI} = 4.13e^{-0.305t} + 7.38e^{-1.785t} + 0.135e^{-0.121t}$ $R^2 = 1$	1.88 E-01
Vejiga	$A(t)_{ROI} = 12.5e^{-0.317t} + 1.47e^{-0.32t} + 0.107e^{-0.318t}$ $R^2 = 1$	4.43 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{ROI} = 42.9e^{-0.413t} + 51.3e^{-0.403t} + 8.21e^{-0.192t}$ $R^2 = 1$	2.74 E+00

\*ROI= Region Of Interest

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.11.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del segundo voluntario sano, empleando la metodología planar.

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{ROI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{ROI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{ROI} = 1.69e^{-0.373t} + 4.60e^{-0.374t} + 0.271e^{-0.115t}$ $R^2 = 0.998$	1.92 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{ROI} = 12.5e^{-1.985t} + 8.82e^{-1.865t} + 3.64e^{-0.200t}$ $R^2 = 1$	2.92 E-01
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{ROI} = -106e^{-0.421t} + 84.4e^{-0.295t} + 22.4e^{-0.733t}$ $R^2 = 0.943$	6.47 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{ROI} = 36.6e^{-0.517t} + 62.1e^{-0.497t} + 3.54e^{-0.161t}$ $R^2 = 1$	2.18 E+00

\*ROI= Region Of Interest

**Tabla 5.12.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del tercer voluntario sano, empleando la metodología planar.

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{ROI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{ROI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{ROI} = 2.05e^{-0.421t} + 5.06e^{-0.466t} + 1.09e^{-0.191t}$ $R^2 = 1$	2.14 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{ROI} = 1.80e^{-0.379t} + 6.94e^{-0.431t} + 1.14e^{-0.162t}$ $R^2 = 1$	2.79 E-01
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{ROI} = 15.2e^{-1.585t} + 40.6e^{-1.415t} + 8.08e^{-0.314t}$ $R^2 = 1$	6.40 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{ROI} = 37.3e^{-0.489t} + 69e^{-0.379t} + 3.7e^{-0.455t}$ $R^2 = 1$	2.66 E+00

\*ROI= Region Of Interest.



## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.13.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del cuarto voluntario sano, empleando la metodología planar.

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{ROI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{ROI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{ROI} = 1.97e^{-0.436t} + 4.55e^{-0.489t} + 0.546e^{-0.158t}$ $R^2 = 1$	1.73 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{ROI} = 3.76e^{-0.741t} + 7.63e^{-0.537t} + 1.56e^{-0.159t}$ $R^2 = 1$	2.91 E-01
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{ROI} = 0.000006e^{-0.115t} + 68e^{-0.66t} - 68.1e^{-1.089t}$ $R^2 = 0.958$	4.05 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{ROI} = 58.5e^{-0.466t} + 67.5e^{-0.469t} + 1.43e^{-0.115t}$ $R^2 = 0.99$	2.82 E+00

\*ROI= Region Of Interest

**Tabla 5.14.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del quinto voluntario sano, empleando la metodología planar.

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{ROI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{ROI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{ROI} = 0.57e^{-0.203t} + 4.88e^{-0.909t} + 2.73e^{-0.191t}$ $R^2 = 1$	2.25 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{ROI} = 6.87e^{-2.965t} + 5.16e^{-0.679t} + 1.52e^{-0.157t}$ $R^2 = 1$	1.96 E-01
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{ROI} = 37.8e^{-5.895t} + 74.4e^{-5.705t} + 4.19e^{-0.261t}$ $R^2 = 1$	3.55 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{ROI} = 83e^{-2.155t} + 51.9e^{-0.329t} + 15.9e^{-0.187t}$ $R^2 = 1$	2.81 E+00

\*ROI= Region Of Interest

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.15.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos de la sexta voluntaria sana, empleando la metodología planar.

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{ROI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{VOI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{ROI} = 5.33e^{-0.431t} + 0.42e^{-0.126t} + 4.15e^{-0.445t}$ $R^2 = 1$	2.50 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{ROI} = 11.4e^{-0.516t} + 1.54e^{-0.182t} + 42e^{-1.535t}$ $R^2 = 1$	5.79 E-01
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{ROI} = -22.3e^{-0.115t} + 22.3e^{-0.423t}$ $R^2 = 1$	5.25 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{ROI} = 57.3e^{-0.479t} + 63.8e^{-0.466t} + 10.2e^{-0.458t}$ $R^2 = 0.99$	2.79 E+00

\*ROI= Region Of Interest

**Tabla 5.16.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del primer voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D).

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{VOI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{VOI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{VOI} = 0.431e^{-0.329t} + 1.88e^{-0.804t} + 1.34e^{-0.206t}$ $R^2 = 1$	1.02 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{VOI} = 0.713e^{-1.525t} + 1.32e^{-0.842t} + 1.060e^{-0.244t}$ $R^2=1$	6.37 E-02
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{VOI} = 12.5e^{-0.317t} + 1.47e^{-0.32t} + 0.107e^{-0.318t}$ $R^2 = 1$	4.43 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{VOI} = 41.4e^{-0.499t} + 64e^{-0.354t} + 5.5e^{-0.171t}$ $R^2 = 1$	2.96 E+00

\*VOI= Volume Of Interest

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.17.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del segundo voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D).

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{VOI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{VOI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{VOI} = 1.33e^{-0.372t} + 1.84e^{-0.373t} + 0.132e^{-0.115t}$ $R^2 = 0.998$	9.65 E-02
<b>Riñones</b>	$A(t)_{VOI} = 3.39e^{-2.095t} + 4.51e^{-1.865t} + 1.34e^{-0.201t}$ $R^2=1$	1.07 E-01
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{VOI} = -106e^{-0.421t} + 84.4e^{-0.295t} + 22.4e^{-0.733t}$ $R^2 = 0.943$	6.47 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{VOI} = 35.4e^{-0.743t} + 76.7e^{-0.447t} + 3.82e^{-0.151t}$ $R^2 = 1$	2.44 E+00

\*VOI= Volume Of Interest

**Tabla 5.18.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del tercer voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D).

