

Determinación de la dosis terapéutica de ^{131}I -mIBG para el tratamiento de neuroblastomas y paragangliomas

J.M. Martí Climent, J.A. Richter, A. Maldonado

Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina, Universidad de Navarra

RESUMEN: En los tratamientos metabólicos con radioisótopos es necesario conocer la cantidad de radiofármaco que produce una determinada dosis de radiación absorbida por el paciente, así como la posible existencia de órganos críticos que podrían limitar la dosis total. Debido a las características particulares de cada paciente es preciso efectuar, previo al tratamiento, un estudio dosimétrico con tal fin.

En este trabajo se describen los procedimientos seguidos en nuestro Servicio para determinar las dosis terapéuticas de ^{131}I -mIBG para los tratamientos de pacientes con diagnóstico de neuroblastoma o paraganglioma, ilustrándose con ejemplos. La metodología se fundamenta en el modelo general del cálculo dosimétrico utilizada por el Committee on Medical Internal Radiation Dose.

Se observa que es posible determinar la dosis recibida en distintas partes del organismo (cuerpo entero, hígado, sangre, vejiga, médula ósea y tumor) a partir de la actividad acumulada en ellos. Esta se puede evaluar con los equipos de medida comunes en un Servicio de Medicina Nuclear. Por otro lado, la incertidumbre en la dosis absorbida depende del número de medidas que se realicen en el estudio dosimétrico.

SUMMARY: In metabolic radiotherapy it is important to calculate the absorbed dose to the whole body and various body organs in order to evaluate the radiation risk to a patient. Due to the particular characteristics of the patients, it is necessary to perform a dose study for each one.

This paper describes the methods used in our Service for the dosimetry calculations in therapeutic treatment of neuroblastoma and paraganglioma with ^{131}I -mIBG. We used the techniques recommended by the Committee on Medical Internal Radiation Dose.

It is possible to evaluate the absorbed dose to whole body, liver, blood, bladder, red marrow and tumor using the cumulated activity evaluated with the equipment of a nuclear Medicine Service. Uncertainty in

absorbed dose depends on the number of measurements included in the study.

(Rev Med Univ Navarra 1996; 40: 6-14).

Palabras clave

Tratamiento metabólico. mIBG. ^{131}I . Dosimetría
Neuroblastoma. Paraganglioma

Key words

Metabolic treatment. mIBG. ^{131}I . Dosimetry. Neuroblastoma. Paraganglioma

Correspondencia: J.M. Martí Climent
Servicio de Medicina Nuclear
Clínica Universitaria
Avenida Pío XII s/n
31008 Pamplona

Introducción

La dosis de radiación que vaya a ser recibida por un paciente sometido a diagnóstico o tratamiento médico debe estar optimizada y justificada. Para ello es importante determinar previamente la dosis absorbida en cuerpo entero y en determinados órganos con el fin de conocer su riesgo radiológico. Se debe tener presente que la actividad administrada puede estar limitada por la dosis de radiación recibida en cuerpo entero o en algún órgano.

Cuando un paciente es sometido a tratamiento radiometabólico con ^{131}I -mIBG tras el diagnóstico de neuroblastoma o paraganglioma, el mayor problema es la inducción de la aplasia de médula ósea, siendo el "valor crítico" una dosis a cuerpo entero de 2 Gy. El cálculo de la dosis se realiza mediante un estudio diagnóstico, en el que se considera al propio cuerpo entero como fuente de radiación. El factor limitante en niños para el ^{131}I -mIBG es la médula ósea y la vejiga, observándose valores medios de 0.33 mGy/MBq para

la médula ósea, y 3.1 mGy/MBq para la pared de la vejiga (paciente no sondado) (1). Sin embargo, Sisson y cols (2) encuentran dosis más altas en cuerpo entero que en sangre y médula ósea. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión general de la metodología de dosimetría del paciente cuando se le incorporan sustancias radiactivas, para posteriormente detallar los procedimientos específicos del cálculo de la dosis terapéutica de ¹³¹I-mIBG y su aplicación a situaciones reales. Los métodos experimentales descritos corresponden al protocolo establecido en nuestro Servicio.

Dosimetría con radionúclidos

Para evaluar la dosis de radiación producida por la incorporación de un radionúclido en el organismo se sigue normalmente la técnica del Committee on Medical Internal Radiation Dose (MIRD) (3,4). La ecuación básica que permite determinar la dosis media en un órgano blanco (b) producida por la actividad en un órgano fuente (f) puede ser escrita como

$$D(f - b) = (\tilde{A}_f / m_b) \sum \Delta_i \phi_i(f-b) = \tilde{A}_f \sum \Delta_i \Phi_i(f-b) \tag{1}$$

donde D(f - b) es la dosis absorbida en el órgano blanco (Gy), \tilde{A}_f es la actividad acumulada en el órgano fuente (MBq.s), Δ_i es la constante de dosis para la radiación i producida por el radionúclido (kg.Gy/MBq.s), es decir, la tasa de energía emitida por el órgano fuente por unidad de actividad, $\phi_i(f-b)$ y $\Phi_i(f-b)$ son la fracción y la fracción específica de la radiación i emitida desde el órgano fuente que es absorbida en el órgano blanco, y m_b es la masa del órgano blanco (kg).