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{VOI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{VOI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{VOI} = 1.09e^{-0.624t} + 3.28e^{-0.399t} + 0.624e^{-0.189t}$ $R^2 = 1$	1.31 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{VOI} = 0.567e^{-0.381t} + 2.43e^{-0.432t} + 0.409e^{-0.165t}$ $R^2 = 1$	9.59 E-02
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{VOI} = 15.2e^{-1.585t} + 40.6e^{-1.415t} + 8.08e^{-0.314t}$ $R^2 = 1$	6.40 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{VOI} = 96e^{-16.115t} + 46.2e^{-0.246t} + 100e^{-0.867t}$ $R^2 = 1$	3.09 E+00

\*VOI= Volume Of Interest

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.19.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del cuarto voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D).

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{VOI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{VOI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{VOI} = 0.975e^{-0.429t} + 2.68e^{-0.498t} + 0.344e^{-0.161t}$ $R^2 = 1$	9.78 E-02
<b>Riñones</b>	$A(t)_{VOI} = 1.18e^{-0.506t} + 1.73e^{-0.635t} + 0.37e^{-0.155t}$ $R^2 = 1$	7.49 E-02
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{VOI} = 0.000006e^{-0.115t} + 68e^{-0.66t} - 68.1e^{-1.089t}$ $R^2 = 0.958$	4.05 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{VOI} = 100e^{-0.470t} + 37.5e^{-0.466t} + 1.92e^{-0.115t}$ $R^2 = 0.999$	3.10 E+00

\*VOI= Volume Of Interest

**Tabla 5.20.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos del quinto voluntario sano, empleando la metodología híbrida (2D/3D).

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{VOI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{VOI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio ± DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{VOI} = 1.59e^{-1.365t} + 1.72e^{-0.46t} + 1.24e^{-0.178t}$ $R^2 = 1$	1.19 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{VOI} = 2.3e^{-1.845t} + 2.27e^{-0.902t} + 1.11e^{-0.172t}$ $R^2 = 1$	1.02 E-01
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{VOI} = 37.8e^{-5.895t} + 74.4e^{-5.705t} + 4.19e^{-0.261t}$ $R^2 = 1$	3.55 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{VOI} = 85.7e^{-1.925t} + 59.4e^{-0.297t} + 9.17e^{-0.163t}$ $R^2 = 1$	3.01 E+00

\*VOI= Volume Of Interest

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.21.** Modelos radiofarmacocinéticos del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP obtenidos de la sexta voluntaria sana, empleando la metodología híbrida (2D/3D).

Órgano	Modelo radiofarmacocinético $A(t)_{VOI}$	$N = \int_{t=0}^{t=\infty} A(t)_{VOI} dt$ (MBq·h/MBq) (Promedio $\pm$ DE)
<b>Hígado</b>	$A(t)_{VOI} = 2.01e^{-0.423t} + 3.09e^{-0.450t} + 0.245e^{-0.129t}$ $R^2 = 1$	1.35 E-01
<b>Riñones</b>	$A(t)_{VOI} = 15.1e^{-1.145t} + 4.1e^{-0.731t} + 1.86e^{-0.216t}$ $R^2 = 1$	2.74 E-01
<b>Vejiga</b>	$A(t)_{VOI} = -22.3e^{-0.115t} + 22.3e^{-0.423t}$ $R^2 = 0.914$	5.25 E-01
<b>Remanente corporal</b>	$A(t)_{VOI} = 81.5e^{-0.476t} + 1.33e^{-0.115t} + 65.1e^{-0.496t}$ $R^2 = 0.99$	3.14 E+00

\*VOI= Volume Of Interest

Con esta información, se determinó la dosis equivalente efectiva promedio, mismas que se muestran en la Tabla 5.22 para la metodología planar y la Tabla 5.23 para la metodología híbrida. Las dosis equivalentes efectivas obtenidas para cada uno de los voluntarios que participaron en el presente estudio se muestran en las Tablas 5.24 – 5.29 para la metodología planar y Tablas 5.30 – 5.35 para la metodología híbrida.

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.22.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva promedio del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP calculados de seis voluntarios sanos (1 mujer y 5 hombres) utilizando una metodología planar.

Órgano blanco	Dosis equivalente (Promedio $\pm$ DE) (mSv/MBq)	Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)
<b>Suprarrenales</b>	(34.30 $\pm$ 9.62) E-06	(25.40 $\pm$ 7.12) E-03
<b>Cerebro</b>	(16.70 $\pm$ 2.66) E-06	(12.40 $\pm$ 1.97) E-03
<b>Pechos*</b>	(12.70 $\pm$ 1.53) E-05	(9.40 $\pm$ 1.13) E-02
<b>Mamas**</b>	1.70 E-04	1.26 E-01
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	(33.60 $\pm$ 6.00) E-06	(24.90 $\pm$ 4.44) E-03
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	(36.20 $\pm$ 7.16) E-05	(26.80 $\pm$ 5.30) E-02
<b>Intestino delgado</b>	(15.50 $\pm$ 2.82) E-06	(11.50 $\pm$ 2.09) E-03
<b>Pared estomacal</b>	(24.80 $\pm$ 4.99) E-05	(18.40 $\pm$ 3.69) E-02
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	(14.80 $\pm$ 2.92) E-06	(11.00 $\pm$ 2.16) E-03
<b>Pared cardíaca</b>	(21.60 $\pm$ 6.17) E-06	(16.00 $\pm$ 4.57) E-03
<b>Riñones</b>	(17.9 $\pm$ 8.19) E-05	(13.20 $\pm$ 6.06) E-02
<b>Hígado</b>	(22.5 $\pm$ 3.16) E-05	(16.70 $\pm$ 2.34) E-02
<b>Pulmones</b>	(20.20 $\pm$ 3.70) E-05	(14.90 $\pm$ 2.74) E-02
<b>Músculo</b>	(21.30 $\pm$ 3.76) E-06	(15.80 $\pm$ 2.78) E-03
<b>Páncreas</b>	(32.10 $\pm$ 7.24) E-06	(23.80 $\pm$ 5.36) E-03
<b>Médula ósea</b>	(21.80 $\pm$ 4.38) E-05	(16.10 $\pm$ 3.24) E-02
<b>Células osteogénicas</b>	(6.07 $\pm$ 1.33) E-05	(44.90 $\pm$ 9.84) E-03
<b>Piel</b>	(14.20 $\pm$ 2.29) E-06	(10.50 $\pm$ 1.69) E-03
<b>Bazo</b>	(29.5 $\pm$ 8.64) E-06	(21.80 $\pm$ 6.39) E-03
<b>Testículos</b>	(23.2 $\pm$ 4.18) E-05	(17.20 $\pm$ 3.09) E-02
<b>Ovarios</b>	3.05 E-04	2.26 E-01
<b>Timo</b>	(18.80 $\pm$ 3.04) E-06	(13.90 $\pm$ 2.25) E-03
<b>Tiroides</b>	(79.6 $\pm$ 9.11) E-05	(58.90 $\pm$ 6.74) E-02
<b>Vejiga</b>	(12.50 $\pm$ 3.91) E-04	(9.25 $\pm$ 2.89) E-01
<b>Próstata</b>	(12.20 $\pm$ 5.35) E-05	(9.03 $\pm$ 3.96) E-02
<b>Útero</b>	6.28 E-05	4.65 E-02
<b>Dosis equivalente efectiva (mSv)</b>	(34.40 $\pm$ 8.20) E-01	

\*Voluntarios masculinos, \*\*Voluntaria

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.23.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva promedio del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP calculados de seis voluntarios sanos (1 mujer y 5 hombres) utilizando una metodología híbrida.