Todos los datos biológicos necesarios para determinar la dosis en la ecuación (1) están incluidos en la dosis acumulada \tilde{A} ; los demás componentes de la ecuación hacen referencia a datos físicos y anatómicos. La técnica MIRD introduce la cantidad S como la dosis absorbida por unidad de actividad acumulada (Gy/MBq.s)

$$S_{f-b} = \sum \Delta_i \Phi_i(f-b) \tag{2}$$

En consecuencia, la dosis absorbida en el órgano blanco producida por un órgano fuente puede determinarse por medio de la expresión

$$D_b = \tilde{A} \times S_{f-b} \tag{3}$$

Los valores de S dependen de: 1) las características de los radionúclidos, 2) la absorción de las radiaciones producidas por estos, y 3) las dimensiones de los órganos considerados; pudiendo ser calculados para los distintos radionúclidos y las configuraciones fuente-blanco comúnmente utilizadas en Medicina Nuclear (5). En ellas se asume una distribución uniforme del radionúclido en el órgano fuente, así como las masas de los órganos de un hombre de referencia, las cuales se asemejan al hombre-patrón de la ICRP.

Determinación de la actividad acumulada \tilde{A}

La actividad acumulada \tilde{A} es el valor total de desintegraciones que se producen en el órgano fuente durante el periodo de tiempo de interés. Se determina a partir de: 1) la actividad administrada del radiofármaco (ie. ¹³¹I-mIBG), 2) la captación en el órgano fuente, 3) la excreción del órgano y 4) la desintegración del propio radionúclido (¹³¹I); siendo igual al área debajo de la curva que expresa la evolución de la actividad en función del tiempo (curva de aclaramiento A(t)).

$$\tilde{A} = \int A(t) dt \tag{4}$$

El comportamiento matemático de la evolución de A(t) viene dado por varias funciones exponenciales. Estas se pueden determinar numéricamente a través de modelos matemáticos (6), o hacer una aproximación al asumir que la gráfica semilogarítmica de la actividad en función del tiempo puede ajustarse a dos o tres rectas.

Para una simple función exponencial, siendo la captación muy rápida e ignorándose la primera parte de la gráfica que refleja dicha captación, la actividad acumulada viene dada por

$$\tilde{A} = 1.44 \times A_0 \times T_{eff} \tag{5}$$

donde A_0 es la captación inicial en el órgano fuente (MBq) y T_{eff} es el semiperíodo efectivo del radiofármaco en dicho órgano. Este es una combinación del período de semidesintegración del radionúclido (T_p) y del semiperíodo biológico del fármaco (T_b):

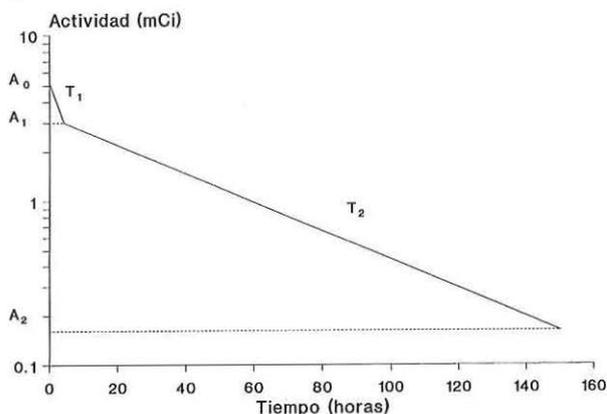
$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_f} + \frac{1}{T_b} \tag{6}$$

Cuando la curva de aclaramiento se aproxima a dos líneas rectas, en la que se diferencian dos fases, una

primera componente de aclaramiento rápido seguida de otra más lenta (Figura 1), la actividad acumulada puede expresarse como:

$$\tilde{A} = 1.44 \times \{(A_0 - A_1) \times T_1 + (A_1 \times T_2)\} \quad (7)$$

Fig. 1



Curva de aclaramiento de ¹³¹I-mIBG en cuerpo entero diferenciándose dos tramos: una primera fase con un aclaramiento rápido y una fase con un semiperíodo (T₂) más grande.

donde A₀ y A₁ son la actividad inicial de cada uno de los tramos rectos, inicial e intersección de las dos rectas, y T_i es el semiperíodo aparente de la recta i. Si es preciso una tercera componente, esta puede considerarse con un semiperíodo igual al físico T_f:

$$\tilde{A} = 1.44 \times \{(A_0 - A_1) \times T_1 + (A_1 - A_2) \times T_2 + A_2 \times T_f\} \quad (8)$$

La determinación de la distribución biológica del radiofármaco y de sus cambios con el tiempo es necesaria para la estimación de la dosis. Esta está afectada por la ruta de administración, la alimentación, así como por la edad y el peso del paciente. Las condiciones patológicas repercuten asimismo en la distribución del radiofármaco y en su comportamiento temporal.

Determinación de la dosis por unidad de actividad acumulada, S

La dosis absorbida por unidad de actividad acumulada depende de la configuración órgano blanco - ór-

gano fuente, por lo que variará de un paciente a otro. El National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) y el comité MIRL han publicado tablas en las que los valores de S fueron calculados con fantasmas pediátricos (7) y para adultos (5). A partir de estos valores se pueden trazar curvas para extrapolar los datos para pacientes de distintas edades (pesos) o realizar aproximaciones numéricas.