Órgano blanco	Dosis equivalente (Promedio $\pm$ DE) (mSv/MBq)	Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)
Suprarrenales	(29.00 $\pm$ 7.12) E-06	(21.50 $\pm$ 5.27) E-03
Cerebro	(19.00 $\pm$ 3.24) E-06	(14.10 $\pm$ 2.40) E-03
Pechos*	(14.00 $\pm$ 2.13) E-05	(10.40 $\pm$ 1.58) E-02
Mamas**	1.85 E-04	1.37 E-01
Pared de la vesícula biliar	(29.80 $\pm$ 6.12) E-06	(22.10 $\pm$ 4.53) E-03
Pared del intestino grueso bajo	(38.70 $\pm$ 7.93) E-05	(28.60 $\pm$ 5.87) E-02
Intestino delgado	(15.90 $\pm$ 2.82) E-06	(11.80 $\pm$ 2.09) E-03
Pared estomacal	(24.90 $\pm$ 4.73) E-05	(18.40 $\pm$ 3.50) E-02
Pared del intestino grueso alto	(15.00 $\pm$ 2.92) E-06	(11.10 $\pm$ 2.16) E-03
Pared cardíaca	(22.80 $\pm$ 6.77) E-06	(16.90 $\pm$ 5.01) E-03
Riñones	(7.87 $\pm$ 4.37) E-05	(5.82 $\pm$ 3.23) E-02
Hígado	(15.60 $\pm$ 2.83) E-05	(11.50 $\pm$ 2.09) E-02
Pulmones	(21.30 $\pm$ 4.17) E-05	(15.80 $\pm$ 3.09) E-02
Músculo	(22.50 $\pm$ 4.09) E-06	(16.70 $\pm$ 3.03) E-03
Páncreas	(29.30 $\pm$ 6.11) E-06	(21.70 $\pm$ 4.52) E-03
Médula ósea	(22.40 $\pm$ 4.30) E-05	(16.60 $\pm$ 3.18) E-02
Células osteogénicas	(6.64 $\pm$ 1.44) E-05	(4.91 $\pm$ 1.07) E-02
Piel	(15.40 $\pm$ 2.61) E-06	(11.40 $\pm$ 1.93) E-03
Bazo	(26.1 $\pm$ 6.16) E-06	(19.30 $\pm$ 4.56) E-03
Testículos	(24.9 $\pm$ 4.98) E-05	(18.40 $\pm$ 3.69) E-02
Ovarios	3.17 E-04	2.35 E-01
Timo	(21.00 $\pm$ 3.64) E-06	(15.50 $\pm$ 2.69) E-03
Tiroides	(9.05 $\pm$ 1.25) E-05	(67.00 $\pm$ 9.25) E-03
Vejiga	(12.60 $\pm$ 3.95) E-04	(9.32 $\pm$ 2.92) E-01
Próstata	(12.80 $\pm$ 5.69) E-05	(9.47 $\pm$ 4.21) E-02
Útero	6.47 E-05	4.79 E-02
Dosis equivalente efectiva (mSv)	(35.20 $\pm$ 8.20) E-01	

\*Voluntarios masculinos, \*\*Voluntaria

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.24.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el primer voluntario, empleando el método planar.

Órgano blanco	Dosis equivalente (mSv/MBq)	Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)
Suprarrenales	3.11 E-05	2.30 E-02
Cerebro	1.16 E-05	8.58 E-03
Pechos	1.26 E-04	9.32 E-02
Pared de la vesícula biliar	3.27 E-05	2.42 E-02
Pared del intestino grueso bajo	3.10 E-04	2.29 E-01
Intestino delgado	1.34 E-05	9.90 E-03
Pared estomacal	2.17 E-04	1.61 E-02
Pared del intestino grueso alto	1.27 E-05	9.41 E-02
Pared cardíaca	3.83 E-05	2.83 E-02
Riñones	1.26 E-04	9.33 E-02
Hígado	2.40 E-04	1.77 E-01
Pulmones	1.90 E-04	1.40 E-01
Músculo	1.87 E-05	1.39 E-02
Páncreas	2.74 E-05	2.02 E-02
Médula ósea	1.88 E-04	1.39 E-01
Células osteogénicas	3.98 E-05	2.95 E-02
Piel	9.77 E-06	7.23 E-03
Bazo	2.61 E-05	1.93 E-02
Testículos	1.44 E-04	1.07 E-01
Timo	2.09 E-05	1.55 E-02
Tiroides	7.47 E-05	5.53 E-01
Vejiga	9.96 E-04	7.37 E-01
Próstata	1.29 E-04	9.56 E-02
Cuerpo completo	3.02 E-03	2.24 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv)</b>	<b>2.237</b>	



**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.25.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el segundo voluntario, empleando el método planar.

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	3.96 E-05	2.93 E-02
<b>Cerebro</b>	1.24 E-05	9.18 E-03
<b>Pechos</b>	1.37 E-04	1.01 E-01
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	3.96 E-05	2.93 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	4.21 E-04	3.12 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.67 E-05	1.24 E-02
<b>Pared estomacal</b>	2.53 E-04	1.87 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.55 E-05	1.15 E-02
<b>Pared cardíaca</b>	3.89 E-05	2.88 E-02
<b>Riñones</b>	2.29 E-04	1.70 E-01
<b>Hígado</b>	2.57 E-04	1.90 E-01
<b>Pulmones</b>	2.08 E-04	1.54 E-01
<b>Músculo</b>	2.28 E-05	1.69 E-02
<b>Páncreas</b>	3.32 E-05	2.46 E-02
<b>Médula ósea</b>	2.40 E-04	1.78 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	5.39 E-05	3.99 E-02
<b>Piel</b>	1.13 E-05	8.36 E-03
<b>Bazo</b>	3.35 E-05	2.48 E-02
<b>Testículos</b>	1.92 E-04	1.42 E-01
<b>Timo</b>	2.24 E-05	1.66 E-02
<b>Tiroides</b>	7.95 E-05	5.88 E-02
<b>Vejiga</b>	1.62 E-03	1.20 E+00
<b>Próstata</b>	1.96 E-04	1.45 E-01
<b>Cuerpo completo</b>	4.17 E-03	3.09 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv)</b>		3.085

**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.26.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el tercer voluntario, empleando el método planar.

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	3.44 E-05	2.55 E-02
<b>Cerebro</b>	1.16 E-05	8.58 E-03
<b>Pechos</b>	1.26 E-04	9.32 E-02
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	3.51 E-05	2.59 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	3.62 E-04	2.68 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.48 E-05	1.10 E-02
<b>Pared estomacal</b>	2.29 E-04	1.70 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.39 E-05	1.03 E-02
<b>Pared cardíaca</b>	3.77 E-05	2.79 E-02
<b>Riñones</b>	1.88 E-04	1.39 E-01
<b>Hígado</b>	2.67 E-04	1.98 E-01
<b>Pulmones</b>	1.92 E-04	1.42 E-01
<b>Músculo</b>	2.03 E-05	1.50 E-02
<b>Páncreas</b>	2.96 E-05	2.19 E-02
<b>Médula ósea</b>	2.03 E-04	1.50 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	4.16 E-05	3.08 E-02
<b>Piel</b>	1.02 E-05	7.55 E-03
<b>Bazo</b>	2.92 E-05	2.16 E-02
<b>Testículos</b>	1.66 E-04	1.23 E-01
<b>Timo</b>	2.09 E-05	1.55 E-02
<b>Tiroides</b>	7.47 E-05	5.53 E-02
<b>Vejiga</b>	1.42 E-03	1.05 E+00
<b>Próstata</b>	1.63 E-04	1.20 E-01
<b>Cuerpo completo</b>	3.68 E-03	2.73 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente mSv</b>		2.727

**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.27.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el cuarto voluntario, empleando el método planar.

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	3.80 E-05	2.81 E-02
<b>Cerebro</b>	1.28 E-05	9.47 E-03
<b>Pechos</b>	1.43 E-04	1.06 E-01
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	3.69 E-05	2.73 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	3.37 E-04	2.50 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.51 E-05	1.11 E-02
<b>Pared estomacal</b>	2.52 E-04	1.86 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.43 E-05	1.06 E-02
<b>Pared cardíaca</b>	4.95 E-05	3.66 E-02
<b>Riñones</b>	1.76 E-04	1.30 E-01
<b>Hígado</b>	1.98 E-04	1.47 E-01
<b>Pulmones</b>	2.16 E-04	1.60 E-01
<b>Músculo</b>	2.11 E-05	1.56 E-02
<b>Páncreas</b>	3.25 E-05	2.41 E-02
<b>Médula ósea</b>	2.22 E-04	1.64 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	4.88 E-05	3.61 E-02
<b>Piel</b>	1.10 E-05	8.14 E-03
<b>Bazo</b>	3.27 E-05	2.42 E-02
<b>Testículos</b>	1.56 E-04	1.15 E-01
<b>Timo</b>	2.45 E-05	1.82 E-02
<b>Tiroides</b>	8.27 E-05	6.12 E-02
<b>Vejiga</b>	9.81 E-04	7.26 E-01
<b>Próstata</b>	1.39 E-04	1.03 E-01
<b>Cuerpo completo</b>	3.24 E-03	2.40 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv))</b>		2.397

**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.28.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el quinto voluntario, empleando el método planar.

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	2.68 E-05	1.98 E-02
<b>Cerebro</b>	1.01 E-05	7.47 E-03
<b>Pechos</b>	1.05 E-03	7.74 E-01
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	2.83 E-05	2.09 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	2.52 E-04	1.86 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.13 E-05	8.39 E-03
<b>Pared estomacal</b>	1.87 E-04	1.39 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.09 E-05	8.04 E-03
<b>Pared cardíaca</b>	1.15 E-05	8.48 E-03
<b>Riñones</b>	1.08 E-04	7.97 E-02
<b>Hígado</b>	1.89 E-04	1.40 E-01
<b>Pulmones</b>	1.57 E-04	1.16 E-01
<b>Músculo</b>	1.58 E-05	1.17 E-02
<b>Páncreas</b>	2.35 E-05	1.74 E-02
<b>Médula ósea</b>	1.56 E-04	1.15 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	3.14 E-05	2.32 E-02
<b>Piel</b>	8.32 E-06	6.16 E-03
<b>Bazo</b>	2.27 E-05	1.68 E-02
<b>Testículos</b>	1.18 E-04	8.70 E-02
<b>Timo</b>	1.65 E-05	1.22 E-02
<b>Tiroides</b>	6.52 E-05	4.82 E-02
<b>Vejiga</b>	7.58 E-04	5.61 E-01
<b>Próstata</b>	3.85 E-05	2.85 E-02
<b>Cuerpo completo</b>	3.29 E-03	2.44 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv)</b>		2.436

**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.29.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por la sexta voluntaria, empleando el método planar.

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	5.76 E-05	4.26 E-02
<b>Cerebro</b>	1.61 E-05	1.19 E-02
<b>Pechos</b>	1.70 E-04	1.26 E-01
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	4.81 E-05	3.56 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	4.49 E-04	3.32 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.96 E-05	1.45 E-02
<b>Pared estomacal</b>	3.34 E-04	2.47 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.96 E-05	1.45 E-02
<b>Pared cardíaca</b>	3.21 E-05	2.38 E-02
<b>Riñones</b>	3.61 E-04	2.67 E-01
<b>Hígado</b>	1.97 E-04	1.46 E-01
<b>Pulmones</b>	2.66 E-04	1.97 E-01
<b>Músculo</b>	2.70 E-05	2.00 E-02
<b>Páncreas</b>	4.48 E-05	3.31 E-02
<b>Médula ósea</b>	2.81 E-04	2.08 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	5.82 E-05	4.31 E-02
<b>Piel</b>	1.35 E-05	9.99 E-03
<b>Bazo</b>	5.03 E-05	3.72 E-02
<b>Ovarios</b>	3.05 E-04	2.26 E-01
<b>Timo</b>	2.64 E-05	1.95 E-02
<b>Tiroides</b>	8.85 E-05	6.55 E-02
<b>Vejiga</b>	1.73 E-03	1.28 E+00
<b>Útero</b>	6.97 E-05	5.16 E-02
<b>Cuerpo completo</b>	4.66 E-03	3.45 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv)</b>		3.450

**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.30.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el primer voluntario, empleando el método híbrido (2D/3D).