Cuando sólo se conoce la fracción de la dosis absorbida (S) para un peso del paciente de 70 kg, la dosis se puede calcular como (8):

$$D \text{ (mGy/MBq)} = \tilde{A} \times S \times (70/P) \times (1/d) \quad (9)$$

donde \tilde{A} es la actividad acumulada, P es el peso del paciente y d la dosis administrada.

Otra alternativa (9) es:

$$D = 0.390 \times A_0 \times P_0 \times T_{1/2\text{eff}} \times S \times m(\text{MIRD})/m(\text{real}) \quad (10)$$

donde D es la dosis absorbida en el órgano (Gy), A₀ y P₀ son la actividad inyectada (MBq) y la fracción absorbida extrapolada en el momento de la inyección, T_{1/2eff} es el periodo efectivo (en h) en el órgano, S el valor MIRD (radxmCi⁻¹xh), m(MIRD) es la masa del órgano correspondiente al valor tabulado de S, y m(real) es la masa real del órgano.

En la tabla 1 se dan los valores de S en pacientes a los que se les ha administrado ¹³¹I-mIBG (un recién nacido, niños de 1 y 5 años, y para un adulto), para distintas configuraciones fuente-blanco: cuerpo entero-cuerpo entero, hígado-hígado y vejiga-pared de la vejiga. Las dosis son menores al aumentar la edad (peso) del paciente. En la tabla 2 se relacionan las masas de algunos órganos típicos.

Procedimientos para el cálculo de las dosis ¹³¹I-mIBG

Métodos teóricos

En la dosimetría de ¹³¹I-mIBG, los cálculos de dosis en cuerpo entero, en el hígado y en el tumor se realizan considerando sólo la radiación producida por el propio órgano. La radiación debida a otros órganos es pequeña (5% - 8%), pudiendo ser ignorada (1).

Dosis al cuerpo entero

Se evalúa a partir de la curva de aclaramiento de todo el cuerpo. Las retenciones en el este se determinan utilizando la gammacámara, aunque también pueden

Tabla I

Valores de S (Gy/MBq.h) por administración de ¹³¹I-MIBG en las configuraciones de cuerpo entero a cuerpo entero (CE-CE), hígado a hígado (H-H), vejiga a pared de la vejiga (V-PV) y cuerpo entero a médula ósea (CE-MO)

	CE-CE	H-H	V-PV	CE-MO
Recién nacido#	3.76 x 10 ⁻⁵	1.11 x 10 ⁻³	2.11 x 10 ⁻²	3.95 x 10 ⁻⁵
1 año#	1.55 x 10 ⁻⁵	4.27 x 10 ⁻⁴	4.81 x 10 ⁻³	1.62 x 10 ⁻⁵
5 años#	8.43 x 10 ⁻⁶	2.22 x 10 ⁻⁴	3.22 x 10 ⁻³	1.22 x 10 ⁻⁵
Adulto*	2.68 x 10 ⁻⁶	8.11 x 10 ⁻⁵	3.24 x 10 ⁻⁴	2.97 x 10 ⁻⁶

#NCRP-73(7), los valores originales están en rad/μCi.h
*MIRD-11(5) los valores originales están en rad/μCi.h

Tabla II

Masas (en gramos) de los órganos considerados para el cálculo de los valores de S (dosis absorbida por unidad de actividad acumulada).

	Recién nacido	1 año	2 años	10 años	Adulto
Esqueleto	500	1600	2800	4573	10500
Estómago	5.9	27	52	88	150
Hígado	110	300	608	896	1809
Pulmón	40	130	260	426	1000
Riñones	19	68	116	179	284
Cuerpo entero	3990	10400	20000	32000	70000

Fantomas utilizados por NCRP-73 (7)

evaluarse con un detector de radiactividad de cuerpo entero o con un detector de centelleo blindado. En el cálculo de la dosis sólo se considera la gráfica de S_{cuerpo entero-cuerpo entero} (Fig. 2 y tabla 3).

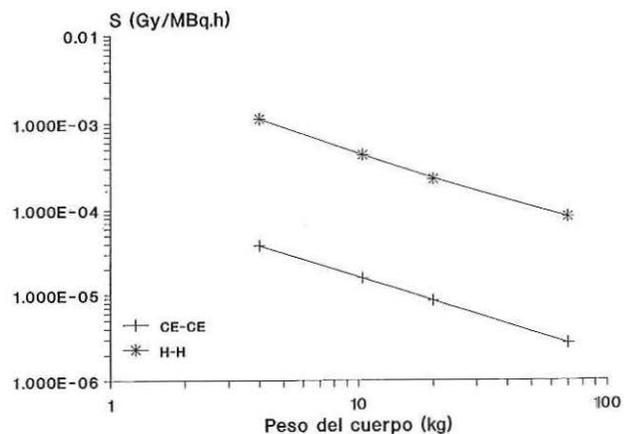
Dosis al hígado

La dosis al hígado D_H se determina a partir de la actividad que se acumula en él (A_H) y de la dosis absorbida en el hígado por unidad de actividad acumulada en el propio órgano S_{H-H} (Tabla 3). S_{H-H} se determina a partir de su valor en función del peso del paciente (Fig. 2).