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	2.63 E-05	1.94 E-02
<b>Cerebro</b>	1.26 E-05	9.32 E-03
<b>Pechos</b>	1.31 E-04	9.68 E-02
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	2.75 E-05	2.03 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	3.23 E-04	2.39 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.34 E-05	9.95 E-03
<b>Pared estomacal</b>	2.12 E-04	1.57 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.25 E-05	9.28 E-03
<b>Pared cardíaca</b>	3.81 E-05	2.82 E-02
<b>Riñones</b>	5.23 E-05	3.87 E-02
<b>Hígado</b>	1.46 E-04	1.08 E-01
<b>Pulmones</b>	1.90 E-04	1.40 E-01
<b>Músculo</b>	1.92 E-05	1.42 E-02
<b>Páncreas</b>	2.47 E-05	1.83 E-02
<b>Médula ósea</b>	1.88 E-04	1.39 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	4.17 E-05	3.09 E-02
<b>Piel</b>	1.02 E-05	7.55 E-03
<b>Bazo</b>	2.36 E-05	1.75 E-02
<b>Testículos</b>	1.52 E-04	1.12 E-01
<b>Timo</b>	2.20 E-05	1.63 E-02
<b>Tiroides</b>	8.11 E-05	6.00 E-02
<b>Vejiga</b>	1.00 E-03	7.41 E-01
<b>Próstata</b>	5.07 E-05	3.75 E-02
<b>Cuerpo completo</b>	2.80 E-03	2.07 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv)</b>		2.072

**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.31.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el segundo voluntario empleando el método híbrido (2D/3D).

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	3.49 E-05	2.59 E-02
<b>Cerebro</b>	1.70 E-05	1.26 E-02
<b>Pechos</b>	1.78 E-04	1.31 E-01
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	3.65 E-05	2.70 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	4.27 E-04	3.16 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.78 E-05	1.32 E-02
<b>Pared estomacal</b>	2.83 E-04	2.10 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.67 E-05	1.23 E-02
<b>Pared cardíaca</b>	4.77 E-05	3.53 E-02
<b>Riñones</b>	6.41 E-05	4.75 E-02
<b>Hígado</b>	1.69 E-04	1.25 E-01
<b>Pulmones</b>	2.53 E-04	1.87 E-01
<b>Músculo</b>	2.57 E-05	1.90 E-02
<b>Páncreas</b>	3.28 E-05	2.42 E-02
<b>Médula ósea</b>	2.71 E-04	2.01 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	6.85 E-05	5.07 E-02
<b>Piel</b>	1.39 E-05	1.03 E-02
<b>Bazo</b>	3.15 E-05	2.33 E-02
<b>Testículos</b>	2.02 E-04	1.50 E-01
<b>Timo</b>	2.95 E-05	2.18 E-02
<b>Tiroides</b>	1.08 E-04	8.00 E-02
<b>Vejiga</b>	1.16 E-03	8.59 E-01
<b>Próstata</b>	1.73 E-04	1.28 E-01
<b>Cuerpo completo</b>	3.66 E-03	2.71 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv)</b>		2.710

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

**Tabla 5.32.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el tercer voluntario empleando el método híbrido (2D/3D).

Órgano blanco	Dosis equivalente (mSv/MBq)	Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)
Suprarrenales	3.28 E-05	2.43 E-02
Cerebro	1.55 E-05	1.15 E-02
Pechos	1.58 E-04	1.17 E-01
Pared de la vesícula biliar	3.44 E-05	2.55 E-02
Pared del intestino grueso bajo	4.22 E-04	3.13 E-01
Intestino delgado	1.70 E-05	1.26 E-02
Pared estomacal	2.62 E-04	1.94 E-01
Pared del intestino grueso alto	1.58 E-05	1.17 E-02
Pared cardíaca	4.17 E-05	3.09 E-02
Riñones	7.77 E-05	5.75 E-02
Hígado	1.96 E-04	1.45 E-01
Pulmones	2.29 E-04	1.70 E-01
Músculo	2.41 E-05	1.78 E-02
Páncreas	3.06 E-05	2.26 E-02
Médula ósea	2.35 E-04	1.74 E-01
Células osteogénicas	5.21 E-05	3.86 E-02
Piel	1.27 E-05	9.40 E-03
Bazo	2.95 E-05	2.18 E-02
Testículos	1.98 E-04	1.46 E-01
Timo	2.63 E-05	1.94 E-02
Tiroides	9.86 E-05	7.29 E-02
Vejiga	1.44 E-03	1.07 E+00
Próstata	1.80 E-04	1.33 E-01
Cuerpo completo	3.83 E-03	2.83 E+00
Dosis efectiva equivalente mSv	2.835	



**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.33.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el cuarto voluntario empleando el método híbrido (2D/3D).

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	3.20 E-05	2.37 E-02
<b>Cerebro</b>	1.52 E-05	1.12 E-02
<b>Pechos</b>	1.61 E-04	1.19 E-01
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	3.28 E-05	2.43 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	3.71 E-04	2.74 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.58 E-05	1.17 E-02
<b>Pared estomacal</b>	2.57 E-04	1.90 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.48 E-05	1.10 E-02
<b>Pared cardíaca</b>	5.12 E-05	3.79 E-02
<b>Riñones</b>	5.64 E-05	4.17 E-02
<b>Hígado</b>	1.35 E-04	1.00 E-01
<b>Pulmones</b>	2.33 E-04	1.72 E-01
<b>Músculo</b>	2.28 E-05	1.69 E-02
<b>Páncreas</b>	2.99 E-05	2.21 E-02
<b>Médula ósea</b>	2.33 E-04	1.72 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	5.51 E-05	4.08 E-02
<b>Piel</b>	1.23 E-05	9.10 E-03
<b>Bazo</b>	2.87 E-05	2.12 E-02
<b>Testículos</b>	1.76 E-04	1.30 E-01
<b>Timo</b>	2.76 E-05	2.04 E-02
<b>Tiroides</b>	9.75 E-05	7.22 E-02
<b>Vejiga</b>	9.96 E-04	7.37 E-01
<b>Próstata</b>	1.48 E-04	1.10 E-01
<b>Cuerpo completo</b>	3.20 E-03	2.37 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv))</b>		2.369

**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.34.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por el quinto voluntario empleando el método híbrido (2D/3D).

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	2.37 E-05	1.76 E-02
<b>Cerebro</b>	1.10 E-05	8.14 E-03
<b>Pechos</b>	1.10 E-04	8.12 E-02
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	2.48 E-05	1.84 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	2.64 E-04	1.95 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.15 E-05	8.52 E-03
<b>Pared estomacal</b>	1.86 E-04	1.38 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.09 E-05	8.04 E-03
<b>Pared cardíaca</b>	1.17 E-05	8.66 E-03
<b>Riñones</b>	6.21 E-05	4.60 E-02
<b>Hígado</b>	1.27 E-04	9.37 E-02
<b>Pulmones</b>	1.58 E-04	1.17 E-01
<b>Músculo</b>	1.63 E-05	1.21 E-02
<b>Páncreas</b>	2.20 E-05	1.63 E-02
<b>Médula ósea</b>	1.57 E-04	1.16 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	3.30 E-05	2.44 E-02
<b>Piel</b>	8.73 E-06	6.46 E-03
<b>Bazo</b>	2.13 E-05	1.58 E-02
<b>Testículos</b>	1.24 E-04	9.18 E-02
<b>Timo</b>	1.75 E-05	1.29 E-02
<b>Tiroides</b>	7.00 E-05	5.18 E-02
<b>Vejiga</b>	7.63 E-04	5.65 E-01
<b>Próstata</b>	3.97 E-05	2.94 E-02
<b>Cuerpo completo</b>	2.27 E-03	1.68 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv)</b>		1.682

**Capítulo 5. Resultados y discusión.**

**Tabla 5.35.** Dosis equivalente, absorbida y efectiva del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP por la sexta voluntaria, empleando el método híbrido (2D/3D).

<b>Órgano blanco</b>	<b>Dosis equivalente (mSv/MBq)</b>	<b>Dosis Absorbida (Gy) (740 MBq)</b>
<b>Suprarrenales</b>	4.65 E-05	3.44 E-02
<b>Cerebro</b>	1.75 E-05	1.30 E-02
<b>Pechos</b>	1.90 E-04	1.40 E-01
<b>Pared de la vesícula biliar</b>	4.41 E-05	3.27 E-02
<b>Pared del intestino grueso bajo</b>	4.63 E-04	3.43 E-01
<b>Intestino delgado</b>	1.90 E-05	1.40 E-02
<b>Pared estomacal</b>	3.23 E-04	2.39 E-01
<b>Pared del intestino grueso alto</b>	1.90 E-05	1.41 E-02
<b>Pared cardíaca</b>	5.41 E-05	4.01 E-02
<b>Riñones</b>	1.81 E-04	1.34 E-01
<b>Hígado</b>	1.86 E-04	1.37 E-01
<b>Pulmones</b>	2.90 E-04	2.15 E-01
<b>Músculo</b>	2.75 E-05	2.03 E-02
<b>Páncreas</b>	3.98 E-05	2.95 E-02
<b>Médula ósea</b>	2.75 E-04	2.03 E-01
<b>Células osteogénicas</b>	6.06 E-05	4.48 E-02
<b>Piel</b>	1.40 E-05	1.04 E-02
<b>Bazo</b>	4.09 E-05	3.03 E-02
<b>Ovarios</b>	3.13 E-04	2.31 E-01
<b>Timo</b>	3.09 E-05	2.29 E-02
<b>Tiroides</b>	9.70 E-05	7.18 E-02
<b>Vejiga</b>	1.74 E-03	1.29 E+00
<b>Útero</b>	7.11 E-05	5.26 E-02
<b>Cuerpo completo</b>	4.54 E-03	3.36 E+00
<b>Dosis efectiva equivalente (mSv)</b>		3.360

## Capítulo 5. Resultados y discusión.

A partir de los resultados del cálculo de dosis absorbida obtenidos para cada uno de los seis voluntarios estudiados, y tomando en cuenta las consideraciones realizadas en la sección 4.6. para cada uno de ellos, se observó lo siguiente al comparar ambas metodologías de dosimetría interna:

- **Voluntario 1:** El estudio diagnóstico con 740 MBq de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP mostró ser seguro al realizar el análisis empleando ambas metodologías, recibiendo una dosis equiparable a la dosis recibida anualmente por la radiación natural de fondo promedio ( $< 3$  mSv). Haciendo un comparativo entre ambas metodologías, se observó una sobreestimación de la dosis por unidad de actividad administrada empleando la metodología planar en los riñones del 241% en comparación con el método híbrido. De igual forma, dicha metodología mostró tener una sobreestimación de la dosis para el hígado de un 64% en comparación con el método híbrido.
- **Voluntario 2:** El estudio diagnóstico con 740 MBq de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP mostró ser seguro al realizar el análisis empleando ambas metodologías, recibiendo una dosis equiparable a la dosis recibida anualmente por la radiación natural de fondo promedio ( $\approx 3$  mSv). Haciendo un comparativo entre ambas metodologías, se observó una sobreestimación de la dosis por unidad de actividad administrada empleando la metodología planar en los riñones del 357% en comparación con el método híbrido. De igual forma, dicha metodología mostró tener una sobreestimación de la dosis para el hígado de un 52% en comparación con el método híbrido.
- **Voluntario 3:** El estudio diagnóstico con 740 MBq de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP mostró ser seguro al realizar el análisis empleando ambas metodologías, recibiendo una dosis equiparable a la dosis recibida anualmente por la radiación natural de fondo promedio ( $< 3$  mSv). Haciendo un comparativo entre ambas metodologías, se observó una sobreestimación de la dosis por unidad de actividad administrada empleando la metodología planar en los riñones del 242% en comparación con el método híbrido. De igual forma, dicha metodología mostró tener una sobreestimación de la dosis para el hígado de un 36% en comparación con el método híbrido.
- **Voluntario 4:** El estudio diagnóstico con 740 MBq de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP mostró ser seguro al realizar el análisis empleando ambas metodologías, recibiendo una dosis equiparable a la dosis recibida anualmente por la radiación natural de fondo promedio ( $< 3$  mSv). Haciendo un comparativo entre ambas metodologías, se observó una sobreestimación de la dosis por unidad de actividad administrada empleando la metodología planar en los riñones del 351% en comparación con el método híbrido. De igual forma, dicha metodología mostró tener una sobreestimación de la dosis para el hígado de un 46% en comparación con el método híbrido.