Dosis a la sangre

Para determinar la dosis en la sangre (D_S) es preciso conocer la concentración del radiofármaco en la misma. La gráfica semilogarítmica de dicha concentración en función del tiempo a partir del momento de la inyección se utiliza para determinar la dosis según un modelo simplificado (Tabla 3) en el que intervienen la

Fig. 2



Curva de Dosis por unidad de actividad acumulada, S(Gy/MBq.h), para cuerpo entero-cuerpo entero (CE-CE) e hígado-hígado (H-H) en función del peso. Los valores fueron obtenidos en las referencias 5 y 7.

Tabla III

Expresiones matemáticas utilizadas para el cálculo de la dosis absorbida en distintos órganos en los tratamientos metabólicos de ¹³¹I-mIBG. La explicación de la terminología está en el texto.

Dosis en	Expresión
Cuerpo entero	$D_{CE} = \bar{A}_{CE} \times S_{CE-CE}$
Hígado	$D_H = \bar{A}_H \times S_{H-H}$
Sangre	$D_S = [0.214 \times (B_1 - B_2) \times T_s] + (41.62 \times B_2)$
Vejiga	$D_V = \sum [A_{ex}(n) \times TMR(n)] \times S_{V-PV}$
Médula Osea	$D_{MO} = \bar{A}_{CE} \times S_{CE-MO}$
Tumor	$D_T = (1.062 \times 10^{-4} \times \bar{A}_T) / m$

concentración (MBq/ml) de ¹³¹I-mIBG en sangre en el momento de la inyección (B₁, extrapolado) y en la última medida (B₂), y el semiperíodo efectivo de retención en sangre (T_s (h)). Con este modelo, la dosis se sobrestima al suponer que no hay eliminación después de la última medida.

Dosis a la vejiga

La dosis en la pared de la vejiga (D_V) se determina a partir de: 1) la dosis absorbida en la pared de la vejiga debido a la actividad en la propia vejiga (S_{V-PV}), 2) la actividad excretada en cada micción A_{ex}(n) (MBq), y 3) el tiempo medio (en horas) de permanencia de la orina en la vejiga (TMR(n) = (1/2)[T(n) - T(n-1)], donde T(n) es el tiempo de cada micción).

Dosis a la médula ósea

Para determinar la dosis recibida por la médula ósea (MO) se considera como órgano fuente el cuerpo entero (CE) (Tabla 3).

Dosis al tumor

La dosis al tumor D_T se evalúa a partir de la técnica MIRD considerando la contribución tanto de la radiación penetrante como de la no penetrante (1) (Tabla 3), precisándose la actividad acumulada en el tumor (\bar{A}_T (MBq.h)) y la masa del mismo (m(kg)), que se toma igual a la masa anatómica determinada por CT, aunque una determinación precisa es difícil sino imposible (10).

Métodos experimentales

La *dosis inyectada* para el estudio dosimétrico previo al tratamiento terapéutico con ¹³¹I-mIBG es de

unos pocos milicurios, según el paciente. Se bloquea la captación por parte del tiroides desde los cinco días anteriores a la inyección hasta 7 días después de esta; mediante la toma de solución iodada de Lugol (0.2 ml tres veces al día). Asimismo, los pacientes son hidratados al menos durante 24 horas para minimizar los efectos terapéuticos, con un flujo de 3 l/m².

Las *medidas de cuerpo entero* se realizan con la sonda NaI de un gammagrafo lineal sin colimador, situando al paciente a 1.90 m del mismo. Se efectúa una medida anterior y otra posterior del paciente, tomándose la media geométrica. La frecuencia de medición es: post inyección, 2 h, 4 h, y diaria durante una semana. La primera se utiliza como referencia para determinar la equivalencia en actividad de las demás mediciones.

Las *imágenes gammagráficas* de las áreas de interés (hígado, tumor y metástasis, riñones, cabeza, corazón y otras) se realizaran a los 30 minutos y a las 2, 4, 24, 48 y 72 horas, con imágenes posteriores si se consideraran necesarias. Las medidas gammagráficas se adquieren con una matriz de adquisición de 128 x 128 y con una duración de 300 segundos por imagen, utilizándose una ventana de 15 % centrada en el fotopico de 364 keV. El análisis cuantitativo se realiza mediante regiones de interés.

La curva de aclaramiento en la *sangre* se determina a partir de muestras de tomadas a los 30 minutos, 2 h, 4 h y diariamente durante 7 días. El factor de corrección para determinar la dosis total es de 75 ml de sangre por kg de peso del paciente.

La recogida de *orina* del paciente se realiza durante los 7 días posteriores a la inyección, considerando intervalos fraccionados de unas 8 horas. La actividad en cada micción se determina con la sonda NaI de un gammagrafo lineal, que previamente ha sido calibrada para la geometría y los volúmenes utilizados. Asimismo, se consideraran las pérdidas por el tiempo muerto del detector.