## *Capítulo 5. Resultados y discusión.*

- **Voluntario 5:** El estudio diagnóstico con 740 MBq de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP mostró ser seguro al realizar el análisis empleando ambas metodologías, recibiendo una dosis equiparable a la dosis recibida anualmente por la radiación natural de fondo promedio ( $< 3$  mSv). Haciendo un comparativo entre ambas metodologías, se observó una sobreestimación de la dosis por unidad de actividad administrada empleando la metodología planar en los riñones del 173% en comparación con el método híbrido. De igual forma, dicha metodología mostró tener una sobreestimación de la dosis para el hígado de un 49% en comparación con el método híbrido.
- **Voluntaria 6:** El estudio diagnóstico con 740 MBq de actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP mostró ser seguro al realizar el análisis empleando ambas metodologías, recibiendo una dosis equiparable a la dosis recibida anualmente por la radiación natural de fondo promedio ( $< 3$  mSv). Haciendo un comparativo entre ambas metodologías, se observó una sobreestimación de la dosis por unidad de actividad administrada empleando la metodología planar en los riñones del 99% en comparación con el método híbrido. De igual forma, dicha metodología mostró tener una sobreestimación de la dosis para el hígado de un 6% en comparación con el método híbrido.

## **Capítulo 6. Conclusiones**

La información obtenida con la cuantificación del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP permitió obtener los modelos radiofarmacocinéticos. Con estos modelos, pudo calcularse el número de transformaciones nucleares en seis voluntarios sanos, y con esto pudo estimarse la dosis absorbida por unidad de actividad administrada. La información dosimétrica de los voluntarios cuantificados demostró ser una herramienta útil para evaluar la seguridad del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP, con una dosis efectiva de 2.3 mSv, mucho menor a los niveles recomendados para estudios diagnósticos (< 10 mSv) y comparable a los niveles de radiación promedio anuales recibidos por la radiación natural de fondo.

Las evaluaciones dosimétricas basadas en el método 2D tendieron a sobreestimar las actividades de radiación y las dosis absorbidas en los órganos de interés (riñones e hígado). Esto lleva a errores que, si bien pueden ser considerados despreciables durante la evaluación de radiofármacos diagnósticos, para el caso de radiofármacos terapéuticos la respuesta del tratamiento y la determinación de las dosis máximas toleradas podrían no ser adecuadas.

El método híbrido de evaluación dosimétrica desarrollado en este proyecto parece obtener estimaciones más precisas de actividades de radiación y de dosis absorbida en órganos de interés, debido a la manera de procesamiento de la información obtenida por los sistemas de imagen nuclear, así como la integración de los métodos de corrección descritos en este trabajo.

A partir de la evaluación dosimétrica realizada en el presente trabajo, se logró obtener una concentración adecuada del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP en los tumores primarios y las metástasis de nodos linfáticos de pacientes con cáncer de mama, cervical y de pulmón. Los estudios SPECT/CT del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP mostraron ser útiles para obtener imágenes de lesiones primarias y metastásicas de diferentes tumores, las cuales pudieron correlacionarse con las imágenes obtenidas mediante estudios PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Los resultados dosimétricos aquí obtenidos sugieren que la obtención de imágenes de  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP es una herramienta segura y potencialmente útil para evaluar la expresión de FAP en el microambiente tumoral.

Los resultados obtenidos en este proyecto validan el desarrollo de estudios clínicos adicionales para determinar la utilidad del  $^{99m}\text{Tc}$ -iFAP en el diagnóstico y pronóstico de diferentes tipos de tumores sólidos.

## **Capítulo 7. Referencias bibliográficas**

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
- [2] Wójcik, P., & Berlicki, Ł. (2016). Peptide-based inhibitors of protein-protein interactions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(3), 707–713.
- [3] Ferro-Flores, G., Ocampo-García, B., Luna-Gutiérrez, M., Santos-Cuevas, C., Jiménez-Mancilla, N., Azorín-Vega, E., & Meléndez-Alafort, L. (2020). Radiolabeled protein-inhibitor peptides with rapid clinical translation towards imaging and therapy. *Current Medicinal Chemistry*, 27(41), 7032–7047.
- [4] Eberlein, U., Bröer, J. H., Vandevoorde, C., Santos, P., Bardiès, M., Bacher, K., ... Lassmann, M. (2011). Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine - a review. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 38(12), 2269–2281.
- [5] Clement, C. (2015). *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances*. Nueva Delhi, India: SAGE.
- [6] Arneth, B. (2019). Tumor microenvironment. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(1), 15.
- [7] Hamson, E. J., Keane, F. M., Tholen, S., Schilling, O., & Gorrell, M. D. (2014). Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy. *Proteomics. Clinical Applications*, 8(5–6), 454–463.
- [8] Lai, D., Ma, L., & Wang, F. (2012). Fibroblast activation protein regulates tumor-associated fibroblasts and epithelial ovarian cancer cells. *International Journal of Oncology*, 41(2), 541–550.
- [9] Puré, E., & Blomberg, R. (2018). Pro-tumorigenic roles of fibroblast activation protein in cancer: back to the basics. *Oncogene*, 37(32), 4343–4357.
- [10] Kratochwil, C., Flechsig, P., Lindner, T., Abderrahim, L., Altmann, A., Mier, W., ... Giesel, F. L. (2019). <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 60(6), 801–805.
- [11] Velikyan, I. (2015). <sup>68</sup>Ga-Based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(7), 12913–12943.