Cálculo de la actividad mediante regiones de interés

Este método se utiliza para evaluar la actividad en las imágenes que se obtienen, a lo largo del tiempo, de las distintas regiones anatómicas de interés RA, y en particular en el tumor. Se traza una región (ROI) irregular alrededor de la región RA en la imagen anterior, determinándose el número total de cuentas C_{RA,A} y el número de pixels. En la imagen posterior de la región RA se transfiere la ROI y se calcula asimismo el total

Fig. 3



Trazado de las regiones de interés en el hígado y fondo en las imágenes anterior (a) y posterior (b).

de cuentas $C_{RA,P}$ (Fig. 3). Se realiza la sustracción del fondo a partir de las cuentas en una región de fondo (con corrección del número de pixels), determinándose $C'_{RA,A}$ y $C'_{RA,P}$.

Se diseñó un fantoma con una bolsa de agua salina inmersa en una caja de plástico. La bolsa, de 500 ml, con una actividad conocida (A_p) simulaba la región RA, mientras que la caja de plástico llena de agua hacía de tronco, con un espesor de L (cm). Repitiendo el proceso descrito se obtiene el número de cuentas para el fantoma C_f .

Para un paciente de espesor E (cm) en la región RA, la actividad en dicha región viene dada por:

$$A_{RA} = \frac{C_{MG}}{C_f} \times \exp[\mu(E/2 - L/2)] \times A_f \quad (16)$$

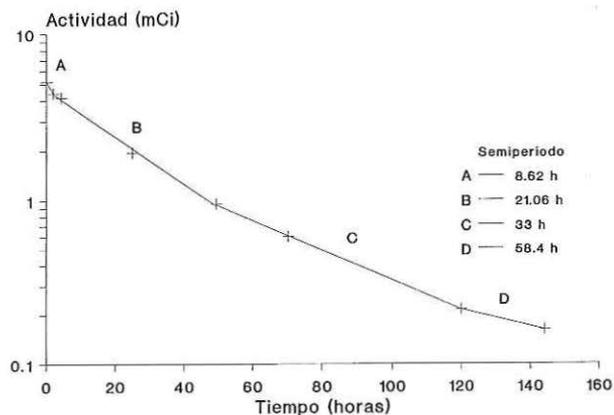
Donde C_{MG} es la media geométrica de $C'_{RA,A}$ y $C'_{RA,P}$, y μ es el coeficiente de atenuación lineal (0.11 cm^{-1}).

Ejemplos

Se presentan como ejemplos los resultados del estudio dosimétrico realizado a dos pacientes. El primero de ellos es una mujer de 45 años y 70 kg de peso diagnosticada de paraganglioma, mientras que el segundo corresponde a un niño de 27 meses y 13 kg de peso con un diagnóstico de neuroblastoma en estadio IV. La dosis inyectada para el estudio dosimétrico previo al tratamiento terapéutico con ^{131}I -mIBG fue de 192 (5.2) y 38.1 (1.03) MBq (mCi) de dicho compuesto para los dos pacientes respectivamente.

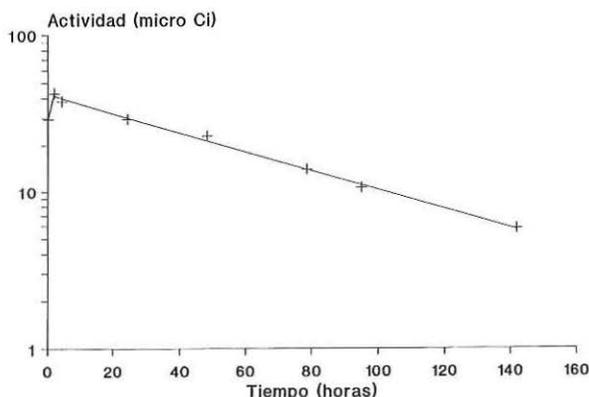
En la figura 4 se muestra un ejemplo de la evolución de la actividad retenida en el cuerpo entero en función del tiempo obtenida en el primer paciente, indicándose 4 zonas de distinta pendiente. La actividad acumulada es de 168 ó 199 mCi.h según se utilice para el cálculo una ecuación de tipo 7 u 8 respectivamente. Por otro lado, en la figura 5 se presenta la evolución temporal de la actividad retenida en el tumor del segundo paciente. Se observa un máximo de la actividad en la medida efectuada a las 2 horas.

Fig. 4



Evolución de la actividad retenida en cuerpo entero obtenida en el estudio dosimétrico del primer paciente. Se muestran los 4 tramos del ajuste así como su semiperiodo.

Fig. 5



Evolución de la actividad retenida en el tumor obtenida en el estudio dosimétrico del segundo paciente. Se observa un incremento inicial y un aclaramiento a partir de las 4 horas, ajustándose cada tramo a una única función exponencial, con semiperíodos de 3.7 y 48.7 horas respectivamente.

En la tabla 4 se detallan los resultados de la dosis absorbida por unidad de actividad administrada hallados en los estudios dosimétricos de los dos pacientes.

La actividad acumulada en cuerpo entero del primer paciente es de 168 mCi.h si se utiliza, para su cálculo, una ecuación tipo (7), donde se supone un último aclaramiento con un semiperíodo de 58.4 horas; sin embargo, si la ecuación utilizada es del tipo (8), con un último semiperíodo igual al físico (sobrestimándose de la realidad), la actividad acumulada es de 199 mCi.h, un 18 % más. Estos valores suponen una dosis a cuerpo entero, para el estudio dosimétrico, de 16.6 y 19.7 mGy respectivamente, siendo la dosis por unidad de actividad inyectada de 0.086 (0.320) ó 0.102 (0.379) mGy/MBq (rad/mCi). En consecuencia, para producir una dosis terapéutica de 200 cGy (200 rad) a cuerpo entero habría que suministrarle al paciente, respectivamente, 23.1 (625) ó 19.5 (528) GBq (mCi) de ¹³¹I-mIBG según el modelo que se siga.

Tabla IV

Resultados de los estudios dosimétricos: Dosis recibida por distintos órganos por unidad de actividad inyectada al paciente.

Órgano	Paciente 1 mGy/MBq (rad/mCi)		Paciente 2 mGy/MBq (rad/mCi)	
	E8	E7	E8	E7
Cuerpo entero	0.102 (0.379)	0.086 (0.320)	0.374 (1.385)	0.322 (1.190)
Sangre	0.039 (0.144)	0.034 (0.127)		NE
Pared Vejiga		0.74 (2.75)		NE
Hígado		1.21 (4.47)	2.99 (11.08)	2.56 (9.46)
Médula ósea	0.114 (0.421)	0.096 (0.355)	0.429 (1.587)	0.369 (1.364)
Tumor		NE		8.29* (30.67)

E8 Se utilizó una ecuación tipo (8), con el último semiperíodo igual al físico

E7 Se utilizó una ecuación tipo (7)

NE No evaluada

* El volumen del tumor era de 37 cm³, y se supone una densidad del tumor de 1 g/cm³

Discusión

El esquema utilizado para la evaluación de la dosis producida por la incorporación de un radionúclido en el organismo está basado en la técnica MIRD (3,4). En ella se asume que el radionúclido está uniformemente distribuido en el órgano fuente, y se determina la dosis promedio en cada uno de los órganos blanco. Por otro lado, se establecen unas masas de referencia para los órganos del hombre patrón.

El estudio dosimétrico se puede dividir en varios apartados, según sean los órganos estudiados y la técnica utilizada para determinar la actividad acumulada: cuerpo entero, órganos críticos, tumor, estudio de la sangre y estudio de la orina. Además, existe la posibilidad de compaginar estos con un estudio de la distribución temprana y con la adquisición de imágenes de cuerpo entero.

En el estudio de la *distribución temprana* se realiza una adquisición dinámica, inyectando al paciente tumbado en la camilla de exploración (30 imágenes secuenciales de 1 minuto de abdomen y tórax.) . Lashgood y cols (8), en un estudio que incluyó 5 pacientes, encontraron un aclaramiento en sangre biexponencial tras la inyección en bolus intravenoso. La primera componente del aclaramiento en sangre era muy rápida; entre el 1.5 y 10 % de la dosis quedaba en sangre a los 60 minutos. Además, en los 30 minutos de observación, el radiofármaco era excretado por el riñón acumulándose rápidamente en la vejiga. La acumulación en hígado era asimismo rápida (entre el primer y quinto minuto).

La realización de una *imagen planar*, anterior y posterior, que comprenda *todo el cuerpo* a los 2, 7, 14, 21 y 28 días permite trazar perfiles de cuentas a lo largo del paciente y determinar la evolución temporal, con una única imagen, de la distribución del radiofármaco en el interior de todo el organismo (11).

La dosis de I-131 mIBG inyectada para realizar el estudio dosimétrico fue similar a la utilizada por otros autores (1,8,9). Por otro lado, el seguimiento del paciente se realizó durante una semana, no alcanzándose las 10 mediciones ni realizándose una medida de cuerpo entero como control semanal hasta el inicio del tratamiento (1).

Para determinar la dosis recibida por la médula ósea se ha considerado como órgano fuente a todo el cuerpo, en lugar de sustraer a las actividades retenidas en cuerpo entero las actividades del tumor y del hígado, para obtener una gráfica de "cuerpo entero"

(1). De este modo, se ha utilizado la gráfica de S_{CE-ME} en lugar de S_{CE-MO} .

Las variaciones de la dosis recibida por unidad de actividad inyectada, según se utilice en el cálculo de la actividad acumulada una ecuación de tipo 7 (con el último semiperiodo efectivo determinado a partir de la curva de aclaramiento) o una del tipo 8 (con el último semiperiodo igual al físico), fueron entre el 15 y el 19 % (tabla 4), sobrestimándose en el segundo caso. Para evitar estas incertidumbres y ajustar lo más posible el cálculo de la dosis es recomendable realizar medidas sucesivas hasta que la retención en el cuerpo, o en el órgano, sea aproximadamente el 1 % de la dosis inyectada en el estudio dosimétrico(12).

Las dosis por unidad de actividad inyectada recibidas por nuestros pacientes fueron similares a las obtenidas por Fielding y cols (1) en un estudio realizado a un grupo de 25 niños con diagnóstico de neuroblastoma.