## Capítulo 7. Referencias bibliográficas

- [12] Ramírez-Nava, G., Santos-Cuevas, C., Ferro-Flores, G., Ocampo-García, B., Chairez, I., Gómez-Argumosa, E., ... García-Pérez, F. O. (2020). Hybrid (2D/3D) dosimetry of radiolabeled gold nanoparticles for sentinel lymph node detection in patients with breast cancer. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2020, 272813.
- [12] Papagiannopoulou, D. (2017). Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. *Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals*, 60(11), 502–520.
- [13] Hanahan, Douglas y Weinberg, Robert A. (2011). *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Cell, 144: 646 – 674.
- [14] Cortinas, Cristina (2011). *Cáncer: herencia y ambiente*. Editorial: La Ciencia para todos.
- [15] Ribeiro Franco, P. I., Rodrigues, A. P., de Menezes, L. B., & Pacheco Miguel, M. (2020). Tumor microenvironment components: Allies of cancer progression. *Pathology, Research and Practice*, 216(1), 152729.
- [16] Organismo Internacional de Energía Atómica (2021). *Diagnóstico del cáncer*. Consultado de <https://www.iaea.org/es/temas/diagnostico-del-cancer#:~:text=La%20radiolog%C3%ADa%20de%20diagn%C3%B3stico%20y,la%20planificaci%C3%B3n%20del%20tratamiento%2C%20la%20el%20d%C3%ADa%2028%2F05%2F2021> la el día 28/05/2021.
- [17] Cherry, S. R., Sorenson, J. A., & Phelps, M. E. (2012). What Is Nuclear Medicine? En *Physics in Nuclear Medicine* (pp. 1–6). Elsevier.
- [18] Powsner, R. A., & Powsner, E. R. (2006). *Essential nuclear medicine physics* (2a ed.). Londres, Inglaterra: Blackwell Publishing.
- [19] Perera Pintado, Alejandro, Torres Aroche, Leonel A, Vergara Gil, Alex, Batista Cuéllar, Juan F, & Prats Capote, Anaís. (2017). SPECT/CT: principales aplicaciones en la medicina nuclear. *Nucleus*, (62), 2 – 9.
- [20] Ferro-Flores G, Arteaga De Murphy C. Estado actual y futuro de la gammagrafía SPECT/CT con Radiofármacos de 99mTc. *Rev Invest Clin*. 2007; 59(5): 373-381.
- [21] Núñez, Margarita (2008). *Procesamiento de imágenes en medicina nuclear*. Escuela Universitaria de Tecnología Médica U de la R, Uruguay.
- [22] Flux, G., Bardies, M., Monsieurs, M., Savolainen, S., Strands, S.-E., Lassmann, M., & EANM Dosimetry Committee. (2006). The impact of PET and SPECT on dosimetry for targeted radionuclide therapy. *Zeitschrift Für Medizinische Physik*, 16(1), 47–59.
- [23] Del Real-Rivas, J (2014). *Dosimetría Interna Personalizada en 3D para pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con <sup>131</sup>I*. Tesis de Maestría en Física Médica, UNAM. CDMX.



## Capítulo 7. Referencias bibliográficas

- [24] Pereira, J. M., Stabin, M. G., Lima, F. R. A., Guimarães, M. I. C. C., & Forrester, J. W. (2010). Image quantification for radiation dose calculations--limitations and uncertainties. *Health Physics*, 99(5), 688–701.
- [25] Siegel, J. A., Thomas, S. R., Stubbs, J. B., Stabin, M. G., Hays, M. T., Koral, K. F., ... Brill, A. B. (1999). MIRDO pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 40(2), 37S-61S.
- [26] Shanei, A., Afshin, M., Moslehi, M., & Rastaghi, S. (2015). Estimation of organ activity using four different methods of background correction in conjugate view method. *Journal of Medical Signals and Sensors*, 5(4), 253–258.
- [27] Attix, F. (2004). *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. Wiley.
- [28] Núñez, Margarita (2008). *Fundamentos de SPECT*. Escuela Universitaria de Tecnología Médica U de la R, Uruguay.
- [29] Strand, S. E., Zanzonico, P., & Johnson, T. K. (1993). Pharmacokinetic modeling. *Medical Physics*, 20(2 Pt 2), 515–527.
- [30] Toohey, R. E., Stabin, M. G., & Watson, E. E. (2000). The AAPM/RSNA physics tutorial for residents: internal radiation dosimetry: principles and applications: Internal Radiation Dosimetry: Principles and Applications (CME available in print version and on RSNA Link). *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 20(2), 533–546; quiz 531–532.
- [31] Martin, J. (2011). *Physics of radiation protection: a handbook* (2a ed.). Weinheim, Alemania: Wiley-VCH Verlag.
- [32] Fisher, D. R., & Fahey, F. H. (2017). Appropriate use of effective dose in radiation protection and risk assessment. *Health Physics*, 113(2), 102–109.
- [33] Stabin, M. G., & Siegel, J. A. (2018). RADAR dose estimate report: A compendium of radiopharmaceutical dose estimates based on OLINDA/EXM version 2.0. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(1), 154–160.
- [34] *Recommendations of the icrp*. (2014). Thousand Oaks, CA, Estados Unidos de América: SAGE Publications.
- [35] McParland, B. J. (2010). *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry*. London: Springer London.

## Capítulo 7. Referencias bibliográficas

- [36] Dewaraja, Y. K., Frey, E. C., Sgouros, G., Brill, A. B., Roberson, P., Zanzonico, P. B., & Ljungberg, M. (2012). MIRD pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(8), 1310–1325.
- [37] Cember, H. (2009). *Introduction to health physics (4th edition)*. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Professional Publishing.
- [38] Loevinger, R (1991). *MIRD Primer For Absorbed Dose Calculations*. The society of Nuclear Medicine.
- [39] Bolch, W. E., Eckerman, K. F., Sgouros, G., & Thomas, S. R. (2009). MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(3), 477–484.
- [40] Stabin, M. G., Sparks, R. B., & Crowe, E. (2005). OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 46(6), 1023–1027.
- [41] Montoya-Moreno, Arnulfo (2010). *Diseño e Implementación de un Programa de Aseguramiento de Calidad Para Cámaras Gamma*. Tesis de Licenciatura en Física, UNAM. Ciudad de México, México.
- [43] Zeintl, Johannes, et al. “Quantitative Accuracy of Clinical 99mTc SPECT/CT Using Ordered-Subset Expectation Maximization with 3-Dimensional Resolution Recovery, Attenuation, and Scatter Correction.” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 51, no. 6, 19 May 2010, pp. 921–928, 10.2967/jnumed.109.071571.
- [44] Cachovan, Michal, et al. “Quantification of 99mTc-DPD Concentration in the Lumbar Spine with SPECT/CT.” *EJNMMI Research*, vol. 3, no. 1, 2013, p. 45, 10.1186/2191-219x-3-45.
- [45] Wevrett, J., et al. “Development of a Calibration Protocol for Quantitative Imaging for Molecular Radiotherapy Dosimetry.” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 140, Nov. 2017, pp. 355–360, 10.1016/j.radphyschem.2017.02.053.