La curva de la actividad en cuerpo entero en función del tiempo obtenida en el estudio dosimétrico puede ser utilizada para determinar el día en que el paciente es dado de alta por retener una actividad menor que una de referencia.

Conclusión

La dosis absorbida en un órgano blanco producida por la acumulación de un radiofármaco en un órgano fuente puede ser calculada por la ecuación básica $D_b = \bar{A} \times S_{f,b}$, asumiendo una distribución uniforme del radiofármaco en el órgano fuente. La actividad acumulada en los distintos órganos (\bar{A}) se determina mediante el estudio de su evolución temporal con los equipos de medida comunes en un Servicio de Medicina Nuclear, y la dosis por unidad de actividad acumulada ($S_{f,b}$) se obtiene por interpolación a partir de los valores publicados en la literatura. Las dosis en distintos órganos evaluada siguiendo este modelo dependen de 1) la validez del propio modelo (suposiciones y simplificaciones que hace), 2) la fiabilidad de las medidas efectuadas, y 3) del seguimiento (número de medidas y extensión) del estudio dosimétrico.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento al Dr. F. Lecumberri (Servicio de Radiodiagnóstico) por la determinación volumétrica del tumor del segundo paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. FIELDING, S L; FLOWER, M A; ACKERY, D y cols: «Dosimetry of iodine 131 metaiodobenzylguanidine for treatment of resistant neuroblastoma: results of a UK study». Eur J Nucl Med, 1991, 18:308-316.
2. SISSON, J C; HUTCHINSON, R J; CAREY, J F; y cols: «Toxicity from treatment of neuroblastoma with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine». Eur J Nucl Med, 1988, 14:337-340.
3. LOEVINGER, R y BERMAN, M: A revised schema for calculating the absorbed dose from biologically distributed radionuclides. MIRD Pamphlet No. 1 (Revised), Nueva York, The Society of Nuclear Medicine, 1976.
4. LOEVINGER, R; BUDINGER, T F y WATSON, E E: MIRD Primer for absorbed dose calculations. The Society of Nuclear Medicine. Ed Rev. 1991
5. SNYDER, W S; FORD, M R; WARNER, G G y cols: "S," Absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. MIRD Pamphlet No. 11, Nueva York, The Society of Nuclear Medicine, 1975.
6. BERMAN, M: Kinetic models for absorbed dose calculations. MIRD Pamphlet No. 12, Nueva York, The Society of Nuclear Medicine, 1977.
7. National Council on Radiation Protection and Measurements. «Protection in Nuclear Medicine and Ultrasound Diagnostic Procedures in Children». NCRP Report 73, Bethesda, 1983
8. LASHFORD, L S; MOYES, J; OTT, R, y cols: «The biodistribution and pharmacokinetics of meta-iodobenzylguanidine in children neuroblastoma». Eur J Nucl Med, 1988, 13:574-577.
9. DARTE, L y TENNVALL, J: «Enhanced therapeutic tumor dose of ¹³¹I-MIBG by accelerated diuresis». Eur J Nucl Med, 1988, 14:512-514.
10. SHAPIRO, B: «Summary, Conclusions, and Future Directions of [¹³¹I]Metadiobenzylguanidine Therapy in the Treatment of Neural Crest Tumors». J Nucl Biol Med, 1991, 35:357-363.
11. ERT, S; DECKART, H; BEOTTNER, A; y cols: «Radiopharmacokinetics and radiation absorbed dose calculations from ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine». Nucl Med Commun, 1987, 8:643-653.
12. FIELDING, S L y FLOWER, F A: «Radiation Dosimetry of Radioiodine-labeled mIBG». En *Neuroblastoma mIBG in its Diagnosis and Management*. Springer-Verlag, Londres, 1989, pp 139-149

AUGMENTINE INTRAVENOSO: Especialidad de uso hospitalario. **COMPOSICION POR VIAL:** 500/50: Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 500 mg; ácido clavulánico (DCI)(sal potásica): 50 mg. 1g/200: Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 1.000 mg; ácido clavulánico (DCI) (sal potásica): 200 mg, 2g/200: Amoxicilina (DCI) (sal sódica): 2.000 mg; ácido clavulánico (DCI) (sal potásica): 200 mg. **PROPIEDADES:** Es un preparado antibacteriano de amplio espectro constituido por amoxicilina (sal sódica) y ácido clavulánico (sal potásica). Ver detalle de 'gérmenes sensibles' en la literatura del producto. **INDICACIONES:** La asociación de amoxicilina y ácido clavulánico por vía i.v. está indicada en el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles: respiratorias y O.R.L. (otitis medias, sinusitis, amigdalitis), renales y uro-genitales (cistitis, uretritis, pielonefritis), ginecológicas (genitales), de piel y de tejidos blandos, intra-abdominales (en particular peritonitis), osteo-articulares (osteomielitis), septicemia, endocarditis, profilaxis en cirugía abdominal. **POSOLOGIA:** Se administrará exclusivamente por vía i.v. La posología, por convención, se expresa en cantidad de amoxicilina. A) ADULTOS: Se utilizarán las presentaciones '1g/200 mg' ó '2g/200 mg'. **Pacientes con función renal normal:** La posología habitual es de 1g, dos ó cuatro veces diarias por vía i.v. directa muy lenta ó por perfusión rápida. En las septicemias e infecciones graves, la dosis puede ser elevada a 8 g diarios e incluso hasta 12 g diarios. Jamás debe superarse, en un adulto, la cantidad de 200 mg de ácido clavulánico por administración y la de 1.200 mg de ácido clavulánico al día. Así, para una dosis de hasta 6 g diarios, se utilizará la presentación de '1g/200 mg' y para una dosis de hasta 12 g diarios, se utilizará la de '2g/200 mg'. **Pacientes con insuficiencia renal:** Utilizando la presentación de '1g/200 mg' se dosificará con las cantidades siguientes, consideradas como máximo: 1 g como dosis inicial y, a continuación, 500 ó 250 mg cada 12 horas en función del aclaramiento de creatinina, 10-30 ml/mn ó 10 ml/mn respectivamente. **Profilaxis quirúrgica:** 1 g durante la inducción a la anestesia en intervenciones de duración inferior a 1 hora. En operaciones más duraderas, pueden ser necesarias más dosis de 1 g (hasta un máximo de 4 g en 24 horas). Si la intervención supone un alto riesgo de infección puede continuarse esta administración durante varios días, como terapia postquirúrgica, bien por vía i.v. ó por vía oral. B) NIÑOS, LACTANTES Y RECIENTES NACIDOS: Se utilizará la presentación '500/50 mg'. **Niños y lactantes a partir de 3 meses (5 a 40 kg):** Usar 100 mg/kg/día, en 4 administraciones al día por vía i.v. directa muy lenta ó por perfusión. En las infecciones graves, la dosis será de 200 mg/kg/día en 4 perfusiones al día. **Recién nacidos y lactantes hasta 3 meses (2,5 a 5 kg):** Usar 100 mg a 150 mg/kg/día, en 3 perfusiones al día. **Prematuros:** Usar 100 mg/kg/día, en 2 perfusiones al día. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION:** No preparar solución más que en el momento de la inyección. En adultos no deberá administrarse más de '1g/200 mg' por dosis por vía i.v. directa, ni más de '2g/200 mg' por cada perfusión. En niños, lactantes y recién nacidos no deberá administrarse más de 25 mg/kg por dosis por vía i.v. directa, ni más de 50 mg/Kg por cada perfusión. La correcta administración del producto exige respetar unas normas estrictas sobre los disolventes y volúmenes adecuados a utilizar, tiempo de administración, etc., por lo que antes de su utilización se recomienda consultar el prospecto que acompaña a cada presentación ó la información correspondiente en monografías y otros medios informativos del producto. **CONTRAINDICACIONES:** Alergia a penicilinas, mononucleosis infecciosa, leucemia linfóide y asociación con alopurinol. **PRECAUCIONES:** Debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas ó con antecedentes de un fondo alérgico, fundamentalmente medicamentoso. Usar con precaución en los casos de insuficiencia renal, grave alteración hepática ó lactancia. **Embarazo:** No se ha establecido su inocuidad durante el mismo. **INCOMPATIBILIDADES:** De manera general se recomienda no mezclarlo con ningún otro producto en la misma jeringa ó frasco de infusión. No debe utilizarse como disolventes soluciones inyectables de glucosa (dextrosa), de bicarbonato sódico ó dextrano. Para más información, consultar el prospecto incluido en cada presentación ó monografías y otros medios informativos del producto. **INTERACCIONES:** Evitar su administración conjunta con antibióticos bacteriostáticos, por su posible antagonismo. La amoxicilina a concentraciones altas, puede interferir con algunas determinaciones analíticas. **EFECTOS SECUNDARIOS:** Trastornos de tipo digestivo (náuseas, vómitos, etc.), alérgicos y erupciones cutáneas máculo-papulares. Más raramente, elevación moderada de las transaminasas, algunos casos raros de hepatitis aguda citolítica ó colestática transitoria (con ó sin ictericia), nefritis intersticial aguda, anemia, leucopenia y trombopenia reversibles y algunos casos de colitis pseudomembranosa tras la administración de amoxicilina. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Con las dosis recomendadas no se han descrito síntomas de intoxicación. Ante una reacción de hipersensibilidad, se suspenderá su administración y se aplicará el tratamiento específico (antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, etc.). **PRESENTACIONES Y P.V.P. IVA-4:** Frasco para perfusión '500/50 mg', 1 vial, 383 ptas.; frasco vial '1g/200 mg', 1 vial, 763 ptas.; frasco para perfusión '2g/200 mg', 1 vial, 1.216 ptas. **AUGMENTINE. Envases Clínicos:** 500/50 mg EC 100 viales, 20.430 P.V.L. - 24.851 P.V.P. IVA. 1g/200 mg EC 100 viales, 40.743 P.V.L. - 49.559 P.V.P. IVA. 2g/200 mg EC 50 viales, 32.463 P.V.L. - 39.487 P.V.P. IVA. Augmentine es marca registrada. **Nombre y domicilio social del titular de la Autorización de Comercialización.** SmithKline Beecham, S.A. C/. Valle de la Fuenfría, 3 28034 MADRID.